

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exviera 250 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg dasabuvīra (*dasabuvirum*) (nātrija sāls monohidrāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 45 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Smilškrāsas, ovālas apvalkotās tabletes, izmērs 14,0 mm x 8,0 mm ar iegravētu uzrakstu 'AV2' vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Exviera ir indicēts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.2., 4.4., un 5.1. apakšpunktu).

Informāciju par iedarbību uz C hepatīta vīrusa (CHV) katru specifisko genotipu, skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar dasabuvīru jāuzsāk un jākontrolē ārstam, kuram ir pieredze hroniska C hepatīta ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 250 mg dasabuvīra (viena tablete) divas reizes dienā (no rīta un vakarā).

Dasabuvīru nedrīkst lietot monoterapijas veidā. Dasabuvīrs jālieto kombinācijā ar citām zālēm CHV ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Skatīt zāļu aprakstus par zālēm, kuras tiek lietotas kombinācijā ar dasabuvīru.

Ieteicamās vienlaicīgi lietojamās zāles un dasabuvīra lietošanas ilgums ir norādīts 1. tabulā.

1. tabula. Vienlaicīgai lietošanai ieteicamās zāles un dasabuvīra terapijas ilgums atkarībā no pacientu populācijas

Pacientu populācija	Terapija*	Terapijas ilgums
1.b genotips, ar kompensētu aknu cirozi vai bez tās	dasabuvīrs + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs	12 nedēļas Iepriekš neārstētiem pacientiem ar 1.b genotipa infekciju un minimālu vai mēreni izteiktu fibrozi var apsvērt 8 nedēļu terapiju** (skatīt 5.1. apakšpunktu, GARNET pētījums)
1.a genotips, bez aknu cirozes	dasabuvīrs + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + ribavirīns*	12 nedēļas
1.a genotips, ar kompensētu aknu cirozi	dasabuvīrs + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + ribavirīns*	24 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktu)
* Piebilde: ja pacientam ir nezināma 1. apakšgenotipa vīrusu infekcija vai jaukta 1. genotipa vīrusu infekcija, jāizmanto 1.a genotipa vīrusu infekcijas ārstēšanai ieteicamā shēma. ** Novērtējot aknu slimības smaguma pakāpi ar neinvazīvām metodēm, asins biomarkieru kombinācija vai aknu cietības mērījumu un asins analīzes kombinācija palielina precizitāti, un šīs pārbaudes veicamas pirms 8 nedēļu terapijas visiem pacientiem ar mēreni izteiktu fibrozi.		

Izlaistas devas

Ja dasabuvīra deva ir izlaista, nozīmēto devu var lietot sešu stundu laikā. Ja pēc ierastā dasabuvīra lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā sešas stundas, aizmirstā deva NAV jālieto un pacientam nākamā deva jālieto ierastajā laikā. Pacienti jāinstruē nelietot dubultu devu.

Īpašas pacientu grupas

HIV-1 blakusinfekcija

Jāizmanto 1. tabulā norādītā shēma. Ieteicamās HIV pretvīrusu zāļu devas skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktā. Sīkāku informāciju skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

Aknu transplantu recipienti

Aknu transplantu recipientiem ir ieteicama 24 nedēļas ilga dasabuvīra, ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra un ribavirīna kombinācijas lietošana. Terapijas sākumā var būt piemērota mazāka ribavirīna deva. Pētījumā ar aknu transplantu recipientiem ribavirīna deva tika noteikta individuāli, un vairums pētījuma dalībnieku saņēma 600 – 800 mg lielas dienas devas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ieteicamās kalcineirīna inhibitoru devas skatīt 4.5. apakšpunktā.

Gados vecāki cilvēki

Dasabuvīra devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai dializējamiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā dasabuvīra devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja pacientam jālieto ribavirīns, informāciju par tā lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt ribavirīna zāļu aprakstā.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh*) dasabuvīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Dasabuvīru nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Dasabuvīra drošums un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Apvalkotā tablete ir paredzēta iekšķīgai lietošanai. Pacienti jāinformē, ka tablete jānorij vesela (piemēram, pacienti nedrīkst tableti košļāt, sasmalcināt vai izšķīdināt). Lai palielinātu uzsūkšanos, dasabuvīra tablete jālieto kopā ar uzturu, neņemot vērā tauku un kaloriju saturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Etinilestradiolu saturošu zāļu, piemēram, vairumā kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu un maksts gredzenu, lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Lietojot dasabuvīru vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem enzīmu induktoriem, ir paredzama pazemināta dasabuvīra koncentrācija plazmā un terapeitiskās iedarbības vājināšanās (skatīt 4.5. apakšpunktu). Kontrindicēto induktoru piemēri ir minēti tālāk.

Enzīmu induktori:

- karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls;
- efavirenz, nevirapīns, etravirīns;
- apalutamīds, enzalutamīds;
- mitotāns;
- rifampicīns;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

Zāles, kas ir spēcīgi CYP2C8 inhibitori, var palielināt dasabuvīra koncentrāciju plazmā, un tos nedrīkst lietot vienlaicīgi ar dasabuvīru (skatīt 4.5. apakšpunktu). Kontrindicēto CYP2C8 inhibitoru piemēri ir minēti turpmāk.

CYP2C8 inhibitors:

- gemfibrozils

Dasabuvīru lieto kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru. Kontrindikācijas skatīt ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra zāļu aprakstā.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Dasabuvīrs nav ieteicams lietošanai monoterapijā, un tas jālieto kombinācijā ar citām zālēm C hepatīta infekcijas ārstēšanai (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Aknu dekompensācijas un aknu mazspējas risks pacientiem ar aknu cirozi

Pēc zāļu reģistrācijas ir ziņots par aknu dekompensāciju un aknu mazspēju, tostarp arī aknu transplantāciju vai letālu iznākumu, pacientiem, kuri ārstēti ar dasabuvīru ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar un bez ribavirīna. Lielākajai daļai šo pacientu ar smagu iznākumu jau pirms ārstēšanas uzsākšanas bija progresējošas vai dekompensētas cirozes pazīmes. Lai arī progresējošas aknu slimības dēļ ir grūti noteikt cēloņsakarību, iespējamo risku nevar pilnībā izslēgt.

Dasabuvīru nevajadzētu lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.2., 4.3., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu cirozes pacientiem:

- Jāuzrauga aknu dekompensācijas klīniskās pazīmes un simptomi (piemēram, ascīts, aknu encefalopātija, varikozu vēnu asiņošana).
- Uzsākot ārstēšanu, pirmo 4 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas un, ņemot vērā klīniskos rādītājus, arī vēlāk, ir nepieciešami aknu laboratoriskie izmeklējumi, tostarp tiešā bilirubīna līmeņa noteikšana.
- Ārstēšana jāpārtrauc, ja pacientam novēro aknu dekompensācijas pazīmes.

ALAT līmeņa paaugstināšanās

Klīniskajos pētījumos par dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanu kopā ar ribavīrīnu vai bez tā aptuveni 1% dalībnieku (35 no 3039) radās pārejoša ALAT līmeņa paaugstināšanās līdz līmenim, kas > 5 reizes pārsniedza normas augstāko robežu. ALAT līmeņa paaugstināšanās bija asimptomātiska un parasti tika novērota terapijas pirmajās četrās nedēļās, turklāt netika novērota vienlaicīga bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Turpinot lietot dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kopā ar ribavīrīnu vai bez tā, ALAT līmenis aptuveni divu nedēļu laikā pēc paaugstināšanās pakāpeniski pazeminājās.

Šī ALAT līmeņa paaugstināšanās bija ievērojami biežāka pētījumu dalībnieku apakšgrupās, kas lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus vai kontraceptīvos vaginālos gredzenus (6 no 25 dalībniecēm); (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turpretim ALAT paaugstināšanās gadījumu sastopamība pētījuma dalībniecēm, kuras lietoja cita veida estrogēnus, kas parasti tiek lietoti hormonu aizstājterapijā (piemēram, perorāli un lokāli lietojamās estradiola un konjugēto estrogēnu formas), bija līdzīga sastopamības biežumam, kas novērots pētījuma dalībniecēm, kuras nelietoja estrogēnus saturošas zāles (aptuveni 1% katrā grupā).

Pacientēm, kuras lieto etinilestradiolu saturošas zāles (piemēram, vairumu kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu vai kontraceptīvos vaginālos gredzenus), pirms dasabuvīra ar ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra terapijas sākšanas to lietošana jāpārtrauc vai to vietā jāsāk lietot alternatīvi kontracepcijas līdzekļi (piemēram, tikai progestīnu saturoši līdzekļi vai nehormonālie kontracepcijas līdzekļi) (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Lai gan ar dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanu saistītā ALAT līmeņa paaugstināšanās ir asimptomātiska, pacienti jāinstruē uzmanīties no agrīniem aknu iekaisuma brīdinājuma simptomiem, piemēram, nespēka, vājuma, ēstgribas zuduma, sliktas dūšas un vemšanas, kā arī vēlīnajām pazīmēm, piemēram, dzeltenu izkārnījumu krāsas pārmaiņām, un šādu simptomu gadījumā nekavējoties konsultēties ar ārstu. Regulāra aknu enzīmu līmeņa kontrole nav nepieciešama pacientiem, kam nav aknu cirozes (par cirozes gadījumiem skatīt iepriekš). Zāļu lietošanas agrīnas pārtraukšanas dēļ ir iespējama rezistences attīstība, tomēr ietekme uz turpmāko terapiju nav zināma.

Grūtniecība un vienlaicīga lietošana ar ribavīrīnu

Skatīt arī 4.6. apakšpunktu.

Lietojot dasabuvīru kombinācijā ar ribavīrīnu, jāievēro ārkārtīga piesardzība, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās pacientēm un vīriešu pacientu partnerēm (skatīt 4.6. apakšpunktu un sīkāku informāciju skatīt ribavīrīna zāļu aprakstā).

Lietošana kopā ar takrolimu, sirolimu un everolimu

Lietojot dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru vienlaicīgi ar sistēmiski lietojamo takrolimu, sirolimu vai everolimu, palielinās imūnsupresantu koncentrācija, jo ritonavīrs inhibē CYP3A (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lietojot dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru vienlaicīgi ar sistēmiski lietojamo takrolimu, novēroti nopietni un/vai dzīvībai bīstami notikumi, un līdzīgs risks var būt sagaidāms ar sirolimu un everolimu.

Jāizvairās lietot takrolimu vai sirolimu vienlaicīgi ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, ja vien ieguvums nepārsniedz risku. Ja takrolims vai sirolims tiek lietots vienlaicīgi ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, jāievēro piesardzība. Ieteicamās devas un uzraudzības stratēģiju skatīt 4.5 apakšpunktā. Everolimu nevar lietot, jo trūkst atbilstošas devas stipruma devas pielāgošanai.

Sākot lietot dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, kā arī visā šo zāļu lietošanas laikā, jāuzrauga takrolima vai sirolima koncentrācija asinīs un pēc vajadzības jāpielāgo zāļu deva un/vai lietošanas biežums. Bieži jāpārbauda, vai pacientiem nav kādu izmaiņu nieru darbībā vai ar takrolimu vai sirolimu saistītas nevēlamās reakcijas. Papildu norādījumus par takrolima vai sirolima lietošanu un uzraudzību skatīt tā zāļu aprakstā.

Depresija vai psihiska slimība

Ziņots par depresijas un retāk pašnāvniecisku domu, pašnāvības mēģinājumu gadījumiem, lietojot dasabuvīru ar vai bez ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra terapijas, lielākajā daļā gadījumu kombinācijā ar ribavirīnu. Lai gan dažos gadījumos pacientiem anamnēzē bija depresija, psihiska slimība un/vai vielu ļaunprātīga lietošana, cēloņsakarību ar dasabuvīra kopā ar ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīru terapiju vai bez tās izslēgt nav iespējams. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus ar depresiju vai psihisku slimību anamnēzē. Pacienti un kopēji ir jāinstruē informēt zāļu parakstītāju par jebkādam izmaiņām uzvedībā un garastāvoklī un jebkādam pašnāvnieciskām domām.

Genotipam specifiska aktivitāte

Terapijas shēmas atkarībā no CHV genotipa skatīt 4.2. apakšpunktā. Informāciju par genotipam specifisku viroloģisko un klīnisko aktivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā.

Dasabuvīra efektivitāte ir noteikta tikai ar pacientiem, kam ir 1. genotipa CHV infekcija; dasabuvīru nav atļauts lietot citu genotipu vīrusu infekciju ārstēšanai, izņemot 1. genotipa.

Vienlaicīga lietošana ar citām tiešās darbības pretvīrusu zālēm pret CHV

Dasabuvīra efektivitāte un drošums ir pierādīts kombinācijā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar vai bez ribavirīna. Dasabuvīra vienlaicīga lietošana ar citām pretvīrusu zālēm nav pētīta, un tādēļ nav ieteicama.

Atkārtota terapija

Dasabuvīra efektivitāte pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši dasabuvīru vai zāles, pret kurām ir paredzama krustota rezistence, nav pierādīta.

Lietošana vienlaicīgi ar statīniem

Rosuvastatīns

Sagaidāms, ka dasabuvīrs kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru pastiprinās rosuvastatīna iedarbību vairāk kā 3 reizes. Ja ārstēšanas laikā ir nepieciešama rosuvastatīna terapija, maksimālajai rosuvastatīna dienas devai ir jābūt 5 mg (skatīt 4.5. apakšpunktu, 2. tabula).

Pitavastatīns un fluvastatīns

Mijiedarbība ar pitavastatīnu un fluvastatīnu nav pētīta. Teorētiski ir sagaidāms, ka dasabuvīrs kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru pastiprinās pitavastatīna un fluvastatīna iedarbību. Ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra terapijas laikā ieteicams īslaicīgi pārtraukt pitavastatīna/fluvastatīna lietošanu. Ja ārstēšanas laikā ir nepieciešama statīnu terapija, iespējama pāreja uz pravastatīna/rosuvastatīna terapiju samazinātās devās (skatīt 4.5. apakšpunktu, 2. tabulu).

Pacientu ar HIV blakusinfekciju ārstēšana

Dasabuvīru ieteicams lietot kopā ar paritaprevīru/ombitasvīru/ritonavīru, ritanovīrs var tikt izvēlēts rezistences dēļ pret proteāzes inhibitoriem (PI) pacientiem ar vienlaicīgu HIV infekciju, kuriem netiek veikta antiretrovīrusu terapija. Pacientus ar vienlaicīgu HIV infekciju bez supresīvas antiretrovirālās terapijas, nedrīkst ārstēt ar dasabuvīru. Vienlaicīgas HIV infekcijas gadījumā rūpīgi jāapsver mijiedarbība ar citām zālēm (sīkāku informāciju skatīt 4.5. apakšpunktā, 2. tabulā).

Atazanavīru var lietot kombinācijā ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, ja tos lieto vienlaicīgi. Jāatzīmē, ka atazanavīru nedrīkst lietot kopā ar ritonavīru, jo ritonavīra 100 mg deva vienu reizi dienā ir iekļauta ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra fiksētajā kombinācijā. Kombinācija rada paaugstinātu hiperbilirubinēmijas attīstības risku (ieskaitot acu dzelti), īpaši ja ribavirīns ir C hepatīta terapijas shēmas sastāvā.

Darunavīru devā 800 mg vienu reizi dienā, ja tiek lietots vienlaicīgi ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, var lietot, ja nepastāv plaša PI rezistence (darunavīra iedarbība samazinās). Jāatzīmē, ka darunavīru nedrīkst lietot kopā ar ritonavīru, jo ritonavīrs devā 100 mg vienu reizi dienā ir iekļauts ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra fiksētās kombinācijas sastāvā.

Par citu HIV proteāzes inhibitoru, izņemot atazanavīru un darunavīru, lietošanu skatīt ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra zāļu aprakstu.

Raltegravīra iedarbība ir būtiski palielināta (2 reizes). Kombinācijas lietošana ierobežotai pacientu grupai, kurus ārstēja 12-24 nedēļas, nebija saistīta ar jebkādiem īpašiem drošuma apsvērumiem.

Rilpivirīna iedarbība būtiski palielinājās (3 reizes), to lietojot kombinācijā ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, kā rezultātā iespējama QT intervāla pagarināšanās. Pievienojot HIV proteāzes inhibitoru (atazanavīru, darunavīru), rilpivirīna iedarbība var pastiprināties vēl vairāk, un tādēļ to vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Rilpivirīnu jālieto piesardzīgi, atkārtoti kontrolējot EKG.

NNRTI, izņemot rilpivirīnu, (efavirens, etravirīns un nevirapīns) lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

B vīrusa hepatīta reaktivācija

Saņemti ziņojumi par B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācijas gadījumiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam. Dažkārt šie gadījumi beigušies letāli. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Ar BHV/CHV vienlaicīgi inficētiem pacientiem ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Lietošana cukura diabēta pacientiem

Uzsākot C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanu ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekli, cukura diabēta pacientiem var uzlaboties glikozes līmeņa kontrole, kas potenciāli var izraisīt simptomātisku hipoglikēmiju. Cukura diabēta pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekli, ir rūpīgi jākontrolē cukura līmenis, jo īpaši ārstēšanas pirmajos 3 mēnešos, un nepieciešamības gadījumā jāmaina diabēta medikamentozā terapija. Par diabēta ārstēšanu atbildīgais pacienta ārsts ir jāinformē par ārstēšanas uzsākšanu ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekli.

Laktoze

Exviera satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Dasabuvīrs vienmēr jālieto kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru. Lietojot vienlaicīgi, tie savstarpēji mijiedarbojas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ šo vielu mijiedarbība ir uzskatāma par kombinētu.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Lietošana vienlaicīgi ar enzīmu induktoriem var palielināt nevēlamo blakusparādību un AIAT līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt arī 2. tabulu).

Lietošana vienlaicīgi ar etinilestradiolu var palielināt AIAT līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Kontrindicētie enzīmu induktori ir norādīti 4.3. apakšpunktā.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Dasabuvīra iespējamā ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

In vivo veiktos zāļu mijiedarbības pētījumos ir vērtēta kombinētas terapijas (arī ritonavīra) kopējā efektivitāte. Turpmākajos apakšpunktos ir aprakstītas specifiskās transportvielas un metabolizējošie enzīmi, kurus ietekmē dasabuvīrs, lietojot to kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru. Norādījumus par iespējamo zāļu mijiedarbību un ieteicamās dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas devām skatīt 2. tabulā.

Zāles, kuru vielmaiņu ietekmē CYP3A4

Sīkāku informāciju skatīt ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas zāļu aprakstā (skatīt arī 2. tabulu).

Zāles, kuru transportēšanu nodrošina OATP

Sīkāku informāciju par OATP1B1, OATP1B3 un OATP2B1 substrātiem skatīt ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra zāļu aprakstā (skatīt 2. tabulu).

Zāles, kuru transportēšanu nodrošina BCRP (krūts vēža rezistentais proteīns)

Dasabuvīrs ir BCRP inhibitors *in vivo*. Dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas vienlaicīga lietošana kopā ar zālēm, kas ir BCRP substrāti, var paaugstināt šo transportvielu substrātu koncentrāciju plazmā, kādēļ var būt nepieciešama devas pielāgošana/pacienta klīniska novērošana. Šādas zāles ir sulfasalazīns, imatinibs un daži statīni (skatīt 2. tabulu). Konkrētas norādes par rosuvastatīnu, kas tika vērtēts zāļu mijiedarbības pētījumā, skatīt arī 2. tabulā.

Zāles, kuras transportē P-glikoproteīns zarnās

Lai gan dasabuvīrs *in vitro* inhibē P-gp, pēc vienlaicīgas dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas lietošanas, nozīmīgas P-gp substrāta digoksīna iedarbības intensitātes pārmaiņas nav novērotas. Tomēr, nevar izslēgt, ka dasabuvīrs pastiprina dabigatrāna eteksilāta sistēmisko iedarbību, inhibējot P-gp zarnās.

Zāles, kuru vielmaiņu nosaka glikuronizācija

Dasabuvīrs ir UGT1A1 inhibitors *in vivo*. Vienlaicīga dasabuvīra lietošana ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē UGT1A1, palielina to koncentrāciju plazmā, tādēļ gadījumos, kad tiek lietotas zāles ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, levotiroksīns), ieteicams nodrošināt standarta klīnisko novērošanu. Konkrētas norādes par raltegravīru un buprenorfinu, kas tika vērtēti zāļu mijiedarbības pētījumos, skatīt 2. tabulā. Dasabuvīrs inhibē UGT1A4, 1A6 un inhibē UGT2B7 zarnās *in vitro* un *in vivo* atbilstošās koncentrācijās.

Zāles, kuru vielmaiņu nosaka CYP2C19

Vienlaicīga dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas lietošana var vājināt CYP2C19 metabolizēto zāļu (piemēram, lansoprazola, esomeprazola un s-mefenitoīna) iedarbības intensitāti, tādēļ var būt jāpielāgo devas un/vai jānodrošina klīniska uzraudzība. Šajos mijiedarbības pētījumos ir vērtēti tādi CYP2C19 substrāti kā omeprazols un escitaloprāms (skatīt 2. tabulu).

Zāles, kuru vielmaiņu nosaka CYP2C9

Dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas lietošana neietekmēja CYP2C9 substrāta varfarīna iedarbības intensitāti. Nav paredzams, ka būtu jāpielāgo citu CYP2C9 substrātu (NPL, piemēram, ibuprofēna), pretdiabēta līdzekļu (piemēram, glimepirīda, glipizīda) devas.

Zāles, kuru vielmaiņu nosaka CYP2D6 vai CYP1A2

Dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas lietošana neietekmēja CYP2D6/CYP1A2 substrāta duloksetīna iedarbības intensitāti. Samazinājās CYP1A2 substrāta ciklobenzaprīna iedarbības intensitāte. Ja tiek lietoti citi CYP1A2 substrāti (piemēram, ciprofloksacīns, ciklobenzaprīns, teofilīns vai kofeīns), var būt nepieciešama klīniska uzraudzība un devas pielāgošana. Nav paredzams, ka būtu jāpielāgo CYP2D6 substrātu (piemēram, desipramīna, metoprolola vai dekstrometorfāna) devas.

Zāles, kas izdalās caur nierēm ar transporta proteīnu starpniecību

Kā liecina mijiedarbības trūkums ar tenofovīru (OAT1 substrātu), dasabuvīrs nenomāc organisko anjonu transportvielu (OAT1 substrāts) *in vivo*. *In vitro* pētījumi liecina, ka dasabuvīrs nav organisko katjonu transportvielu (OKT2), organisko anjonu transportvielu (OAT3) vai vairāku zāļu un toksīnu olbaltumvielu (*MATE1* un *MATE2K*) ekstrūziju inhibitori klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Tāpēc nav paredzams, ka dasabuvīrs ietekmēs zāles, kuru ekskrēcija galvenokārt notiek caur nierēm ar šo transportvielu starpniecību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Citu zāļu iespējamā ietekme uz dasabuvīra farmakokinētiku

Zāles, kas inhibē CYP2C8

Dasabuvīra lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas inhibē CYP2C8 (piemēram, teriflunomīdu, deferasiroksu) var palielināt dasabuvīra koncentrāciju plazmā. Spēcīgu CYP2C8 inhibitoru lietošana kopā ar dasabuvīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu un 2. tabulu).

Enzīmu induktori

Ir paredzams, ka dasabuvīra lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem enzīmu induktoriem pazeminās dasabuvīra koncentrāciju plazmā un vājinās to terapeitisko iedarbību. Kontrindicētie enzīmu induktori ir norādīti 4.3. apakšpunktā un 2. tabulā.

Dasabuvīrs ir P-gp un KVRP substrāts, un tā galvenais metabolīts M1 ir OKT1 substrāts *in vitro*. Nav paredzams, ka P-gp un KVRP inhibīcija izraisīs klīniski nozīmīgu dasabuvīra iedarbības intensitātes pastiprināšanos (skatīt 2. tabulu).

Visos zāļu mijiedarbības pētījumos ir kvantitatīvi noteikts dasabuvīra metabolīta M1 daudzums. Šī metabolīta iedarbības intensitātes pārmaiņas kopumā atbilda novērotajām dasabuvīra iedarbības intensitātes pārmaiņām, izņemot pētījumus ar CYP2C8 inhibitoru gemfibrozilu, kura laikā metabolīta iedarbības intensitāte samazinājās līdz pat 95%, un CYP3A induktoru karbamazepīnu, kura laikā metabolīta iedarbības intensitāte samazinājās tikai par 39%.

Pacienti, kuri lieto K vitamīna antagonistus

Tā kā, lietojot dasabuvīru kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, var mainīties aknu darbība, ieteicams rūpīgi uzraudzīt Starptautiskā Standartizētā Koeficienta (*International Normalised Ratio*, (INR)) vērtības.

Zāļu mijiedarbības pētījumi

Ieteikumi par dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanu kopā ar citiem medikamentiem ir sniegti 2. tabulā.

Ja pacients dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanas laikā lieto citas zāles, ar kurām iespējama mijiedarbība, vai uzsāk šādu zāļu lietošanu, ir jāapsver vienlaicīgi lietoto zāļu devas pielāgošana vai atbilstoša klīniskā kontrole (2. tabula).

Ja vienlaicīgi lietoto zāļu devu pielāgošanu veic saistībā ar dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra terapiju, devas atkārtoti jāpielāgo, kad dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošana ir pabeigta.

2. tabulā atspoguļota vidējo rādītāju attiecība pēc mazāko kvadrātu metodes (*Least Squares Means Ratio*) (90% ticamības intervāls) ietekme uz dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra koncentrāciju un vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrāciju.

Bultiņu virziens norāda iedarbības izmaiņu virzienu (C_{max} un AUC) paritaprevīram, ombitasvīram, dasabuvīram un vienlaicīgi lietotām zālēm ($\uparrow$ = pieaugums vairāk nekā par 20%, $\downarrow$ = samazināšanās vairāk nekā par 20%, $\leftrightarrow$ = nav izmaiņu vai izmaiņas nepārsniedz 20%).

Šis saraksts nav pilnīgs. Dasabuvīru lieto kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru. Mijiedarbības skatīt ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra zāļu aprakstā.

2. tabula Dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
AMINOSALICILĀTI						
Sulfasalazīns Mehānisms: paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs inhibē KVRP.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↑ sulfasalazīns				Dasabuvīru + ombitasvīru/paritapre vīru/ritanovīru vienlaicīgi lietojot ar sulfasalazīnu, jāievēro piesardzība.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI						
Digoksīns Viena 0,5 mg deva Mehānisms: dasabuvīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs inhibē P-gp.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ digoksīns	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,0 5)	Kaut arī digoksīna devas pielāgošana nav nepieciešama, ieteicama atbilstoša digoksīna līmeņa kontrolē serumā.
		↔ dasabuvīrs	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,0 7)	
		↔ ombitasvīrs	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,0 2)	
		↔ paritaprevīrs	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,0 2)	
ANTIBIOTISKIE LĪDZEKĻI SISTĒMISKAI LIETOŠANAI						
Sulfometoksaz ols/ trimetoprims 800/160 mg divreiz dienā Mehānisms: dasabuvīra iedarbības pastiprināšanā s, iespējams, tādēļ, ka	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ Sulfametoksaz ols	1, 21 (1, 15– 1, 28)	1, 17 (1, 14–1, 20)	1, 15 (1, 10– 1, 20)	Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↑ trimetoprims	1, 17 (1, 12– 1, 22)	1, 22 (1, 18–1, 26)	1, 25 (1, 19– 1, 31)	
		↑ dasabuvīrs	1, 15 (1, 02– 1, 31)	1, 33 (1, 23–1, 44)	NP	
		↔ ombitasvīrs	0, 88 (0, 83– 0, 94)	0, 85 (0, 80–0, 90)	NP	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
trimetoprimis inhibē CYP2C8		↓ paritaprevīrs	0,78 (0,61– 1,01)	0,87 (0,72–1,06)	NP	
PRETVĒŽA LĪDZEKĻI						
Apalutamīds Enzalutamīds Mitotāns Mehānisms: apalutamīds, enzalutamīds vai mitotāns inducē CYP3A4.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ dasabuvīrs ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Imatinibs Mehānisms: paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs inhibē KVRP.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↑ imatinibs				Ir ieteicama pacientu klīniska novērošana un imatiniba devas samazināšana.
ANTIKOAGULANTI						
Varfarīns viena 5 mg deva un citi K vitamīna antagonisti	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ R-varfarīns	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,0 5)	Kaut arī nav paredzamas izmaiņas varfarīna farmakokinētikā, jebkura K vitamīna antagonista lietošanas gadījumā ieteicams rūpīgi kontrolēt INR. Tā jārikojas, jo ārstēšanas laikā ar dasabuvīru kopā ar ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru vai bez tā mainās aknu darbība.
		↔ S-varfarīns	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,0 2)	
		↔ dasabuvīrs	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,1 3)	
		↔ ombitasvīrs	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,0 2)	
		↔ paritaprevīrs	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,0 9)	
Dabigatrāna eteksilāts Mehānisms: paritaprevīrs un ritonavīrs inhibē intestinālo P- gp.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↑ dabigatrāna eteksilāts				Dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs var paaugstināt dabigatrāna eteksilāta koncentrāciju plazmā. Ieteicams ievērot piesardzību
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI						
Karbamazepīn s 200 mg vienu reizi dienā, pēc tam	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ karbamazepīn s	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,4 5)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		↓ karbamazepīn a	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,6 1)	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
200 mg divas reizes dienā Mehānisms: karbamazepīns inducē CYP3A4.		10,11-epoksīds ↓ dasabuvīrs ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs	 0,45 (0,41-0,50) 0,69 (0,61-0,78) 0,34 (0,25-0,48)	 0,30 (0,27-0,33) 0,69 (0,64-0,74) 0,30 (0,23-0,38)	 NP NP NP	
Fenobarbitāls Mehānisms: fenobarbitāls inducē CYP3A4.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ dasabuvīrs ↓ paritaprevīrs ↓ ombitasvīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Fenitoīns Mehānisms: fenitoīns inducē CYP3A4.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ dasabuvīrs ↓ paritaprevīrs ↓ ombitasvīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
S-mefenitoīns Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ s-mefenitoīns				Klīniska novērošana un s-mefenitoīna devas pielāgošana var būt nepieciešama.
ANTIDEPRESANTI						
Escitaloprāms Viena 10 mg deva	dasabuvīrs + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ escitaloprāms ↑ S-desmetil- citaloprāms ↔ dasabuvīrs ↔ ombitasvīrs ↔ paritaprevīrs	1,00 (0,96-1,05) 1,15 (1,10-1,21) 1,10 (0,95-1,27) 1,09 (1,01-1,18) 1,12 (0,88-1,43)	0,87 (0,80-0,95) 1,36 (1,03-1,80) 1,01 (0,93-1,10) 1,02 (1,00-1,05) 0,98 (0,85-1,14)	NP NP 0,89 (0,79-1,00) 0,97 (0,92-1,02) 0,71 (0,56-0,89)	Escitaloprāma devas pielāgošana nav nepieciešama.
Duloksetīns Viena 60 mg deva	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↓ dulkosetīns ↔ dasabuvīrs ↔ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs	0,79 (0,67-0,94) 0,94 (0,81-1,09) 0,98 (0,88-1,08) 0,79 (0,53-1,16)	0,75 (0,67-0,83) 0,92 (0,81-1,04) 1,00 (0,95-1,06) 0,83 (0,62-1,10)	NP 0,88 (0,76-1,01) 1,01 (0,96-1,06) 0,77 (0,65-0,91)	Duloksetīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
PRETSENĪŠU LĪDZEKĻI						
Ketokonazols 400 mg vienu reizi dienā Mehānisms:	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ ketokonazols ↑ dasabuvīrs ↔ ombitasvīrs	1,15 (1,09-1,21) 1,16 (1,03-1,32) 0,98 (0,90-1,06)	2,17 (2,05-2,29) 1,42 (1,26-1,59) 1,17 (1,11-1,24)	NP NP NP	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra zāļu aprakstu).

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
ketokonazols un paritaprevīrs/ ritonavīrs/ ombitasvīrs inhibē CYP3A4/P-gp .		↑ paritaprevīrs	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NP	
ANTIHIPERLIPIDĒMISKIE LĪDZEKĻI						
Gemfibrozils 600 mg divas reizes dienā Mehānisms: dasabuvīra iedarbības intensitātes palielināšanās CYP2C8 inhibīcijas dēļ un paritaprevīra iedarbības intensitātes palielināšanās, iespējams, gemfibrozila izraisītas OATP1B1 inhibīcijas dēļ.	dasabuvīrs + paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ dasabuvīrs	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NP	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		↑ paritaprevīrs	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NP	
PREMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI						
Rifampicīns Mehānisms: rifampicīns inducē CYP3A4/ CYP2C8.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ dasabuvīrs ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
BIGUANĪDU GRUPAS PRETHIPERGLIKĒMIJAS LĪDZEKĻI IEKŠĪGAI LIETOŠANAI						
Metformīns Viena 500 mg deva	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↓ metformīns	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84- 0,97)	NP	Lietojot dasabuvīru + ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru, vienlaicīgi lietota metformīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84- 1,07)	
		↔ ombitasvīrs	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98- 1,04)	
		↓ paritaprevīrs	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13- 1,31)	
KALCIJA KANĀLU BLOKATORI						
Amlodipīns Viena 5 mg deva	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ amlodipīns	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NP	Amlodipīna devu jāsamazina par 50% un jāveic pacienta novērošanu attiecībā uz klīnisko iedarbību.
		↔ dasabuvīrs	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
		↔	1,00	1,00	1,00	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.		ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs	(0,95-1,06) 0,77 (0,64-0,94)	(0,97-1,04) 0,78 (0,68-0,88)	(0,97-1,04) 0,88 (0,80-0,95)	
KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI						
Etinilestradiol s/ norgestimāts 0,035/0,25 mg vienu reizi dienā Mehānisms: iespējams, paritaprevīrs, ombitasvīrs un dasabuvīrs var inhibēt UGT.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ etinilestradiols	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1, 33)	Etinilestradiolu saturēši perorālie kontracepcijas līdzekļi ir kontrindicēti (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		Norgestimāta metabolīti:				
		↑ norgestrels	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3, 57)	
		↑ norelgestromī ns	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3, 85)	
		↓ dasabuvīrs	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0, 95)	
		↔ ombitasvīrs	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1, 12)	
		↓ paritaprevīrs	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1, 14)	
Noretindrons (tikai progestīnu saturēšas zāles) 0,35 mg vienu reizi dienā	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ noretindrons	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1, 13)	Ne noretindrona, ne dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1, 13)	
		↔ ombitasvīrs	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1, 03)	
		↑ paritaprevīrs	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1, 80)	
DIURĒTISKIE LĪDZEKĻI						
Furosemīds Viena 20 mg deva Mehānisms: iespējams, paritaprevīrs, ombitasvīrs un dasabuvīrs var izraisīt UGT1A1 inhibīciju.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ furosemīds	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NP	Nepieciešama pacientu novērošanu attiecībā uz klīnisko iedarbību; var būt nepieciešama devas samazināšana par 50%. Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1, 14)	
		↔ ombitasvīrs	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1, 16)	
		↔ paritaprevīrs	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1, 38)	
CHV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI						
Sofosbuvīrs 400 mg vienreiz dienā	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ sofosbuvīrs	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91- 2,37)	NP	Lietojot dasabuvīru + ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru, vienlaicīgi lietota sofosbuvīra
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27	NP	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Mehānisms: paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs inhibē BCRP un P-gp				(1,14- 1,42)		devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95- 1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ ombitasvīrs	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87- 0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevīrs	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71- 1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
ĀRSTNIECĪBAS AUGU PREPARĀTI						
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) Mehānisms: divšķautņu asinszāle inducē CYP3A4.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ dasasvīrs ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKLĪ: PROTEĀZES INHIBITORI						
Vispārējo informāciju par ārstēšanu pacientiem ar HIV blakusinfekciju, tai skaitā informāciju par iespējamām pretvīrusa shēmām, kuras var lietot skatīt 4.4. apakšpunktā (Pacientu ar HIV blakusinfekciju ārstēšana) un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra zāļu aprakstā.						
Atazanavīrs 300 mg vienu reizi dienā (lietots tajā pašā laikā) Mehānisms: atazanavīra izraisīta OATP inhibīci ja var palielināt paritaprevīra iedarbības intensitāti.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ atazanavīrs	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Ieteicamā atazanavīra deva, lietojot ar dasabuvīru un ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru bez ritonavīra, ir 300 mg. Atazanavīrs jālieto vienlaicīgi ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritapre vīru/ritonavīru. Ritanovīra deva ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra kombinācijā pastiprinās atazanovīra farmakokinētiku.
		↔ dasabuvīrs	0,83 (0,71-0,94)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombitasvīrs	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevīrs	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
Atazanavīrs/ ritonavīrs 300/100 mg vienu reizi dienā (lietojot vakarā) Mehānisms: paritaprevīra iedarbības intensitāti var palielināt	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ atazanavīrs	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanonvīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Atazanavīrs kopā ar ombitasvīra/ paritaprevīra/
		↔ dasabuvīrs	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitasvīrs	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevīrs	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
atazanavīra izraisīta OATP1B1/B3 inhibīcija un ritonavīra papilddevas izraisīta CYP3A inhibīcija.						ritanovīra + dasabuvīra kombināciju izraisa bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, sevišķi, ja ribavirīns ietilpst C hepatīta terapijas shēmā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
Darunavīrs 800 mg vienu reizi dienā (lietots tajā pašā laikā) Mehānisms nav zināms	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↓ darunavīrs	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Ieteicamā darunavīra deva, lietojot vienā laikā ar ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru + dasabuvīru bez ritonavīra, ir 800 mg vienu reizi dienā (ritanovīra deva ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra kombinācijā pastiprinās darunavīra farmakokinētiku). Šādu shēmu var lietot pie nosacījuma, ka nepastāv plaša rezistence pret PI (piemēram, nepastāv ar darunavīra rezistenci saistītās mutācijas (RAM) (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).
		↔ dasabuvīrs	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitasvīrs	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevīrs	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Darunavīrs/ ritonavīrs 600/100 mg divas reizes dienā Mehānisms nav zināms	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ darunavīrs	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Nav ieteicama darunavīra lietošana kopā ar ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru + dasabuvīru pacientiem ar plašu rezistenci pret PI. Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↓ dasabuvīrs	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ ombitasvīrs	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevīrs	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienu reizi dienā (lietojot vakarā) Mehānisms nav zināms	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ darunavīrs	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	Nav ieteicama darunavīra lietošana kopā ar ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru + dasabuvīru pacientiem ar plašu rezistenci pret PI. Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↓ dasabuvīrs	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ ombitasvīrs	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevīrs	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
Lopinavīrs/ ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā ¹ Mehānisms:	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ lopinavīrs	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Lopinavīra/ ritonavīra lietošana devās 400/100 mg divas reizes dienā vai 800/200 mg vienu reizi dienā kopā ar dasabuvīru un ombitasvīru/ paritaprevīru/
		↔ dasabuvīrs	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
		↔ ombitasvīrs	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevīrs	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	

Zāles/ Iespējama mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
lopinavīra un lielāku ritonavīra devu izraisīta CYP3A/efluks a transportvielu inhibīcija var palielināt paritaprevīra iedarbības intensitāti.						ritonavīru ir kontrindicēta paritaprevīra iedarbības pastiprināšanās dēļ (skatīt ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra zāļu aprakstu).
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKLĪ: NENUKLEOZĪDU REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI						
Rilpivirīns ² 25 mg vienu reizi dienā, lietojot no rīta kopā ar ēdienu ² Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ rilpivirīns ↔ dasabuvīrs ↔ ombitasvīrs ↑ paritaprevīrs	2,55 (2,08-3,12) 1,18 (1,02-1,37) 1,11 (1,02-1,20) 1,30 (0,94-1,81)	3,25 (2,80-3,77) 1,17 (0,99-1,38) 1,09 (1,04-1,14) 1,23 (0,93-1,64)	3,62 (3,12-4,21) 1,10 (0,89-1,37) 1,05 (1,01-1,08) 0,95 (0,84-1,07)	Vienlaicīga dasabuvīra un ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra lietošana ar rilpivirīnu vienu reizi dienā var tikt apsvērta tikai pacientiem bez QT intervāla pagarināšanās, ja vienlaicīgi netiek lietotas zāles, kas izraisa QT intervāla pagarināšanos. Ja šāda kombinācija tiek lietota, nepieciešama atkārtota EKG kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Efavirens/ emtricitabīns/ tenofovīra diso- proksilfumarāts 600/300/200 mg vienu reizi dienā Mehānisms: Iespējams, efavirens var inducēt enzīmus.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Efavirens (enzīmu induktors) vienlaicīgas lietošanas shēmas ar paritaprevīru/ritonavīru + dasabuvīru izraisīja ALAT līmeņa paaugstināšanos, un tādēļ pētījums tika pārtraukts priekšlaicīgi.			Vienlaicīga lietošana ar efavirensa saturošu shēmu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).	
Nevirapīns Etravirīns	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ dasabuvīrs ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs			Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKLĪ: INTEGRĀZES KĒDES PĀRVIETOŠANAS INHIBITORI						
Dolutegravīrs 50 mg vienu reizi dienā Mehānisms: iespējams, tāpēc, ka paritaprevīrs, dasabuvīrs un ombitasvīrs inhibē UGT1A1, bet ritonavīrs inhibē CYP3A4	dasabuvīrs + ombitasvīrs/pari taprevīrs/ritonav īrs	↑ dolutegravīrs	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30- 1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Lietojot kopā ar dasabuvīru + ombitasvīru/paritapre vīru/ritonavīru, dolutegravīra deva nav jāpielāgo.
		↔ dasabuvīrs	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92- 1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvīrs	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90- 1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevīrs	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67- 1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā Mehānisms: paritaprevīrs, ombitasvīrs un desabuvīrs inhibē UGT1A1.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ raltegravīrs	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Raltegravīra vai dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKLĪ: NUKLEOZĪDU INHIBITORI						
Abakavīrs/ lamivudīns 600/300 mg vienu reizi dienā	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ abakavīrs	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NP	Lietojot kopā ar dasabuvīru + ombitasvīru/paritapre vīru/ritonavīru, abakavīra vai lamivudīna deva nav jāpielāgo.
		↓ lamivudīns	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvīrs	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvīrs	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevīrs	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Emtricitabīns/ tenofovīrs 200 mg vienu reizi dienā/ 300 mg vienu reizi dienā	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ emtricitabīns	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Ne emtricitabīna/ tenofovīra, ne dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ tenofovīrs	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ dasabuvīrs	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitasvīrs	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevīrs	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
HMG CoA REDUKTĀZES INHIBITORI						
Rosuvastatīns 5 mg vienu reizi dienā	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/	↑ rosuvastatīns	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maksimālai rosuvastatīna diennakts devai
		↔	1,07	1,08	1,15	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Mehānisms: paritaprevīrs inhibē OATP1B un dasabuvīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs inhibē KVRP.	ritonavīrs	dasabuvīrs	(0,92-1,24)	(0,92-1,26)	(1,05-1,25)	vajadzētu būt 5 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ ombitasvīrs	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ paritaprevīrs	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Pravastatīns 10 mg vienu reizi dienā Mehānisms: paritaprevīrs inhibē OATP1B1.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ pravastatīns	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NP	Pravastatīna deva jāsamazina par 50 %. Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ ombitasvīrs	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ paritaprevīrs	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
Fluvastatīns Mehānisms: paritaprevīrs inhibē OATP1B/ KVRP Pitavastatīns Mehānisms: paritaprevīrs inhibē OATP1B.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↑ fluvastatīns ↑ pitavastatīns ↔ dasabuvīrs ↔ ombitasvīrs ↔ paritaprevīrs				Nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar fluvastatīnu un pitavastatīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Terapijas laikā ieteicams uz laiku pārtraukt fluvastatīna un pitavastatīna lietošanu. Ja terapijas laikā ir nepieciešama statīnu terapija, iespējams lietot pravastatīnu vai rosuvastatīnu samazinātā devā. Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
IMŪNSUPRESANTI						
Ciklosporīns 30 mg vienu reizi dienā ³ Mehānisms: ciklosporīnu ietekmē ritonavīra izraisīta CYP3A4 inhibīcija, un paritaprevīra iedarbības intensitāte var	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ ciklosporīns	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,81-18,09)	Uzsākot lietošanu vienlaicīgi ar dasabuvīru un ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru, jālieto viena piektā daļa no kopējās ciklosporīna dienas devas vienu reizi dienā kopā ar ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru. Nepieciešams veikt ciklosporīna līmeņa
		↓ dasabuvīrs	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ ombitasvīrs	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevīrs	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klīniskie komentāri
paliecināties ciklosporīna izraisītas OATP/KVRP/ P-gp inhibīcija s dēļ.						kontroli un pēc nepieciešamības pielāgot devu un/vai intervālus starp devām. Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Everolims Viena 0,75 mg deva Mehānisms: Everolima darbību ietekmē ritonavīra izraisīta CYP3A4 inhibīcija	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ everolims	4,74 (4,29- 5,25)	27,1 (24,5- 30,1)	16,1 (14,5 - 17,9) ⁴	Everolimu nav ieteicams lietot kopā ar dasabuvīru un ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru būtiskas everolima iedarbības pastiprināšanās dēļ, jo nevar atbilstoši pielāgot devas ar pieejamiem devas stipriem.
		↔ dasabuvīrs	1,03 (0,90 - 1,18)	1,08 (0,98 - 1,20)	1,14 (1,05 - 1,23)	
		↔ ombitasvīrs	0,99 (0,95 - 1,03)	1,02 (0,99 - 1,05)	1,02 (0,99 - 1,06)	
		↔ paritaprevīrs	1,22 (1,03 - 1,43)	1,26 (1,07 - 1,49)	1,06 (0,97 - 1,16)	
Sirolims Viena 0,5 mg deva ⁵ Mehānisms: Sirolima darbību	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ Sirolims	6,40 (5,34 - 7,68)	38,0 (31,5 – 45,8)	19,6 (16,7 – 22,9) ⁶	Sirolimu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar dasabuvīru un ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru, ja vien ieguvums nepārsniedz risku
		↔ dasabuvīrs	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01- 1,25)	
		↔ ombitasvīrs	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98- 1,12)	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
ietekmē ritonavīra izraisīta CYP3A4 inhibīcija		↔ paritaprevīrs	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00- 1,34)	(skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja sirolimu lieto kopā ar dasabuvīru un ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru, sirolimu 0,2 mg lietot divas reizes nedēļā (katru 3. vai 4. dienu, ik nedēļu vienās un tajās pašās divās nedēļas dienās). Sirolima koncentrācija asinīs ir jāpārbauda reizi 4 līdz 7 dienās līdz 3 secīgās analīzes ir uzrādījušas stabilu sirolima minimālo koncentrāciju. Pēc vajadzības jāpielāgo sirolima deva un /vai lietošanas biežums. 5 dienas pēc dasabuvīra un ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra terapijas pabeigšanas, jāatsāk tādas pašas sirolima devas un dozēšanas biežumu kādas tās bija pirms dasabuvīra un ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra terapijas, līdztekus ar ierasto sirolima koncentrācijas asinīs uzraudzību.
Takrolims Viena 2 mg deva ⁷ Mehānisms: takrolima darbību ietekmē ritonavīra izraisīta CYP3A4 inhibīcija.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ takrolims	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21, 2)	Takrolimu nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritapre vīru/ritonavīru, ja vien ieguvums nepārsniedz risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja takrolimu lieto vienlaicīgi ar dasabuvīru un ombitasvīru/ paritaprevīru/
		↔ dasabuvīrs	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,1 1)	
		↔ ombitasvīrs	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,9 6)	
		↓ paritaprevīrs	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,8 0)	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
						ritonavīru, takrolimu nedrīkst lietot dienā, kad tiek sākota dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošana. Sākot no nākamās dienas pēc tam, kad sākota dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošana, takrolimu atsāk lietot samazinātā devā, pamatojoties uz takrolima koncentrāciju asinīs. Takrolima ieteicamā deva ir 0,5 mg ik pēc 7 dienām. Sākot lietot dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, kā arī visā šo zāļu vienlaicīgas lietošanas periodā, jāuzrauga takrolima koncentrācija asinīs un pēc vajadzības jāpielāgo šo zāļu deva un/vai lietošanas biežums. Pabeidzot lietot dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, atbilstošu takrolima devu un lietošanas biežumu nosaka, pamatojoties uz takrolima koncentrāciju asinīs
DZELZS HELĀTI						
Deferazirokss	dasabuvīrs + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↑dasabuvīrs				Deferazirokss var paaugstināt dasabuvīra iedarbību un tas ir jālieto ar piesardzību.
ZĀLES MULTIPLĀS SKLEROZES ĀRSTĒŠANAI						
Teriflunomīds	dasabuvīrs + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↑dasabuvīrs				Teriflunomīds var paaugstināt dasabuvīra iedarbību un tas ir jālieto ar piesardzību.

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
OPIOĪDI						
Metadons 20–120 mg vienu reizi dienā ⁵	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ R-metadons	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Ne metadona, ne dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ S-metadons	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvīrs/paritaprevīrs un dasabuvīrs (pamatojoties uz krustenisko pētījumu salīdzinājumu)				
Buprenorfīns/ naloksone 4-24 mg/ 1-6 mg vienu reizi dienā ⁵ Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4, un paritaprevīrs, ombitasvīrs un dasabuvīrs inhibē UGT	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ buprenorfīns	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Ne buprenorfīna/ naloksone, ne dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↑ norbuprenorfi ns	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ naloksone	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NP	
		↔ ombitasvīrs/paritaprevīrs un dasabuvīrs (pamatojoties uz krustenisko pētījumu salīdzinājumu)				
MIORELAKSANTI						
Karisoprodols viena 250 mg deva Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↓ Karisoprodols	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NP	Karisoprodola devas nav pielāgošana nav nepieciešama, deva jāpalielina atbilstoši klīniskajām indikācijām.
		↔ dasabuvīrs	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
		↔ ombitasvīrs	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprevīrs	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
Ciklobenzaprī ns Viena 5 mg deva Mehānisms: vājāka iedarbība, iespējams, tādēļ, ka ritonavīrs inducē CYP1A2	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↓ ciklobenzaprīn s	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NP	Ciklobenzaprīna devas pielāgošana nav nepieciešama, deva jāpalielina atbilstoši klīniskajām indikācijām.
		↔ dasabuvīrs	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
		↔ ombitasvīrs	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevīrs	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
NARKOTISKIE ANALGĒTISKIE LĪDZEKĻI						
Paracetamols (lietojot fiksētu hidrokodona un	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ paracetamols	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NP	Lietojot dasabuvīru + ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru, vienlaicīgi lietota paracetamola
		↔ dasabuvīrs	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
paracetamola devu)		↔ ombitasvīrs	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	devas pielāgošana nav nepieciešama.
Viena 300 mg deva		↔ paritaprevīrs	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Hidrokodons (lietojot fiksētu hidrokodona un paracetamola devu)	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ hidrokodons	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NP	Lietojot dasabuvīru + ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru, jāapsver hidrokodona devas samazināšana par 50% un/vai klīniska uzraudzība.
Viena 5 mg deva		Dasabuvīra, ombitasvīra un paritaprevīra iedarbības pārmaiņas atbilst tām, kas jau aprakstītas saistībā ar paracetamolu.				
Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.						
PROTONU SŪKŅA INHIBITORI						
Omeprazols	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↓ omeprazols	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NP	Ja klīniski nepieciešams, jālieto lielākas omeprazola devas. Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
40 mg vienu reizi dienā		↔ dasabuvīrs	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19.		↔ ombitasvīrs	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevīrs	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Esomeprazols	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams:				Ja klīniski nepieciešams, jālieto lielākas esomeprazola/ lansoprazola devas.
Lansoprazols		↓ esomeprazols, lansoprazols				
Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19.						
SEDATĪVIE/HIPNOTISKIE LĪDZEKĻI						
Zolpidēms	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ zolpidēms	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NP	Zolpidēma devas pielāgošana nav nepieciešama. Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Viena 5 mg deva		↔ dasabuvīrs	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ ombitasvīrs	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevīrs	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Diazepāms	dasabuvīrs + ombitasvīrs/	↓diazepāms	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NP	Diazepāma devas pielāgošana nav

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Viena 2 mg deva Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19	paritaprevīrs/ ritonavīrs	↓ nordiazepāms	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NP	nepieciešama, deva jāpalielina atbilstoši klīniskajām indikācijām.
		↔ dasabuvīrs	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98- 1,12)	
		↔ ombitasvīrs	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88- 0,98)	
		↔ paritaprevīrs	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82- 1,03)	
Alprazolāms Viena 0,5 mg deva Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ alprazolāms	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NP	Ir ieteicama pacientu klīniska novērošana. Pamatojoties uz klīnisko atbildes reakciju, var apsvērt alprazolāma devas samazināšanu. Dasabuvīra + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,1 5)	
		↔ ombitasvīrs	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,0 4)	
		↔ paritaprevīrs	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,2 3)	
VAIROGDZIEDZERA HORMONI						
Levotiroksīns Mehānisms: paritaprevīrs, ombitasvīrs un dasabuvīrs inhibē UGT1A1.	dasabuvīrs + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↑ levotiroksīns			Var būt nepieciešama klīniskā novērošana un levotiroksīna devas pielāgošana.	
1. Lopinavīrs/ritonavīrs 800/200 mg vienu reizi dienā (vakarā) ir lietots arī kopā ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru. Ietekme uz tiešās iedarbības pretvīrusu līdzekļu un lopinavīra C_{max} un AUC bija līdzīga tai, kas novērota, lietojot lopinavīru/ritonavīru 400/100 mg divas reizes dienā kopā ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru gadījumā. 2. Pētījumā rilpivirīns tika lietots arī kopā ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru vakarā kopā ar ēdienu un četras stundas pēc vakariņām. Ietekme uz rilpivirīna iedarbības intensitāti bija līdzīga tai, kas novērota pēc rilpivirīna lietošanas no rīta kopā ar ēdienu un dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru. 3. Ciklosporīnu lietojot pa 100 mg monoterapijas veidā un pa 30 mg kopā ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, nepieciešama ciklosporīna devu attiecības normalizēšana ciklosporīna mijiedarbības dēļ ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru. 4. C¹²= koncentrācija pēc 12 stundām pēc vienas everolima devas. 5. Sirolima 2 mg tika lietots monoterapijā, 0,5 mg lietots kopā ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru. Nepieciešama sirolima devu attiecības normalizēšana tā mijiedarbības dēļ ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un dasabuvīru. 6. C²⁴= koncentrācija pēc 24 stundām pēc vienas ciklosporīna, takrolima vai sirolima devas. 7. Takrolimu lietojot pa 2 mg monoterapijas veidā un pa 2 mg kopā ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, nepieciešama takrolima devu attiecības normalizēšana tā mijiedarbības dēļ ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru. 8. Ziņots par normalizētām metadona, buprenorfīna un naloksone devām.						
Piebilde. Dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra devas bija sekojošas: ombitasvīrs 25 mg, paritaprevīrs 150 mg, ritonavīrs 100 mg vienu reizi dienā, un dasabuvīrs 400 mg vai 250 mg divas reizes dienā. Dasabuvīra iedarbība ir līdzīga 400 mg un 250 mg tablešu zāļu formām. Visos zāļu mijiedarbības pētījumos, izņemot zāļu mijiedarbības pētījumus ar						

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
karbamazepīnu, gemfibrozilu, ketokonazolu un sulfometoksazolu/trimetoprimu, tika lietotas vairākkārtīgas dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra devas.						

Pediatriskā populācija

Zāļu mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/ kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Lietojot dasabuvīru kopā ar ribavīrīnu, jāievēro ārkārtīga piesardzība, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās pacientēm sievietēm un pacientu vīriešu partnerēm. Visām dzīvnieku sugām, kas tika pakļautas ribavīrīna iedarbībai, ir pierādīta būtiska teratogēna un/vai embriotoksiska iedarbība, tādēļ ribavīrīns ir kontrindicēts grūtniecēm un pacientiem vīriešiem, kuru ir partnerēm ir grūtniecība. Sīkāku informāciju skatīt ribavīrīna zāļu aprakstā.

Pacientes sievietes: sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot ribavīrīnu, ja vien viņas ribavīrīna terapijas laikā un 4 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi.

Pacienti vīrieši un viņu partneres: pacientiem vai viņu reproduktīvā vecuma partnerēm ribavīrīna terapijas laikā un 7 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Etinilestradiols ir kontrindicēts lietošanai kopā ar dasabuvīru (skatīt 4.3. apakšpunktu). Papildus informāciju par noteiktiem hormonālās kontracepcijas līdzekļiem skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktā.

Grūtniecība

Dati par dasabuvīra lietošanu grūtniecēm ir ļoti ierobežoti. Pētījumi dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no dasabuvīra lietošanas grūtniecības laikā.

Ja ribavīrīns tiek lietots vienlaicīgi ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, jāņem vērā kontrindikācijas attiecībā uz ribavīrīna lietošanu grūtniecības laikā (skatīt arī ribavīrīna zāļu aprakstu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dasabuvīrs un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētikas dati dzīvniekiem liecina par dasabuvīra un tā metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā ar krūti barotiem zīdaiņiem ir iespējama zāļu blakusparādību attīstība, jāpieņem lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt dasabuvīra terapiju, ņemot vērā terapijas nozīmīgumu mātei. Pacientiem, kuri saņem ribavīrīnu, jāskatās arī ribavīrīna zāļu aprakstu.

Fertilitāte

Nav pieejami dati par dasabuvīra ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dasabuvīrs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka terapijas laikā ar dasabuvīru kombinācijā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un ribavīrīnu ir ziņots par nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pacientiem, kuri saņem dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kopā ar ribavīrīnu, visbiežāk ziņotās blakusparādības (vairāk nekā 20% pacientu) bija nogurums un slikta dūša. Procentuālais pacientu skaits, kuri neatgriezeniski pārtrauca ārstēšanos blakusparādību dēļ, bija 0,2% (5/2044) un 4,8% (99/2044) pacientu blakusparādību dēļ tika samazināta ribavīrīna deva.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Drošuma kopsavilkums ir pamatots ar 2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu kopējiem datiem cilvēkiem, kuri saņēma dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar vai bez ribavīrīna. Vairums 3. tabulā minēto blakusparādību pēc dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru shēmu lietošanas bija 1. smaguma pakāpes.

Nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamību. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) vai ļoti reti ($< 1/10\,000$).

3. tabula. Ar dasabuvīru novērotās blakusparādības kombinācijā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru vai ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un ribavīrīnu

Sastopamības biežums	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs /ritonavīrs un ribavīrīns* N = 2044	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs N = 588
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
Bieži	Anēmija	
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		
Biežums nav zināms	Anafilaktiskas reakcijas	Anafilaktiskas reakcijas
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		
Retāk	Dehidratācija	
<i>Psihiskie traucējumi</i>		
Ļoti bieži	Bezmiegs	
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja	
Bieži	Vemšana	
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		
Biežums nav zināms	Aknu dekompensācija un aknu mazspēja	Aknu dekompensācija un aknu mazspēja
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
Ļoti bieži	Nieze	
Bieži		Nieze
Reti	Angioedēma	Angioedēma
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
Ļoti bieži	Astēnija Nogurums	

*Dati satur informāciju par visiem pacientiem 2. un 3. fāzes klīniskos pētījumos, kas bija inficēti ar 1. tipa genotipa vīrusu, tai skaitā pacientiem ar cirozi. Piebilde. Laboratorisko rādītāju novirzes skatīt 4. tabulā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Salīdzinot ar pacientiem bez aknu cirozes, pacientiem ar kompensētu aknu cirozi pārejoša hiperbilirubinēmija bija biežāk, kad ribavirīns bija daļa no ārstēšanas shēmas.

Laboratorisko rādītāju novirzes

Noteiktu laboratorisko rādītāju izmaiņas ir atspoguļotas 4. tabulā. Lai vienkāršotu izklāstu, ir sniegta salīdzinošā tabula; tiešu salīdzinājumu starp pētījumiem izdarīt nav iespējams, jo to dizains ir atšķirīgs.

4. tabula. Noteiktas ārstēšanas rezultātā radušās laboratorisko rādītāju novirzes

Laboratoriskie rādītāji	<i>SAPPHIRE I un II</i>	<i>PEARL II, III un IV</i>	<i>TURQUOISE II</i> (pacienti ar cirozi)
	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + ribavirīns 12 nedēļas N = 770 n (%)	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs 12 nedēļas N = 509 n (%)	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + ribavirīns 12 vai 24 nedēļas N = 380 n (%)
ALAT			
>5-20 x NAR* (3. pakāpe)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 x NAR (4. pakāpe)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Hemoglobīns			
<100-80 g/l (2. pakāpe)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (3. pakāpe)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (4. pakāpe)	0	0	1/380 (0,3%)
Kopējais bilirubīns			
>3-10 x NAR (3. pakāpe)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 x NAR (4. pakāpe)	1/765 (0,1%)	0	0
*NAR: Normas augšējā robeža			

ALAT līmeņa paaugstināšanās serumā

Saskaņā ar apvienotajiem klīnisko pētījumu rezultātiem par dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanu kopā ar ribavirīnu vai bez tā 1% pētījumu dalībnieku pēc terapijas sākšanas ALAT līmenis serumā paaugstinājās vairāk kā 5 reizes virs normas augšējās robežas (NAR). Tā kā šādas paaugstināšanās sastopamība starp sievietēm, kas vienlaicīgi lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, bija 26%, šo zāļu lietošana vienlaicīgi ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ir kontrindicēta. ALAT līmeņa paaugstināšanās netika novērota, lietojot cita veida sistēmiskos estrogēnus (piemēram, estradiolu un konjugētos estrogēnus), kas parasti tiek lietoti hormonu aizstājterapijai. ALAT līmeņa paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska un attīstījās terapijas pirmo četru nedēļu laikā (vidēji pēc 20 dienām, ar amplitūdu 8–57 dienas), un vairumā gadījumu izzuda, turpinot terapiju. Divi pacienti, no kuriem viena paciente lietoja etinilestradiolu, pilnībā pārtrauca dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanu ALAT līmeņa paaugstināšanās dēļ. Trīs pacienti, no kuriem viena paciente lietoja etinilestradiolu, īslaicīgi pārtrauca dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanu uz 1-7 dienām. Vairums šo ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumu bija pārejoši un novērtēti kā saistīti ar dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanu. ALAT līmeņa paaugstināšanās parasti nebija saistīta ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Aknu ciroze nebija ALAT līmeņa paaugstināšanās riska faktors (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās serumā

Pārejoša bilirubīna (galvenokārt netiešā) līmeņa paaugstināšanās serumā tika novērota pacientiem, kuri saņēma dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kopā ar ribavirīnu, kas saistīta ar paritaprevīra izraisītu bilirubīna transportvielu OATP1B1/1B3 inhibīciju un ribavirīna inducētu hemolīzi. Bilirubīna

līmeņa paaugstināšanās attīstījās pēc terapijas uzsākšanas, sasniedzot maksimumu 1. pētījuma nedēļā, un parasti izzuda, terapiju turpinot. Bilirubīna līmeņa palielināšanās nebija saistīta ar aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanos. Netiešā bilirubīna līmeņa palielināšanās biežums bija mazāks pacientiem, kuri nesaņēma ribavirīnu.

Aknu transplantu recipienti

Kopējais drošuma profils ar CHV inficētiem transplantu recipientiem, kuri lietoja dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kombināciju kopā ar ribavirīnu (papildus imūnsupresantiem) bija līdzīgs tam, kāds tika novērots 3. fāzes klīnisko pētījumu dalībniekiem, kurus ārstēja ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un ribavirīnu, lai gan dažu blakusparādību sastopamības biežums bija lielāks. 10 pacientiem (29,4%) vismaz vienu reizi pēc pētījuma sākuma novēroja hemoglobīna līmeņa pazemināšanos zem 10 g/dl. Hemoglobīna līmeņa pazemināšanās dēļ 10 no 34 pacientiem (29,4%) tika mainīta ribavirīna deva un 2,9% (1/34) ribavirīna terapija tika pārtraukta. Ribavirīnu devas pielāgošana neietekmēja SVR (*sustained viral response* – noturīga viroloģiska atbildes reakcija) rādītāju. Pieciem pacientiem, kuriem tika uzsākta ribavirīna terapija ar sākuma devām 1000-1200 mg dienā, bija nepieciešami eritropoetīni. Nevienam pacientam netika veikta asins pārliešana.

Pacienti ar vienlaicīgu HIV/CHV infekciju

Kopējais drošuma profils pacientiem ar vienlaicīgu CHV un HIV-1 infekciju bija līdzīgs tam, kas novērots pacientiem, kam bija tikai CHV infekcija. Pārejoša kopējā bilirubīna (galvenokārt netiešā) līmeņa paaugstināšanās >3 x NAR attīstījās 17 (27,0%) pacientiem; no kuriem 15 saņēma atazanavīru. Nevienam pacientam ar hiperbilirubinēmiju vienlaicīgi nenovēroja aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanos.

Ar GT1 inficēti pacienti ar cirozi vai bez tās, kuriem ir nopietni nieru darbības traucējumi vai nieru slimība terminālā stadijā (NSTS)

Dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar vai bez ribavirīna vērtēja 68 pētījuma dalībniekiem ar 1. genotipa infekciju ar cirozi vai bez tās, kuriem bija smagi nieru darbības traucējumi vai NSTS (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kopējais drošuma profils pētījuma dalībniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem bija līdzīgs tam, kas iepriekš veiktajos 3. fāzes pētījumos bija novērots pacientiem bez smagiem nieru darbības traucējumiem, izņemot to, ka lielākai daļai pētījumu dalībnieku bija nepieciešama iejaukšanās ar ribavirīnu saistītas hemoglobīna līmeņa serumā pazemināšanās dēļ. Vidējais pirmsterapijas hemoglobīna līmenis bija 12,1 g/dl un vidējais hemoglobīna līmeņa samazinājums terapijas beigās pētījuma dalībniekiem, kuri lietoja RBV, bija 1,2 g/dl. Trīsdesmit deviņiem no šiem 50 pētījuma dalībniekiem, kuri lietoja ribavirīnu, bija jāpārtrauc ribavirīna lietošana, un 11 no šiem pētījuma dalībniekiem tika ārstēti ar eritropoetīnu. Četriem pētījuma dalībniekiem hemoglobīna līmenis bija < 8 g/dl. Diviem pētījuma dalībniekiem tika veikta asins pārliešana. Anēmija kā nevēlama blakusparādība netika novērota 18 ar GT1b inficētiem pētījuma dalībniekiem, kuri nesaņēma ribavirīnu. Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar vai bez dasabuvīra tika vērtēts arī 18 ar GT1a un ar GT4 inficētiem pacientiem, kas nelietoja arī ribavirīnu; šiem pētījuma dalībniekiem anēmija kā nevēlama blakusparādība netika novērota.

Pediatriskā populācija

Dasabuvīra lietošanas drošums bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam līdz šim nav pierādīts. Dati nav pieejami.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Vislielākā dokumentētā dasabuvīra reizes deva, ko lietoja veseli brīvprātīgie, bija 2 g. Ar pētāmajām zālēm saistītas blakusparādības vai klīniski nozīmīgas laboratorisko rādītāju novirzes netika novērotas.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams veikt pacienta novērošanu attiecībā uz jebkādam blakusparādībām vai iedarbības pazīmēm vai simptomiem, lai varētu nekavējoties uzsākt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi; tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi. ATĶ kods: J05AP09

Darbības mehānisms

Dasabuvīrs ir CHV *NS5B* gēna, kas ir būtisks vīrusa genoma replikācijai, kodētās, no RNS atkarīgās RNS polimerāzes nenuklozīdu inhibitori.

Dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas vienlaicīga lietošana apvieno trīs tiešas iedarbības pretvīrusu zāles ar atšķirīgu darbības mehānismu un nedublējošiem rezistences profiliem, lai iedarbotos uz CHV vīrusu dažādās tā dzīves stadijās. Farmakoloģiskās īpašības skatīt ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas zāļu aprakstā.

Aktivitāte šūnu kultūrā un bioķīmiskos pētījumos

Dasabuvīra EC_{50} pret *1.a-H77* un *1.b-Con1* genotipa celmiem CHV replikona šūnu kultūras testos bija attiecīgi 7,7 un 1,8 nM. Dasabuvīra aktivitāte pret replikonu pavājinājās 12-13 reizes 40% cilvēka plazmas klātbūtnē. CHV replikona šūnu kultūras testā dasabuvīra vidējā EC_{50} pret replikoniem, kas satur *NS5B* no terapijai nepakļautu 1.a un 1.b genotipa izolātus, bija attiecīgi 0,77 nM (intervāls no 0,4 līdz 2,1 nM; n=11) un 0,46 nM (intervāls no 0,2 līdz 2 nM; n=10). Bioķīmiskā testā dasabuvīrs inhibēja 1.a un 1.b genotipa polimerāžu izlasi ar vidējo IC_{50} 4,2 nM (intervāls no 2,2 līdz 10,7 nM; n=7).

Dasabuvīra metabolīta M1 EC_{50} vērtības pret *1a-H77* un *1b-Con1* celmiem CHV replikona šūnu kultūrās bija attiecīgi 39 un 8 nM, un metabolīta M1 aktivitāte samazinājās 3-4 reizes 40% cilvēka plazmas klātbūtnē. Bioķīmiskajos testos dasabuvīrs bija mazāk aktīvs pret *2a*, *2b*, *3a* un *4a* genotipa CHV *NS5B* polimerāzēm (EK_{50} vērtības bija no 900 nM līdz > 20 μM).

Rezistence

Šūnu kultūrā

Šūnu kultūrā atlasītā vai 2.b un 3. fāzes klīniskajos pētījumos atklātā rezistence pret dasabuvīru, ko nosaka *NS5B* varianti, fenotipiski tika raksturota attiecīgajos 1.a vai 1.b genotipa replikonos.

1.a genotipa CHV *NS5B* jutību pret dasabuvīru samazināja *C316Y*, *M414T*, *Y448H*, *A553T*, *G554S*, *S556G/R* un *Y561H* substitūcijas. 1.a genotipa replikonā dasabuvīra aktivitāti 21 līdz 32 reizes samazināja *M414T*, *S556G* vai *Y561H* substitūcijas, 152 līdz 261 reizi - *A553T*, *G554S* vai *S556R* substitūcijas, bet 1472 un 975 reizes - *C316Y* un *Y448H* substitūcijas. *G558R* un *D559G/N* tika novērotas kā terapijas izraisītās substitūcijas, taču dasabuvīra aktivitāti pret šiem variantiem nebija iespējams noteikt sliktās replikācijas spējas dēļ. 1.b genotipa CHV *NS5B* jutību pret dasabuvīru samazināja *C316N*, *C316Y*, *M414T*, *Y448H* un *S556G* substitūcijas. 1.b genotipa replikonā dasabuvīra aktivitāti 5 un 11 reizes attiecīgi samazināja *C316N* un *S556G* substitūcijas; 46 reizes - *M414T* vai *Y448H*, 1569 reizes - *C316*. Dasabuvīra aktivitāte pilnīgi

saglabājās pret replikoniem, kam nukleozīdu saistīšanas centrā bija substitūcija *S282T*, apakšējā *thumb* domēnā - substitūcija *M423T*, bet augšējā *thumb* domēnā – substitūcijas *P495A/S*, *P496S* vai *V499A*.

Pirmsterapijas CHV substitūcijas/polimorfisma ietekme uz atbildes reakciju

Lai noskaidrotu pirmsterapijas *NS3/4A*, *NS5A* vai *NS5B* substitūciju/polimorfisma saistību ar ieteiktās terapijas shēmas iznākumu, tika veikta apvienotā 2.b un 3. fāzes klīnisko pētījumu datu analīze dalībniekiem ar 1. genotipa CHV infekciju, kuri lietoja dasabuvīru, ombitasvīru un paritaprevīru kopā ar ribavīrīnu vai bez tā.

Šajā analīzē, kas tika veikta vairāk nekā 500 1.a genotipa paraugiem pirms terapijas uzsākšanas, visbiežāk atklātie ar rezistenci saistītie varianti bija *M28V* (7,4%) *NS5A* gadījumā un *S556G* (2,9%) *NS5B* gadījumā. *Q80K* variants, lai arī tas ir ļoti bieži sastopams *NS3* polimorfisms (41,2% paraugu), atbilst minimālai rezistencei pret paritaprevīru. Ar rezistenci saistītās aminoskābju pozīcijas *R155* un *D168* *NS3* gadījumā pirms terapijas bija sastopamas reti (mazāk nekā 1%). Šajā analīzē, kas tika veikta par vairāk nekā 200 1.b genotipa paraugiem pirms terapijas uzsākšanas, visbiežāk novērotie ar rezistenci saistītie varianti bija *Y93H* (7,5%) *NS5A* gadījumā, kā arī *C316N* (17,0%) un *S556G* (15%) *NS5B* gadījumā. Tā kā, lietojot ieteicamās terapijas shēmas, neveiksmīgas pretvīrusu terapijas biežums ar 1.a un 1.b genotipa CHV inficētiem pacientiem bija mazs, pirms terapijas sastopamiem vīrusa variantiem ir maza ietekme uz noturīgas virusoloģiskās atbildes reakcijas (*sustained virological response – SVR*) sasniegšanas iespēju.

Klīniskajos pētījumos

No 2510 ar 1. genotipa CHV inficētiem 2.b un 3. fāzes klīnisko pētījumu dalībniekiem, kuri lietoja dasabuvīru, ombitasvīru un paritaprevīru kopā ar ribavīrīnu vai bez tā (8, 12 vai 24 nedēļas), neveiksmīga pretvīrusu terapija (galvenokārt slimības recidīvs pēc terapijas beigām) bija 74 pētījuma dalībniekiem (3%). Ar terapiju saistītie varianti un to izplatība populācijā ar neveiksmīgu pretvīrusu terapiju raksturoti 5. tabulā. 67 ar 1.a genotipa vīrusu inficētiem pētījuma dalībniekiem *NS3* varianti tika atklāti 50 gadījumos, *NS5A* varianti - 46 gadījumos, *NS5B* varianti - 37 gadījumos, bet ar terapiju saistītie varianti visos trīs terapijas mērķproteīnos tika atklāti 30 gadījumos. No ar 1.b genotipa vīrusu inficētiem 7 pētījuma dalībniekiem ar terapiju saistīti *NS3* varianti tika atklāti 4 pētījuma dalībniekiem, *NS5A* varianti - 2 pētījuma dalībniekiem, bet gan *NS3*, gan *NS5A* varianti - 1 pētījuma dalībniekam. Nevienam ar 1.b genotipa vīrusu inficētam pētījuma dalībniekam netika atklāti ar terapiju saistīti vīrusa varianti visos 3 terapijas mērķproteīnos.

5. tabula. Ar terapiju saistītās aminoskābju substitūcijas apvienoto dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas datu analīzē RBV saturošas un RBV nesaturošas terapijas shēmas grupās 2.b un 3. fāzes klīniskajos pētījumos (N = 2 510)

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

- a Novērotas vismaz 2 pētījuma dalībniekiem ar viena apakštipa vīrusu.
- b N = 66 *NS5B* mērķproteīnam.
- c Substitūcijas tika novērotas kombinācijā ar citām terapijas izraisītām substitūcijām *NS3* pozīcijā R155 vai D168.
- d Novērota kombinācijā ar 1.b genotipa vīrusu inficētiem pētījuma dalībniekiem.
- e Novērota kombinācijā 6% (4/67) pētījuma dalībnieku.

Piezīme: Sekojošie varianti tika atlasīti šūnu kultūrā, bet nebija saistīti ar terapiju:

NS3 varianti - *A156T* 1.a genotipa vīrusam un *R155Q* un *D168H* 1.b genotipa vīrusam;

NS5A varianti - *Y93C/H* 1.a genotipa vīrusam un *L31F/V* vai *Y93H* kombinācijā ar *L28M*, *L31F/V* vai *P58S*

1.b genotipa vīrusam; un *NS5B* varianti - *Y448H* 1.a genotipa vīrusam un *M414T* un *Y448H* 1.b genotipa vīrusam.

Ar rezistenci saistīto substitūciju noturība

Ar rezistenci pret dasabuvīru, ombitasvīru un paritaprevīru saistīto aminoskābju substitūciju variantu *NS5B*, *NS5A* un *NS3* noturība ar 1.a genotipa vīrusu inficētiem pētījumu dalībniekiem tika pētīta 2.b fāzes klīniskajos pētījumos. 34 pētījuma dalībniekiem tika atklāti ar dasabuvīra terapiju saistīti *NS5B* varianti *M414T*, *G554S*, *S556G*, *G558R* vai *D559G/N*. 32 pētījuma dalībniekiem tika atklāti ar ombitasvīra terapiju saistīti *NS5A* varianti *M28T*, *M28V* vai *Q30R*. Ar paritaprevīra terapiju saistītie *NS3* varianti *V36A/M*, *R155K* vai *D168V* tika atklāti 47 pētījumu dalībniekiem.

NS3 varianti *V36A/M* un *R155K*, kā arī *NS5B* varianti *M414T* un *S556G* bija atrodamī vēl 48. nedēļā pēc terapijas beigām, savukārt *NS3* variants *D168V* un visi pārējie *NS5B* varianti 48. nedēļā pēc terapijas beigām vairs nebija konstatējami. Visi ar zāļu lietošanu saistītie *NS5A* varianti vēl arvien bija atrodamī 48. nedēļā pēc terapijas beigām. Tā kā ar 1.b genotipa vīrusu inficēto pacientu grupā bija liels *SVR* rādītājs, ar terapiju saistīto vīrusa variantu noturības tendences ar šī genotipa vīrusu inficēto pacientu grupā nebija iespējams noskaidrot.

Fakts, ka nav atklāts vīruss, kam ir ar rezistenci saistīta aminoskābju substitūcija, neliecina, ka tas vairs nav sastopams klīniski nozīmīgā līmenī. Ar rezistenci pret dasabuvīru un ombitasvīru/ paritaprevīru/ritonavīru saistīto substitūciju saturoša vīrusa rašanās vai persistences klīniskā ietekme ilgstošā laika posmā vai ietekme uz turpmāko terapiju nav zināma.

Krusteniskā rezistence

Sagaidāma krusteniskā rezistence starp *NS5A* inhibitoriem, *NS3/4A* proteāzes inhibitoriem un nenukleozīdu *NS5B* inhibitoriem farmakoterapeitiskās grupas ietvaros. Dasabuvīra, ombitasvīra vai paritaprevīra iepriekšējas lietošanas ietekme uz citu *NS5A* inhibitoru, *NS3/4A* proteāzes inhibitoru vai *NS5B* inhibitoru efektivitāti nav pētīta.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Dasabuvīra efektivitāte un drošums kombinācijā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un kopā ar ribavirīnu vai bez tā tika vērtēts astoņos 3. fāzes klīniskajos pētījumos, tai skaitā divos pētījumos, kuros piedalījās tikai pacienti ar kompensētu aknu cirozi (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), kopumā šajos pētījumos piedalījās vairāk nekā 2360 pacientu ar 1. genotipa C hepatīta vīrusa hronisku infekciju, kā redzams 6. tabulā.

6. tabula. 3. fāzes globāli, daudzcentru pētījumi ar dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas lietošanu kopā ar ribavirīnu (RBV) vai bez tā

Pētījums	Ārstēto pacientu skaits	CHV genotips (G T)	Kopsavilkums par pētījuma dizainu
Iepriekš neārstēti pacienti bez aknu cirozes			
<i>SAPPHIRE I</i>	631	GT1	A grupa: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + RBV B grupa: placebo
<i>PEARL III</i>	419	GT1b	A grupa: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + RBV B grupa: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs
<i>PEARL IV</i>	305	GT1a	A grupa: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + RBV B grupa: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs
GARNET (nemaskēts)	166	GT1b	dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs (8 nedēļas)
Ar peginterferonu + ribavirīnu iepriekš ārstēti pacienti bez aknu cirozes			
<i>SAPPHIRE II</i>	394	GT1	A grupa: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + RBV B grupa: placebo
<i>PEARL II</i> (nemaskēts pētījums)	179	GT1b	A grupa: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + RBV B grupa: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs
Iepriekš neārstēti un ar peginterferonu + ribavirīnu iepriekš ārstēti pacienti ar kompensētu cirozi			
<i>TURQUOISE II</i> (nemaskēts pētījums)	380	GT1	A grupa: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + RBV (12 nedēļas) B grupa: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + RBV (24 nedēļas)
<i>TURQUOISE III</i> (nemaskēts pētījums)	60	GT1b	dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs (12 nedēļas)

Visos astoņos pētījumos dasabuvīra deva bija 250 mg divas reizes dienā un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas deva bija 25/150/100 mg vienu reizi dienā. Pētījuma dalībniekiem, kuri lietoja ribavirīnu, tā deva bija 1000 mg dienā, ja ķermeņa masa bija mazāka par 75 kg, vai 1200 mg dienā, ja ķermeņa masa bija vismaz 75 kg.

Primārais mērķa kritērijs, lai noteiktu CHV izārstēšanas rādītāju 3. fāzes pētījumos, bija noturīga virusoloģiskā atbildes reakcija (*SVR*), kas tika definēta kā nekvantitējams vai nenosakāms CHV RNS līmenis 12 nedēļas pēc terapijas beigām (*SVR12*). Terapijas ilgums visos klīniskajos pētījumos bija noteikts, un tas nebija atkarīgs no pētījuma dalībnieka CHV RNS līmeņa (netika ievērots no reakcijas atkarīgs algoritms). CHV RNS līmenis plazmā klīniskajos pētījumos tika noteikts, izmantojot *COBAS TaqMan* CHV testu (2.0 versija), kas paredzēts lietošanai ar *High Pure* sistēmu (izņemot GARNET, kur izmantoja *COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan* CHV testu (2.0 versija). *High Pure* sistēmas testam bija zemāka nosakāmā robeža (*lower limit of quantification* (LLOQ)) – 25 SV/ml, un AmpliPrep testam LLOQ bija 15 SV/ml.

Klīniskie pētījumi iepriekš neārstētiem pieaugušajiem

SAPPHIRE I - 1. genotipa vīruss, iepriekš neārstēti pacienti bez aknu cirozes

Dizains: nejaušināts, globāls, daudzcentru, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums
Zāles: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs kopā ar ribavirīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 nedēļas

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N = 631) vecuma mediāna bija 52 gadi (intervāls: no 18 līdz 70 gadu vecumam); 54,5% dalībnieku bija vīrieši; 5,4% dalībnieku bija melnādaini; 15,2% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 79,1% dalībnieku CHV RNS līmenis pirms terapijas uzsākšanas bija vismaz 800 000 SV/ml; 15,4% dalībnieku bija portālā fibroze (F2), bet 8,7% dalībnieku bija tiltveida fibroze (F3); 67,7% pētījuma dalībnieku bija 1.a genotipa CHV infekcija; 32,3% dalībnieku bija 1.b genotipa CHV infekcija.

7. tabula. SVR12 rādītājs ar 1. genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem SAPHIRE I pētījumā

Terapijas iznākums	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs kopā ar RBV 12 nedēļas		
	n/N	%	95% TI
SVR12 visā pētījumā	456/473	96,4	94,7; 98,1
CHV 1.a genotips	308/322	95,7	93,4; 97,9
CHV 1.b genotips	148/151	98,0	95,8; 100,0
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nerasniedza SVR12			
Virusoloģiska neveiksme terapijas laikā ^a	1/473	0,2	
Recidīvs	7/463	1,5	
Cits ^b	9/473	1,9	

- a. Pierādīts CHV RNS līmenis ≥ 25 SV/ml pēc tam, kad terapijas laikā panāktais CHV RNS līmenis bija < 25 SV/ml, tika pierādīts CHV RNS līmeņa paaugstinājums par $1 \log_{10}$ SV/ml, salīdzinot ar zemāko līmeni, vai CHV RNS līmenis pastāvīgi bija ≥ 25 SV/ml vismaz 6 terapijas nedēļas.
- b. Cits ietver agrīnu zāļu lietošanas pārtraukšanu, kas nav saistīta ar virusoloģisku neveiksmi un trūkstošas CHV RNS līmeņa vērtības SVR12 perioda laikā.

Nevienam pētījuma dalībniekam ar 1.b genotipa CHV infekciju nebija virusoloģiskas neveiksmes terapija ārstēšanas laikā, un vienam pētījuma dalībniekam ar 1.b genotipa CHV infekciju attīstījās slimības recidīvs.

PEARL III - 1.b genotipa vīruss, iepriekš neārstēti pacienti bez aknu cirozes

Dizains: nejaušināts, globāls, daudzcentru, dubultmaskēts, ar terapijas shēmu kontrolēts pētījums
Zāles: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs bez ribavīrīna vai kopā ar ribavīrīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 nedēļas

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N = 419) vecuma mediāna bija 50 gadi (intervāls: no 19 līdz 70 gadu vecumam); 45,8% dalībnieku bija vīrieši; 4,8% dalībnieku bija melnādaini; 9,3% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 73,3% dalībnieku CHV RNS līmenis pirms terapijas uzsākšanas bija vismaz 800 000 SV/ml; 20,3% dalībnieku bija portālā fibroze (F2), bet 10,0% dalībnieku bija tiltveida fibroze (F3).

8. tabula. SVR12 rādītājs ar 1.b genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem PEARL III

pētījumā

Terapijas iznākums	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs 12 nedēļas					
	Kopā ar RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% TI	n/N	%	95% TI
SVR12 visā pētījumā	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nerasniedza SVR12						
Virusoloģiska neveiksme terapijas laikā	1/210	0,5		0/209	0	
Recidīvs	0/210	0		0/209	0	
Cits	0/210	0		0/209	0	

PEARL IV - 1.a genotipa vīruss, iepriekš neārstēti pacienti bez aknu cirozes

Dizains: nejaušināts, globāls, daudzcentru, dubultmaskēts, ar terapijas shēmu kontrolēts pētījums
Zāles: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs bez ribavirīna vai kopā ar ribavirīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 nedēļas

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N = 305) vecuma mediāna bija 54 gadi (intervāls: no 19 līdz 70 gadu vecumam); 65,2% dalībnieku bija vīrieši; 11,8% dalībnieku bija melnādaini; 20,7% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 86,6% dalībnieku CHV RNS līmenis pirms terapijas sākšanas bija vismaz 800 000 SV/ml; 18,4% dalībnieku bija portālā fibroze (F2), bet 17,7% dalībnieku bija tiltveida fibroze (F3).

9. tabula. SVR12 rādītājs ar 1.a genotipa vīrusu inficētiem iepriekš neārstētiem pacientiem PEARL IV pētījumā

Terapijas iznākums	Dasabuvīrs un ombitasvīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs 12 nedēļas					
	Kopā ar RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% TI	n/N	%	95% TI
SVR12 visā pētījumā	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nerasniedza SVR12						
Virusoloģiska neveiksme terapijas laikā	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidīvs	1/98	1,0		10/194	5,2	
Cits	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – 1.b genotips, iepriekš neārstēti, bez cirozes.

Dizains: nemaskēts, vienas grupas, daudzcentru, visā pasaulē
Zāles: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs 8 nedēļas

Ārstētām pētāmām personām (N=166) vecuma mediāna bija 53 gadi (robežās no 22 līdz 82); 56,6% bija sievietes; 3,0% bija mongoloīdās rases pārstāvji; 0,6% bija melnādainie; 7,2% sākotnēji CHV RNS līmenis bija vismaz 6 000 000 SV/ml; 9% bija progresējuši fibroze (F3) un 98,2% bija CHV 1.b genotipa infekcija (pa vienai pētāmāi personai bija 1.a, 1.d un 6. genotipa infekcija).

10. tabula. SVR12 rādītājs iepriekš neārstētām pētāmām personām ar 1.b genotipa infekciju un bez cirozes

	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs 8 nedēļas n/N (%)
SVR ₁₂	160/163 (98,2)
95% TI ^a	96,1, 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. Aprēķināts, izmantojot normālo tuvināšanu binomiālai izkļiedei

b. 1 pacients izstājās līdzestības trūkuma dēļ

c. Recidīvs 2/15 pacientiem (apstiprināts CHV RNS ≥ 15 SV/ml pēc ārstēšanas pirms SVR12 starplaika vai tā laikā pētāmām personām ar CHV RNS < 15 SV/ml pēdējā pārbaudē, ja ārstēšana ilgusi vismaz 51 dienu).

Klīniskie pētījumi, kuros piedalījās ar peginterferonu un ribavirīnu iepriekš ārstēti pieaugušie

SAPPHIRE II - 1. genotipa vīruss, ar peginterferonu un ribavirīnu iepriekš ārstēti pacienti bez aknu cirozes

Dizains: nejaušināts, globāls, dubultmaskēts, placebo kontrolēts daudzcentru pētījums

Zāles: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar ribavirīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 nedēļas

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N = 394) vecuma mediāna bija 54 gadi (intervāls: no 19 līdz 71 gada vecumam); 49,0% pacientu nebija atbildes reakcijas uz iepriekšēju terapiju ar pegIFN/RBV, 21,8% pacientu bija daļēja atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV un 29,2% pacientu attīstījās recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV; 57,6% dalībnieku bija vīrieši; 8,1% dalībnieku bija melnādaini; 20,6% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 87,1% dalībnieku CHV RNS līmenis pirms terapijas uzsākšanas bija vismaz 800 000 SV/ml; 17,8% dalībnieku bija portālā fibroze (F2), bet 14,5% dalībnieku bija tiltveida fibroze (F3); 58,4% dalībnieku bija 1.a genotipa CHV infekcija; 41,4% dalībnieku bija 1.b genotipa CHV infekcija.

11. tabula. *SVR12* rādītājs ar 1. genotipa vīrusu inficētiem, ar peginterferonu + ribavirīnu iepriekš ārstētiem pacientiem *SAPPHIRE II* pētījumā

Terapijas iznākums	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs kopā ar RBV 12 nedēļas		
	n/N	%	95% TI
<i>SVR12</i> visā pētījumā	286/297	96,3	94,1; 98,4
CHV 1.a genotips	166/173	96,0	93,0; 98,9
Nulles atbildes reakcija uz iepriekšēju terapiju ar pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Daļēja atbildes reakcija uz iepriekšēju terapiju ar pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
CHV 1.b genotips	119/123	96,7	93,6; 99,9
Nulles atbildes reakcija uz iepriekšēju terapiju ar pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Daļēja atbildes reakcija uz iepriekšēju terapiju ar pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nesasniedza <i>SVR12</i>			
Viroloģiska neveiksme terapijas laikā	0/297	0	
Recidīvs	7/293	2,4	
Cits	4/297	1,3	

Nevienam pētījuma dalībniekam ar 1.b genotipa CHV infekciju nebija viroloģiska neveiksme terapijas laikā, un 2 pētījuma dalībniekiem ar 1.b genotipa CHV infekciju radās recidīvs.

PEARL II - 1.b genotipa vīruss, ar peginterferonu + ribavirīnu iepriekš ārstēti pacienti bez aknu cirozes

Dizains: nejaušināts, globāls, atklāts daudzcentru pētījums

Zāles: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs bez ribavirīna vai kopā ar ribavirīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 nedēļas

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N = 179) vecuma mediāna bija 57 gadi (intervāls: no 26 līdz 70 gadu vecumam); 35,2% pacientu nebija atbildes reakcijas uz iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV, 28,5% pacientu bija daļēja atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV un 36,3% pacientu attīstījās recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV; 54,2% dalībnieku bija vīrieši; 3,9% dalībnieku bija melnādaini; 12,8% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 87,7% dalībnieku CHV RNS līmenis pirms terapijas uzsākšanas bija vismaz 800 000 SV/ml; 17,9% dalībnieku bija portālā fibroze (F2), bet 14,0% dalībnieku bija tiltveida fibroze (F3).

12. tabula. *SVR12* rādītājs ar 1.b genotipa vīrusu inficētiem, ar peginterferonu un ribavīrīnu ārstētiem pacientiem *PEARL II* pētījumā

Terapijas iznākums	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs 12 nedēļas					
	Kopā ar RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% TI	n/N	%	95% TI
<i>SVR12</i> visā pētījumā	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Nulles atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Daļēja atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nesasniedza <i>SVR12</i>						
Viroloģiska neveiksme terapijas laikā	0/88	0		0/91	0	
Recidīvs	0/88	0		0/91	0	
Cits	2/88	2,3		0/91	0	

Klīniskais pētījums, kurā piedalījās pacienti ar kompensētu aknu cirozi

TURQUOISE II - iepriekš neārstēti vai iepriekš ar peginterferonu + ribavīrīnu ārstēti pacienti ar kompensētu cirozi

Dizains: nejaušināts globāls, atklāts daudzcentru pētījums

Zāles: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs kopā ar ribavīrīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 vai 24 nedēļas

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N = 380) vecuma mediāna bija 58 gadi (intervāls: no 21 līdz 71 gada vecumam); 42,1% pētījuma dalībnieku bija iepriekš neārstēti, 36,1% pacientu nebija atbildes reakcijas uz iepriekšēju terapiju ar pegIFN/RBV, 8,2% pacientu bija daļēja atbildes reakcija uz iepriekšēju terapiju ar pegIFN/RBV, 13,7% pacientu attīstījās recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV; 70,3% dalībnieku bija vīrieši; 3,2% dalībnieki bija melnādaini; 14,7% dalībnieku trombocītu skaits bija mazāks par $90 \times 10^9/l$; 49,7% dalībnieku albumīna līmenis bija zemāks par 40 g/l; 86,1% dalībnieku CHV RNS līmenis pirms terapijas uzsākšanas bija vismaz 800 000 SV/ml; 24,7% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 68,7% dalībnieku bija 1.a genotipa CHV infekcija; 31,3% dalībnieku bija 1.b genotipa CHV infekcija.

13. tabula. *SVR12* rādītājs ar 1. genotipa vīrusu inficētiem pacientiem ar kompensētu aknu cirozi, kuri iepriekš nebija ārstēti vai bija ārstēti ar pegIFN/RBV

Terapijas iznākums	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs kopā ar RBV					
	12 nedēļas			24 nedēļas		
	n/N	%	TI ^a	n/N	%	TI ^a
<i>SVR12</i> visā pētījumā	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
1.a genotipa CHV	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Iepriekš neārstēti	59/64	92,2		53/56	94,6	
Nulles atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Daļēja atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
1.b genotipa CHV	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Iepriekš neārstēti	22/22	100		18/18	100	
Nulles atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Daļēja atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nerasniedza <i>SVR12</i>						
Viroloģiska neveiksme terapijas laikā	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidīvs	12/203	5,9		1/164	0,6	
Cits	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. Primārās efektivitātes mērķa kritērijiem (kopējais *SVR12* rādītājs) ir izmantoti 97,5% ticamības intervāli; efektivitātes papildu mērķa kritērijiem (*SVR12* rādītājs ar 1.a genotipa un 1.b genotipa CHV inficētiem pētījuma dalībniekiem) izmantoti 95% ticamības intervāli.

Recidīvu biežums pēc sākotnējiem laboratoriskajiem rādītājiem 1.a genotipa pacientiem ar cirozi atspoguļoti 14. tabulā.

14. tabula. *TURQUOISE II*: recidīvu biežums pēc sākotnējiem laboratoriskajiem rādītājiem pacientiem ar 1.a genotipa vīrusa infekciju un kompensētu cirozi pēc 12 un 24 nedēļu ilgas ārstēšanas

	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar RBV 12 nedēļu grupa	Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar RBV 24 nedēļu grupa
Pacientu skaits, kuriem sasniegta atbildes reakcija terapijas beigās	135	113
AFP* <20 ng/ml, trombocīti ≥90 x 10 ⁹ /l UN albumīni ≥35 g/l pirms terapijas		
Jā (visiem trim uzskaitītajiem rādītājiem)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Nē (jebkuram no uzskaitītajiem rādītājiem)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP = alfa-fetoproteīns serumā		

Pacientiem ar visu trīs sākotnējo laboratorisko rādītāju labvēlīgām vērtībām (AFP <20 ng/ml, trombocīti $\geq 90 \times 10^9/l$ un albumīnis ≥ 35 g/l), recidīvu biežums bija līdzīgs pacientiem, kuri tika ārstēti 12 vai 24 nedēļas.

TURQUOISE-III: iepriekš neārstēti vai ar pegIFN un RBV ārstēti pacienti ar kompensētu aknu cirozi

Dizains: globāls, atklāts daudzcentru pētījums

Zāles: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs bez ribavīrīna 12 nedēļas

60 pacienti tika nejaušināti atlasīti un ārstēti, un 60 no 60 (100%) sasniedza SVR12. Galvenie raksturlielumi ir parādīti zemāk.

15. tabula. Pētījuma TURQUOISE-III galvenie demogrāfiskie dati

Raksturlielumi	N = 60
Vecums, mediāna (diapazons) gados	60,5 (26-78)
Vīriešu dzimuma pārstāvji, n (%)	37 (61)
Iepriekšēja CHV terapija:	
neārstēti, n (%)	27 (45)
ar pegIFN/RBV ārstēti, n (%)	33 (55)
Albumīna līmenis pirms terapijas, mediāna g/l	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Trombocītu skaits pirms terapijas, mediāna ($\times$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Klīnisko pētījumu datu apvienotā analīze

Atbildes reakcijas noturība

Kopējie CHV RNS līmeņa noteikšanas rezultāti gan SVR12, gan SVR24 laika punktos 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos tika iegūti par 660 pētījumu dalībniekiem. Šiem pacientiem SVR12 pozitīvā prognostiskā vērtība, paredzot SVR24, bija 99,8%.

Apvienotā efektivitātes analīze

3. fāzes klīniskajos pētījumos 1075 pētījumu dalībnieki (tai skaitā 181 pacients ar kompensētu aknu cirozi) saņēma rekomendēto terapijas shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu). 16. tabulā redzams SVR dati šiem pētījumu dalībniekiem.

No pētījumu dalībniekiem, kuri saņēma rekomendēto terapijas shēmu, kopā 97% pacientu sasniedza SVR (no 181 pētījumu dalībnieka ar kompensētu aknu cirozi 97% pacientu sasniedza SVR), savukārt 0,5% pacientu bija viroloģisks uzliesmojums un 1,2% pacientu attīstījās recidīvs pēc terapijas beigām.

16. tabula. *SVR12* rādītājs pēc ieteicamās terapijas shēmas dažādās pacientu grupās

	CHV 1.b genotips dasabuvīrs un ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs		CHV 1.a genotips dasabuvīrs un ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs ar RBV	
	Bez aknu cirozes	Ar kompensētu aknu cirozi	Bez aknu cirozes	Ar kompensētu aknu cirozi
Ārstēšanas ilgums	12 nedēļas	12 nedēļas	12 nedēļas	24 nedēļas
Iepriekš neārstēti	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Iepriekš ārstēti ar pegIFN + RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Recidīvs pēc iepriekšējās terapijas	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Daļēja atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Nulles atbildes reakcija uz iepriekšējo terapiju	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Citi pegIFN/RBV terapijas neveiksmīgi iznākumi	0	100% (18/18) ⁺	0	0
KOPĀ	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+Cita veida pegIFN/RBV terapijas neveiksmīgi iznākumi ietver sliktāk dokumentētus atbildes reakcijas neesamības gadījumus, recidīvus/uzliesmojumus terapijas laikā vai cita veida pegIFN terapijas neveiksmīgus iznākumus.

Ribavirīna devas pielāgošanas ietekme uz SVR iespēju

3. fāzes klīniskajos pētījumos 91,5% pētījumu dalībnieku ribavirīna devas pielāgošana terapijas laikā nebija nepieciešama. 8,5% pētījumu dalībnieku, kuriem terapijas laikā tika pielāgota ribavirīna deva, SVR (98,5%) bija salīdzināms ar to pētījumu dalībnieku SVR, kuriem visā terapijas laikā sākotnējā ribavirīna deva saglabājās nemainīga.

TURQUOISE-I: iepriekš neārstēti vai ar pegIFN un RBV ārstēti pacienti ar vienlaicīgu HCV GT1 vai GT4/HIV-1 infekciju, bet bez aknu cirozes vai ar kompensētu aknu cirozi

Dizains: nejaušināts, globāls, atklāts daudzcentru pētījums

Zāles: 12 vai 24 nedēļas ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs kopā ar dasabuvīru vai bez tā, vienlaikus lietojot vai nelietojot no ķermeņa masas atkarīgas ribavirīna devas

Ieteicamās devas pacientiem ar vienlaicīgu CHV un HIV-1 infekciju skatīt 4.2. apakšpunktā. Pacienti, kas saņēma stabilu HIV-1 infekcijas ārstēšanai paredzētu pretretrovīrusu terapijas (ART) shēmu, kurai tika izmantots ar ritonavīru pastiprināts atazanavīrs, raltegravīrs, dolutegravīrs (tikai 2. daļā) vai darunavīrs (tikai 1.b daļā un 2. daļā pacientiem ar GT4 infekciju). Šī shēma tika izmantota vienlaikus ar pamatterapiju, kam tika izmantota tenofovīra kombinācija ar emtricitabīnu vai lamivudīnu. Pētījuma 1. daļa bija 2. fāzes pilotpētījums par divām pacientu grupām. 1.a daļā bija 63 pacienti, un 1.b daļā bija 22 pacienti. 2. daļa bija 3. fāzes pētījums par grupu, kurā bija 233 pacienti.

Visi 1.a daļas pacienti 12 vai 24 nedēļas saņēma dasabuvīru, ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un ribavirīnu. Ārstēto dalībnieku (n = 63) vecuma mediāna bija 51 gads (31–69). 24% bija melnādaini, 19% bija kompensēta aknu ciroze, 67% CHV infekcija vēl nebija ārstēta, 33% iepriekš bija nesekmīgi ārstēti ar pegIFN/RBV, 89% bija 1.a genotipa CHV infekcija.

1.b daļā visi pacienti 12 nedēļas saņēma dasabuvīru, ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un ribavirīnu. Ārstēto pacientu (n = 22) vecuma mediāna bija 54 gadi (34–68). 41% pacientu bija melnādaini, 14% bija

kompensēta ciroze, 86% CHV infekcija vēl nebija ārstēta, 14% iepriekš bija nesekmīgi ārstēti ar pegIFN/RBV un 68% bija 1.a genotipa CHV infekcija.

2. daļā pacienti, kam bija CHV GT1 infekcija, 12 vai 24 nedēļas saņēma dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kopā ar ribavīrīnu vai bez tā. Pacienti, kam bija CHV GT4 infekcija, 12 vai 24 nedēļas saņēma ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un ribavīrīnu. Ārstēto pacientu (n = 233) vecuma mediāna bija 49 gadi (26–69). 10% pacientu bija melnādaini, 12% bija kompensēta ciroze, 66% CHV infekcija vēl nebija ārstēta, 32% iepriekš bija nesekmīgi ārstēti ar pegIFN/RBV un 2% iepriekš bija nesekmīgi ārstēti ar sofosbuvīru.

17. tabulā ir parādīti ar SVR12 saistītie primārās efektivitātes analīzes rezultāti, kas iegūti par pacientiem ar vienlaicīgu CHV GT1 un HIV-1 infekciju, kuri pētījuma TURQUOISE-I 2. daļā saņēma ieteicamo terapijas shēmu.

17. tabula. Primārais SVR12 rādītāju novērtējums pacientiem ar vienlaicīgu CHV GT1 un HIV-1 infekciju, kuri piedalījās pētījuma TURQUOISE-I 2. daļā

Dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar ribavīrīnu vai bez tā 12 vai 24 nedēļas N = 200^a	
Mērķa kritērijs	
SVR12, n/N (%) (95% TI)	194/200 (97,0) (93,6-98,6)
Iznākums SVR12 nesasniedzošajiem pacientiem	
Viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā	1
Recidīvs pēc ārstēšanas	1
Cits ^b	4

- Iekļauti visi 2. daļā piedalījušies pacienti ar CHV GT1 infekciju, izņemot G grupas pacientus, kas nesaņēma ieteicamo shēmu.
- Iekļauti pacienti, kam zāļu lietošana tika pārtraukta nevēlamu blakusparādību dēļ, kuri tika zaudēti novērošanai vai pacientu atteikšanās dēļ, kā arī pacienti, kam bija atkārtota infekcija.

Citās pētījuma daļās veiktās efektivitātes analīzes liecināja par līdzīgu SVR12 sastopamību. 1.a daļā SVR12 sasniedza 29/31 (93,5%) pacienti 12 nedēļu grupā (95% TI: 79,3%, 98,2%) un 29/32 (90,6%) pacienti 24 nedēļu grupā (95% TI: 75,8% – 96,8%). 12 nedēļu grupā bija viens recidīva gadījums un 1 viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā 24 nedēļu grupā. 1.b daļā SVR12 sasniedza 22/22 (100%) pacienti (95% TI: 85,1%, 100%). 2. daļā SVR12 sasniedza 27/28 (96,4%) pacienti ar HCV GT4/HIV-1 vienlaicīgu infekciju (95% TI: 82,3%, 99,4%) bez viroloģiskas neveiksmes.

Tas nozīmē, ka SVR12 sastopamība dalībniekiem ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju atbilda SVR12 datiem 3. fāzes pētījumos, kuru dalībniekiem bija tikai CHV infekcija.

CORAL-I: neārstēti vai ar pegIFN un RBV ārstēti pacienti vismaz 3 mēnešus pēc aknu vai 12 mēnešus pēc nieru transplantācijas

Dizains: nejaušināts, globāls, atklāts daudzcentru pētījums
Zāles: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs 12 vai 24 nedēļas kopā ar pētnieka izvēlēto ribavīrīnu devām vai bez tām, ja ir GT1 un GT4 infekcija.

Pacientiem, kam bija transplantētas aknas, bet nebija cirozes un GT1 infekcijas, dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs kopā ar RBV vai bez tā tika lietots 12–24 nedēļas. Pacientiem, kam bija transplantētas aknas un bija ciroze, dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs tika lietots kopā ar RBV (pacientiem ar GT1a infekciju 24 nedēļas [n = 4], pacientiem ar GT1b infekciju 12 nedēļas [n = 2]). Pacientiem, kam bija transplantētas nieras, bet nebija cirozes, zāles tika lietotas 12 nedēļas (pacientiem ar

GT1a infekciju kopā ar RBV [n = 9], pacientiem ar GT1b infekciju bez RBV [n = 3]). Pacientiem, kam bija transplantētas aknas un bija GT4 infekcija, ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs tika lietots kopā ar RBV (pacientiem bez cirozes 12 nedēļas [n = 2], pacientam ar cirozi 24 nedēļas [n = 1]). Ribavīrīna deva tika noteikta individuāli un pēc pētnieka ieskatiem. Lielākā daļa pacientu saņēma 600–800 mg sākumdevu, un vairums pacientu šādu devu saņēma arī pētījuma beigās.

Pavisam tika ārstēti 129 pacienti. 84 pacientiem bija GT1a infekcija, 41 pacientam bija GT1b infekcija, 1 pacientam bija cita tipa GT1 infekcija, un 3 pacientiem bija GT4 infekcija. Kopumā 61% pacientu bija F0–F1 stadijas fibroze, 26% pacientu bija F2 stadijas fibroze, 9% pacientu bija F3 stadijas fibroze, un 4% pacientu bija F4 stadijas fibroze. 61% pacientu pirms transplantācijas bija ārstēta CHV infekcija. Lielākā daļa (81%) dalībnieku, kuri lietoja imūnsistēmu nomācošās zāles, bija takrolima lietotāji, bet pārējie dalībnieki lietoja ciklosporīnu.

No visiem dalībniekiem, kam pēc aknu transplantācijas bija GT1 infekcija, 111/114 (97,4%) dalībnieku sasniedza SVR12; 2 dalībniekiem pēc ārstēšanas bija slimības recidīvs, un 1 dalībniekam ārstēšanas laikā bija slimības saasinājums. Starp dalībniekiem, kam pēc nieru transplantācijas bija GT1 infekcija, 9/12 (75%) pacientu sasniedza SVR12, tomēr viroloģiskas neveiksmes netika novērotas. Visi 3 (100%) dalībnieki, kam pēc aknu transplantācijas bija GT4 infekcija, sasniedza SVR12.

Klīniskais pētījums ar pacientiem, kas ilgstoši saņem aizstājterapiju ar oploīdiem

2. fāzes daudzcentru nemaskētā vienas grupas pētījumā 38 vēl neārstēti vai ar pegIFN/RBV ārstēti dalībnieki bez aknu cirozes, kuriem bija 1. genotipa infekcija un kuri lietoja stabilas metadona devas (n = 19) vai buprenorfinu kopā ar naloksonu vai bez tā (n = 19), 12 nedēļu garumā saņēma dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombināciju kopā un ribavīrīnu. Ārstēto dalībnieku vecuma mediāna bija 51 gads (intervāls: no 26 līdz 64 gadu vecumam); 65,8% bija vīrieši un 5,3% bija melnādaini. Vairumam (86,8%) sākotnējais CHV RNS līmenis bija vismaz 800 000 SV/ml un vairumam (84,2%) bija 1.a genotipa infekcija; 15,8% bija portāla fibroze (F2) un 5,3% bija tiltveida fibroze (F3), un 94,7% CHV infekcija vēl nebija ārstēta.

Kopumā SVR12 sasniedza 37 (97,4%) no 38 dalībniekiem. Neviena dalībnieka nepiedzīvoja viroloģisku neveiksmi ārstēšanas laikā vai recidīvu.

RUBY-I; iepriekš neārstēti vai ar pegIFN + RBV ārstēti pacienti ar cirozi vai bez tās, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi vai nieru slimība terminālā stadijā (NSTS)

Dizains: daudzcentru, atklāts pētījums

Zāles: dasabuvīrs un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar vai bez RBV 12 vai 24 nedēļas

Smagi nieru darbības traucējumi vai NSTS ietver HNS 4. stadijā, ko raksturo eGF_A <30–15 ml/min/1,73 m², vai HNS 5. stadijā, ko raksturo <15 ml/min/1,73 m² vai kuras gadījumā nepieciešama hemodialīze. Ārstēto pētījuma dalībnieku (N=68) vecuma mediāna bija 58 gadi (diapazons: 32–77 gadi); 83,8% bija vīrieši; 58,8% bija melnādaini; 73,5% pētījuma dalībnieku bija inficēti ar HCV GT1a; 75,0% bija 5. stadijas HNS un 69,1% tika veikta hemodialīze.

Sešdesmit četri pētījuma dalībnieki no 68 (94,1%) sasniedza SVR12. Vienam dalībniekam 4. nedēļā pēc terapijas iestājās recidīvs, 2 dalībnieki priekšlaicīgi pārtrauca lietot pētījuma zāles un 1 dalībniekam trūka SVR12 datu.

RUBY-I drošuma informācijas iztirzājumu skatīt arī 4.8. apakšpunktā.

Vēl vienā atklātā 3.b fāzes pētījumā, kurā tika vērtēta 12 nedēļu ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošana ar vai bez dasabuvīra un bez RBV iepriekš neārstētiem ar GT1a un GT4 inficētiem pacientiem bez cirozes ar HNS 4. vai 5. Stadijā (Ruby II), SVR12 īpatsvars bija 94,4% (17/18), viroloģiskās neveiksmes vai recidīva terapijas laikā nebija nevienam dalībniekam.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijai vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās hroniska C hepatīta ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas farmakokinētiskās īpašības tika izvērtētas veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem un pētījumu dalībniekiem ar hronisku C hepatītu. 18. tabulā redzamas vidējās C_{max} un AUC vērtības pēc vairākkārtīgas dasabuvīra lietošanas pa 250 mg divas reizes dienā un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra 25 mg/150 mg/100 mg lietošanas vienu reizi dienā kopā ar pārtiku klīniski veseliem brīvprātīgajiem.

18. tabula. Ģeometriski vidējās C_{max} , AUC vērtības pēc atkārtotas dasabuvīra lietošanas devā 250 mg divas reizes dienā un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra 25 mg/150 mg/100 mg lietošanas vienu reizi dienā kopā ar pārtiku veseliem brīvprātīgajiem

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

Uzsūkšanās

Dasabuvīrs uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas ar vidējo T_{max} aptuveni 4 līdz 5 stundām. Dasabuvīra iedarbība palielinājās proporcionāli devai, un uzkrāšanās bija minimāla. Dasabuvīra farmakokinētiskais līdzsvars, lietojot vienlaicīgi kombinācijā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, tika sasniegts aptuveni pēc 12 dienām.

Pārtikas ietekme

Dasabuvīrs jālieto kopā ar pārtiku. Visos veiktajos klīniskajos pētījumos dasabuvīrs tika lietots kopā ar pārtiku.

Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, pārtika dasabuvīra iedarbību (AUC) palielināja attiecīgi par 30%. Iedarbības palielinājums bija līdzīgs neatkarīgi no maltītes veida (piemēram, ļoti trekna maltīte, salīdzinot ar vidēji treknu maltīti) vai kaloriju daudzuma (aptuveni 600 kcal, salīdzinot ar aptuveni 1000 kcal). Lai panāktu maksimālu uzsūkšanos, dasabuvīrs jālieto kopā ar pārtiku neatkarīgi no tauku vai kaloriju satura tajā.

Izkliede

Dasabuvīrs spēcīgi saistās pie plazmas proteīniem. Saistīšanās pie plazmas proteīniem pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav būtiski atšķirīga. Koncentrāciju attiecība asinīs un plazmā cilvēkam bija robežās no 0,5 līdz 0,7, kas liecina, ka dasabuvīrs galvenokārt izplatās ar asins plazmu. Koncentrācijā no 0,05 līdz 5 µg/ml dasabuvīra saistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem pārsniedza 99,5% un tā galvenā metabolīta M1 saistīšanās bija 94,5%. Līdzsvara stāvoklī M1 ekspozīcijas attiecība pret dasabuvīru ir aptuveni 0,6. Ņemot vērā M1 saistīšanos ar olbaltumvielām un *in vitro* aktivitāti pret 1. genotipa CHV, ir paredzams, ka tā efektivitāte ir līdzīga kā dasabuvīram. Turklāt M1 ir OATP rindas un OKT1 aknu produktu transportvielas substrāts un tāpēc hepatocītu koncentrācija un tādējādi devums efektivitātei var būt lielāks nekā dasabuvīram.

Biotransformācija

Dasabuvīru galvenokārt metabolizē CYP2C8 un mazākā pakāpē arī CYP3A. Pēc 400 mg ^{14}C -dasabuvīra devas lietošanas cilvēkam galvenais radioaktīvais komponents (aptuveni 60%) plazmā bija neizmainīts dasabuvīrs. Plazmā tika atklāti 7 metabolīti. Vislielākajā daudzumā plazmā tika atrasts metabolīts M1, kas atbilda 21% radioaktīvā komponenta asinsritē (AUC) pēc vienas devas lietošanas; tas veidojas oksidatīvā metabolisma ceļā, pārsvarā ar CYP2C8 starpniecību.

Eliminācija

Pēc dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanas dasabuvīra vidējais plazmas eliminācijas pusperiods bija aptuveni 6 stundas. Pēc 400 mg ^{14}C -dasabuvīra devas lietošanas aptuveni 94% radioaktīvā komponenta tika izvadīti fēcēs, bet neliela radioaktīvā deva (aptuveni 2%) tika konstatēta urīnā. Fēcēs neizmainīts dasabuvīrs veidoja 26,2% un M1 - 31,5% no kopējās devas. M1 galvenokārt tiek izvadīts ar žulti un ar fēcēm UGT-pastarpinātas glikuronidācijas un nelielā mērā oksidatīvās vielmaiņas rezultātā.

Dasabuvīrs *in vivo* neinhibē organisko anjonu transportvielu (OAT1), un nav paredzams, ka tas klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibēs organisko katjonu transportvielu (OKT2), organisko anjonu transportvielu (OAT3) un toksīnus izvadošos proteīnus (MATE1 un MATE2K), tādēļ dasabuvīrs neietekmē zāļu transportu ar šo proteīnu starpniecību.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datu analīzi 3. fāzes klīniskajos pētījumos, vecuma palielinājums vai samazinājums par 10 gadiem no 54 gadu vecuma (vecuma mediāna 3. fāzes pētījumos) varētu izraisīt dasabuvīra iedarbības izmaiņas par <10%. Nav farmakokinētikas informācijas par pacientiem pēc 75 gadu vecuma.

Dzimums vai ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datu analīzi 3. fāzes klīniskajos pētījumos, dasabuvīra iedarbība sievietēm varētu būt aptuveni par 14 līdz 30% izteiktāka nekā vīriešiem. Ķermeņa masas izmaiņas par 10 kg, sākot no 76 kg (ķermeņa masas mediāna 3. fāzes pētījumos) varētu izraisīt dasabuvīra iedarbības izmaiņas par <10%.

Rase vai etniskā grupa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datu analīzi 3. fāzes klīniskajos pētījumos, Āzijas izcelsmes pārstāvjiem dasabuvīra iedarbība bija par 29-39% izteiktāka nekā pārējiem.

Nieru darbības traucējumi

25 mg ombitasvīra, 150 mg paritaprevīra un 100 mg ritonavīra kombinācijas ar 400 mg dasabuvīra farmakokinētika tika pētīta pacientiem ar viegliem (KKl 60 līdz 89 ml/min), vidēji smagiem (KKl 30 līdz 59 ml/min) un smagiem (KKl 15 līdz 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem attiecībā pret pacientiem ar normālu nieru darbību.

Indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, dasabuvīra vidējās AUC vērtības attiecīgi bija par 21%, 37% un 50% augstākas. Dasabuvīra M1 AUC vērtības attiecīgi bija par 6%, 10% un 13% zemākas.

Dasabuvīra iedarbības izmaiņas pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Dasabuvīrs nav pētīts pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze. Ierobežotie dati par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā liecina, ka arī šajā pacientu grupā nenotiek klīniski nozīmīgas iedarbības intensitātes pārmaiņas. Pacientiem ar vieglu, vidēji smagu vai smagu nieru mazspēju vai dializējamiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā dasabuvīra deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

400 mg dasabuvīra un 25 mg ombitasvīra, 200 mg paritaprevīra un 100 mg ritonavīra kombinācijas farmakokinētika tika pētīta pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem attiecībā pret pacientiem ar normālu aknu darbību.

Indivīdiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, dasabuvīra AUC vērtība bija attiecīgi par 17% augstāka, par 16% zemāka un par 325% augstāka. Dasabuvīra metabolīta M1 AUC vērtība attiecīgi bija neizmainīta, par 57% zemāka un par 77% augstāka. Dasabuvīra un tā metabolīta M1 saistīšanās pie plazmas olbaltumvielām nebija būtiski atšķirīga pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar parastiem kontroles pacientiem (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra farmakokinētika bērniem nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta *in vitro* un *in vivo* testu grupā, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testā, cilvēka perifēro asiņu limfocītu hromosomu aberācijas testā un *in vivo* žurku mikrokodolu testā, dasabuvīrs nebija genotoksisks.

Dasabuvīrs nebija kancerogēns 6 mēnešus ilgā pētījumā transgēnām pelēm, lietojot to līdz lielākajai pārbaudītajai devai (2 g/kg/dienā), kuras panāktā dasabuvīra AUC kopējā iedarbība aptuveni 19 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam pēc ieteicamās dasabuvīra devas 500 mg lietošanas (pa 250 mg divas reizes dienā).

Līdzīgi dasabuvīrs nebija kancerogēns 2 gadu ilgā pētījumā žurkām, lietojot to līdz lielākajai pārbaudītajai devai (800 mg/kg/dienā), kuras panāktā dasabuvīra iedarbība aptuveni 19 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam pēc 500 mg devas lietošanas.

Dasabuvīram nebija ietekmes uz embriju un augļu dzīvotspēju vai uz fertilitāti grauzējiem, un divām dzīvnieku sugām tas nebija teratogēns. Par nevēlamu ietekmi uz uzvedību, reproduktīvām funkcijām vai mazuļu attīstību netika ziņots. Lielākā pārbaudītā dasabuvīra deva panāk kopējo iedarbību, kas 16 līdz 24 reizes (žurkām) vai 6 reizes (trušiem) pārsniedz kopējo iedarbību cilvēkam, to lietojot maksimālā ieteicamā klīniskā devā.

Dasabuvīrs bija galvenais savienojums žurku pienā laktācijas periodā, taču neietekmēja mazuļus. Eliminācijas pusperiods žurku pienā bija nedaudz īsāks nekā plazmā, AUC bija aptuveni 2 reizes lielāks nekā plazmā. Tā kā dasabuvīrs ir BCRP substrāts, tā izdalīšanās ar pienu var mainīties, ja šo transportvielu inhibē vai inducē citas vienlaicīgi lietotas zāles. Dasabuvīra metabolīti grūsnām žurkām cauri placentai tika pārnesti minimālā daudzumā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E 460(i))

Laktozes monohidrāts

Kopovidons

Kroskarmelozes nātrija sāls

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E 551)

Magnija stearāts (E 470b)

Tabletes apvalks

Polivinilspirts (E 1203)
Titāna dioksīds (E 171)
Makrogols (3350)
Talks (E 553b)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Melns dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PHTFE alumīnija folijas blisteriepakojumi.

Iepakojums ar 56 apvalkotajām tabletēm (vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 4 iekšējos iepakojumus pa 14 tabletēm katrā).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/983/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 15. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 26. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOSANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais vairāku kastīšu kartona iepakojums pa 56 (4 iepakojumi pa 14) apvalkotām tabletēm – ar *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exviera 250 mg apvalkotās tabletes
dasabuvirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg dasabuvīra (nātrija sāls monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 56 (4 iepakojumi pa 14) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Lietot **vienu** tableti no rīta.
Lietot **vienu** tableti vakarā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/983/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

exviera

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Iekšējais vairāku kastīšu kartona iepakojums ar 14 apvalkotām tabletēm – bez *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exviera 250 mg apvalkotās tabletes
dasabuvirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 250 mg dasabuvīra (nātrija sāls monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes.
Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Lietot **vienu** tableti no rīta.
Lietot **vienu** tableti vakarā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/983/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

exviera

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exviera 250 mg tabletes
dasabuvirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AbbVie (logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Exviera 250 mg apvalkotās tabletes dasabuvīrum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Exviera un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Exviera lietošanas
3. Kā lietot Exviera
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Exviera
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Exviera un kādam nolūkam tās lieto

Exviera satur aktīvo vielu dasabuvīru. Exviera ir pretvīrusu zāles, ko lieto, lai ārstētu pieaugušos ar hronisku (ilgstošu) C hepatītu (infekcijas slimību, kas skar aknas, un ko izraisa C hepatīta vīruss).

Exviera iedarbība aptur C hepatīta vīrusa vairošanos un spēju inficēt jaunas šūnas, attīrot Jūsu asinis no C hepatīta vīrusa ilgākā laika periodā.

Exviera tabletes neiedarbojas vienas pašas. Tās vienmēr tiek lietotas kopā ar citām pretvīrusu zālēm, kas satur ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru. Daži pacienti lieto arī pretvīrusu zāles, ko sauc par ribavīrīnu. Ārsts Jums pateiks, kuras no šīm zālēm Jums jālieto kopā ar Exviera.

Jums ir ļoti svarīgi izlasīt arī citu pretvīrusu zāļu lietošanas instrukcijas, ko Jūs lietosiet kopā ar Exviera. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, lūdzu, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Exviera lietošanas

Nelietojiet Exviera šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret dasabuvīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi, kas nav saistīti ar C hepatītu.
- ja Jūs lietojat jebkuras zāles, kas norādītas nākamajā tabulā. Tas ir tādēļ, ka lietojot Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kopā ar šīm zālēm, var rasties nopietnas, dzīvībai bīstamas blakusparādības. Šīs zāles var ietekmēt veidu, kādā darbojas Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs, un Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs var ietekmēt veidu, kādā darbojas šīs citas zāles.

Zāles, ko nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Exviera	
Zāles vai aktīvās vielas	Zāļu lietošanas mērķis
Karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls	Epilepsijas ārstēšanai.
Efavirenzis, etravirīns, nevirapīns	HIV infekcijas ārstēšanai.
Apalutamīds, enzalutamīds	Prostatas vēža ārstēšanai.
Etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, tās, kas ir lielākās daļas kontracepcijas tablešu un vaginālo kontracepcijas gredzenu sastāvā	Kontracepcijai.
Gemfibrozils	Lai samazinātu holesterīna un citu tauku līmeni asinīs.
Mitotāns	Lieto ļaundabīga virsnieru audzēja simptomiem.
Rifampicīns	Bakteriālu infekciju ārstēšanai.
Divšķautņu asinszāle (<i>hypericum perforatum</i>)	Augu izcelsmes zāles, ko lieto trauksmes un vieglas depresijas ārstēšanai. Šīs zāles ir pieejamas bez receptes.

Nelietojiet Exviera, ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms Exviera lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms Exviera lietošanas, ja Jums:

- ir kāda aknu slimība, izņemot C hepatītu;
- pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi B hepatīta vīrusinfekcija, jo šajā gadījumā ārsts, iespējams, Jūs vēlēsies novērot stingrāk;
- ir cukura diabēts. Uzsākot ārstēšanu ar Exviera, var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt glikozes līmeni asinīs un/vai pielāgot pret diabēta zāļu lietošanu. Dažiem cukura diabēta pacientiem, uzsākot ārstēšanu ar tādām zālēm kā Exviera, tika novērots pazemināts cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).

Lietojot Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir šādi simptomi, jo tie var būt aknu darbības traucējumu pasliktināšanās pazīmes:

- slikta dūša, vemšana vai ēstgribas zudums;
- pamanāt ādas vai acu dzelti;
- Jūsu urīns ir tumšāks nekā parasti;
- apjukums;
- pamanāt pietūkumu Jūsu vēdera zonā.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), pirms Exviera lietošanas, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Iztāstiet savam ārstam, ja Jūsu slimības vēsturē ir depresija vai psihiska slimība. Depresija, arī pašnāvnieciskas domas un uzvedība, ir aprakstīta dažiem pacientiem, kas lietoja šīs zāles, īpaši pacientiem, kas bija slimojuši ar depresiju vai psihisku slimību, un pacientiem, kas kopā ar šīm zālēm lietoja ribavirīnu. Jums un Jūsu kopējam ir arī nekavējoties jāinformē Jūsu ārsts par jebkādam uzvedības vai garastāvokļa izmaiņām un jebkādam pašnāvnieciskām domām, ja tādas Jums rodas.

Asins analīzes

Pirms terapijas uzsākšanas ar Exviera, terapijas laikā un pēc tās, ārsts Jums veiks asins analīzes. Tas ir tādēļ, lai ārsts varētu:

- Izlemt kādas citas zāles Jums jālieto kopā ar Exviera un cik ilgi.
- Apstiprināt, vai ārstēšana ir efektīva un, vai Jums vairs nav C hepatīta vīrusa.
- Pārbaudīt, vai Jums nav ar Exviera vai citām pretvīrusu zālēm, ko ārsts Jums izrakstījis lietošanai kopā ar Exviera (piemēram, „ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs” un „ribavirīns”), saistītas blakusparādības.

Bērni un pusaudži

Nedodiet Exviera bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem. Exviera lietošana bērniem un pusaudžiem līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Exviera

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ir dažas zāles, ko Jūs **nedrīkstat lietot** kopā ar Exviera, skatīt iepriekš minēto tabulu „Zāles, ko nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Exviera”.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms Exviera lietošanas, ja Jūs lietojat jebkādas zāles, kas minētas tālāk pievienotajā tabulā. Ārstam var būt nepieciešams mainīt šo zāļu devas. Pirms Jūs lietojat Exviera, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat arī hormonālās kontracepcijas līdzekļus. Skatīt sadaļu par kontracepciju tālāk.

Zāles, par kuru lietošanu Jums jāpastāsta ārstam, pirms Exviera lietošanas uzsākšanas	
Zāles vai aktīvās vielas	Zāļu lietošanas mērķis
Alprazolāms, diazepāms	Trauksmes, panikas lēkmju un miega traucējumu ārstēšanai.
Ciklosporīns, everolīms, sirolīms, takrolīms	Imūnsistēmas nomācšanai.
Ciklobenzaprīns, karisoprodols	Pret muskuļu spazmām.
Dabigatrāns	Izmanto asins šķidrināšanai.
Deferasirokss	Dzelzs līmeņa pazemināšanai asinīs.
Digoksīns, amlodipīns	Sirds slimību vai augsta asinsspiediena ārstēšanai.
Furosemīds	Liekā šķidruma izvadīšanai no organisma.
Hidrokodons	Pret sāpēm.
Imatinibs	Dažu asins vēžu ārstēšanai.
Levotiroksīns	Vairogdziedzera problēmu ārstēšanai.
Darunavīrs/ritonavīrs, atazanavīrs/ritonavīrs, rilpivirīns	HIV infekcijas ārstēšanai.
Omeprazols, lansoprazols, esomeprazols	Kuņģa čūlas un citu kuņģa slimību ārstēšanai.
Rosuvastatīns, pravastatīns, fluvastatīns, pitavastatīns	Lai samazinātu holesterīna līmeni asinīs.
S-mefenitoīns	Lieto epilepsijai.
Teriflunomīds	Multiplās sklerozes ārstēšanai.
Sulfasalazīns	Iekaisīgu zarnu slimību un reimatoīdā artrīta ārstēšanai.
Varfarīns un citas līdzīgas zāles, ko sauc par K vitamīna antagonistiem*	Asins šķidrināšanai.

*Jūsu ārsts var lūgt Jums biežāk veikt asins analīzes, lai pārbaudītu asins recēšanas spēju.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai, ja neesat pārliecināts), pirms Exviera lietošanas, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un kontracepcija

Exviera ietekme uz grūtniecību nav zināma. Exviera nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietes reproduktīvā vecumā, nelietojot efektīvas kontracepcijas metodes.

- Jums vai Jūsu partnerim ārstēšanas laikā ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Etinilestradiolu saturošus kontracepcijas līdzekļus nedrīkst lietot vienlaikus ar Exviera. Vaicāiet ārstam, kādas kontracepcijas metodes Jums ir vispiemērotākās.

Papildus piesardzība ir nepieciešama, ja Exviera tiek lietota kopā ar ribavirīnu. Ribavirīns var izraisīt iedzimtus defektus. Ribavirīns paliek organismā vēl ilgu laiku pēc tā lietošanas pārtraukšanas, tāpēc jālieto efektīva kontracepcijas metode gan ārstēšanas laikā, gan pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

- Ja sievietei, lietojot ribavirīnu, iestājas grūtniecība, pastāv iedzimtu defektu risks bērniem.
- Arī tām sievietēm, kurām iestājas grūtniecība no partnera, kurš lieto ribavirīnu, pastāv iedzimtu defektu risks bērniem.
- Izlasiet ribavirīna lietošanas instrukcijā punktu „Kontracepcija”. Ir svarīgi, ka gan vīrieši, gan sievietes izlasa šo informāciju.
- Ja Jums vai Jūsu partnerei iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā ar Exviera un ribavirīnu, vai nākamajos mēnešos pēc ārstēšanas pārtraukšanas, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Barošana ar krūti

Exviera lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Exviera aktīvā viela (dasabuvīrs) izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Daži pacienti pēc Exviera un citu C hepatīta ārstēšanai paredzēto zāļu vienlaicīgas lietošanas ir sūdzējušies par stipru noguruma sajūtu. Ja jūtaties noguris, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet nekādus mehānismus.

Exviera satur laktozi

Ja ārst Jums ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Exviera

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārst Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Exviera tabletes neiedarbojas vienas pašas. Tās vienmēr tiek lietotas kopā ar citām pretvīrusu zālēm, piemēram, ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru. Ārsts var Jums nozīmēt arī citas pretvīrusu zāles, ko sauc par ribavirīnu.

Cik daudz tablešu Jums jālieto

Ieteicamā deva ir viena tablete divas reizes dienā. Lietojiet vienu tableti no rīta un vienu tableti vakarā.

Kā lietot

- Lietojiet tableti kopā ar uzturu. Uztura veids nav svarīgs.
- Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni.
- Nekošļājiet, nesasmalciniet vai nesadaliet tabletes, jo tās var būt rūgtas.

Cik ilgi jālieto Exviera

Jums būs jālieto Exviera 8, 12 vai 24 nedēļas. Ārsts Jums pateiks, cik ilga būs Jūsu ārstēšana. Nepārtrauciet Exviera lietošanu, ja vien ārst nav Jums to teicis. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pabeigtu pilnu ārstēšanas kursu. Tas dos lielāku iespēju zālēm izārstēt C hepatīta vīrusa infekciju.

Ja esat lietojis Exviera vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši lietojāt vairāk nekā ieteicamo devu, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu vai jādodas uz tuvāko slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai varētu paskaidrot, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Exviera

Ir svarīgi neaizmirst lietot šo zāļu devu. Ja Jūs aizmirsāt lietot devu un tas ir:

- **Vairāk nekā 6 stundas** līdz Jūsu nākamajai devai – lietojiet aizmirsto devu kopā ar uzturu, cik ātri vien iespējams.

- **Mazāk nekā 6 stundas** līdz Jūsu nākamajai devai – nelietojiet aizmirsto devu, bet parastā laikā lietojiet nākamo devu kopā ar uzturu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot Exviera un nekavējoties pastāstiet ārstam vai vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas sekojošas blakusparādības:

Blakusparādības, kas rodas lietojot Exviera ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar vai bez ribavirīna:

Biežums nav zināms: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- Nopietnas alerģiskas reakcijas, pazīmes var būt:
 - grūtības elpot vai norīt,
 - reibonis vai miegainība, kas var būt pazemināta asinsspiediena dēļ,
 - sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums,
 - ādas izsitumi un nieze.
- Aknu darbības traucējumu pasliktināšanās. Simptomi var būt:
 - slikta dūša, vemšana vai apetītes zudums,
 - āda vai acis kļūst dzeltenas,
 - Jūsu urīns ir tumšāks nekā parasti,
 - apjukums,
 - vēdera zonas pietūkums.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums rodas sekojošas blakusparādības:

Blakusparādības, kas rodas lietojot Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru:

Bieži: var ietekmēt līdz pat 1 cilvēku no 10

- Nieze.

Reti: var ietekmēt līdz pat 1 cilvēku no 1000

- Ādas slāņu pietūkums, kas var rasties jebkurā ķermeņa daļā, tai skaitā sejā, mēlē un rīklē un var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu (angioedēma).

Blakusparādības, kas rodas lietojot Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kopā ar ribavirīnu:

Ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 cilvēku no 10

- Izteikta noguruma sajūta (vājums).
- Slikta dūša.
- Nieze.
- Miega traucējumi (bezmiegs).
- Vājuma sajūta vai enerģijas trūkums (astēnija).
- Caureja.

Bieži: var ietekmēt līdz pat 1 cilvēku no 10

- Anēmija (zems sarkano asins ķermeņiņu daudzums).
- Vemšana

Retāk: var ietekmēt līdz pat 1 cilvēku no 100

- Dehidratācija

Reti: var ietekmēt līdz pat 1 cilvēku no 1000

- ādas slāņu pietūkums, kas var rasties jebkurā ķermeņa daļā, tai skaitā sejā, mēlē un rīklē un var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu (angioedēma).

Zinošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Exviera

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Exviera satur

- Katra apvalkotā tablete satur 250 mg dasabuvīra (nātrija sāls monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze (E 460(i)), laktozes monohidrāts, kopovidons, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E 551), magnija stearāts (E 470b).
 - Tabletes apvalks: polivinilspirts (E 1203), titāna dioksīds (E 171), makrogols (3350), talks (E 553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E 172), sarkanais dzelzs oksīds (E 172) un melnais dzelzs oksīds (E 172).

Exviera ārējais izskats un iepakojums

Exviera tabletes ir smilškrāsas, ovālas formas apvalkotās tabletes, izmērs 14,0 mm x 8,0 mm, ar iegravējumu „AV2” vienā pusē. Exviera tabletes ir iepakotas folijas blisteros pa 2 tabletēm. Katrs kartona iepakojums satur 56 tabletes (vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 4 iekšējos iepakojumus pa 14 tabletēm katrā).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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.

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

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

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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