

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

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 44,94 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Smilškrāsas, ovālas apvalkotās tabletes, izmērs 14,0 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 Exviera jāuzsāk un jākontrolē ārstam, kuram ir pieredze hroniska C hepatīta ārstēšanā.

Devas

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

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

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

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

Pacientu populācija	Terapija*	Terapijas ilgums
1.b genotips, ar kompensētu aknu cirozi vai bez tās	Exviera + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs	12 nedēļas
1.a genotips, bez aknu cirozes	Exviera + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + ribavirīns*	12 nedēļas
1.a genotips, ar kompensētu aknu cirozi	Exviera + 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.		

Izlaistas devas

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

Īpašas pacientu grupas

HIV 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 Exviera, 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 pacienti

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

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar vieglu, vidēji smagu vai smagu nieru mazspēju vai dializējamiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā Exviera 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 viegļiem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh*) Exviera devas pielāgošana nav nepieciešama. Exviera nav rekomendēta pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Exviera nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā 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, Exviera 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.

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

Lietojot Exviera 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;
- efavirens, nevirapīns, etravirīns;
- enzalutamīds;
- mitotāns;
- rifampicīns;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

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

CYP2C8 inhibitors:

- gemfibrozils

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Exviera 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 tirdzniecības uzsākšanas ir ziņots par aknu dekompensāciju un aknu mazspēju, tostarp arī aknu transplantāciju vai letālu iznākumu, pacientiem, kuri ārstēti ar Exviera 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.

Exviera nav rekomendēts pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*). Exviera ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu cirozes pacientiem:

- Uzraudzīt aknu dekompensācijas klīniskās pazīmes un simptomus (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.
- Ja pacientam novēro aknu dekompensācijas pazīmes, ārstēšana jāpārtrauc.

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 Exviera 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, dzeltē un izkārnījumu krāsas pārmaiņām, un šādu simptomu gadījumā nekavējoties konsultēties ar ārstu. Regulāra aknu enzīmu līmeņa kontrole nav nepieciešama pacientiem, kam nav aknu ciroze (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 Exviera kombinācijā ar ribavīrīnu, jāievēro īpaša piesardzība, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās pacientēm un pacientu partnerēm, skatīt 4.6. apakšpunktu un sīkāku informāciju skatīt ribavīrīna zāļu aprakstā.

Genotipa specifiska aktivitāte

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

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

Vienlaicīga lietošana ar citām tiešās darbības pretvīrusu zālēm pret CHV

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

Atkārtota terapija

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

Lietošana vienlaicīgi ar statīniem

Rosuvastatīns

Sagaidāms, ka dasabuvīrs kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru pastiprinās iedarbību uz rosuvastatīnu 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 iedarbību uz pitavastatīnu un fluvastatīnu.

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

Exviera ieteicams lietot kopā ar paritaprevīru/ombitasvīru/ritonavīru, ritanovīrs var tikt izvēlēts rezistences dēļ pret proteāzes inhibitoriem (PI) vienlaicīgi ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem netiek veikta antiretrovīrusu terapija. Pacientus ar vienlaicīgu HIV infekciju bez supresīvas antiretrovirālās terapijas, nedrīkst ārstēt ar dasabuvīru. Attiecībā uz vienlaicīgu HIV infekciju 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 tiek lietots vienlaicīgi. Jāatzīmē, ka atazanavīru nedrīkst lietot kopā ar ritanovīru, jo ritanovīra 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 ritanovīru, jo ritanovīrs devā 100 mg vienu reizi dienā ir iekļauts ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra fiksētās kombinācijas sastāvā.

Lietojot tos HIV proteāzes inhibitorus, izņemot atazanavīru un darunavīru, skatīt ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra zāļu aprakstu.

Raltegravīra iedarbība ir būtiski palielināta (2 reizes). Kombinācija nebija saistīta ar jebkādiem konkrētiem drošuma apsvērumiem ierobežotā pacientu grupā, kas tika ārstēta 12-24 nedēļas.

Rilpivirīna iedarbība būtiski palielinājās (3 reizes), lietojot rilpivirīnu kombinācijā ar dasabuvīru un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, radot QT intervāla pagarināšanās iespējamību. Pievienojot HIV proteāzes inhibitoru (atazanavīru, darunavīru), rilpivirīna iedarbība var palielināties 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. apakšpunktā).

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 inficētiem pacientiem ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Pediatriskā populācija

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

Laktoze

Exviera satur laktozi. Pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* 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. Vienlaicīgas lietošanas laikā šīs aktīvās vielas mijiedarbojas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ šo vielu mijiedarbība ir uzskatāma par kombinētu.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Lietošana vienlaicīgi ar enzīmu induktoriem var izraisīt nevēlamo blakusparādību attīstības un AIAT līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt 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

Exviera 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. Pilnīgus norādījumus par iespējamo zāļu mijiedarbību un ieteicamās Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas devām skatīt 2. tabulā.

Zāles, kuru vielmaiņu ietekmē CYP3A4

Sīkāku informāciju skatīt ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas zāļu aprakstā (skatīt 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 KVRP (krūts vēža rezistentais proteīns)

Dasabuvīrs ir KVRP inhibitori *in vivo*. Dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas vienlaicīga lietošana kopā ar zālēm, kas ir KVRP substrāti, var paaugstināt šo substrātu transportsitēmu koncentrāciju plazmā, kādēļ var būt nepieciešama devas pielāgošana/pacienta klīniska novērošana. Šādas zāles ir sulfasalazīns, imatinibs un daži stafīni (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 Exviera 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 ikdienas 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 ir 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 nedomāc 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 ekskrecija galvenokārt notiek caur nierēm caur šīm transportvielām (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 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 Exviera 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 Exviera ar ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanu kopā ar citiem medikamentiem ir norādīti 2. tabulā.

Ja pacients zāles jau lieto vai uzsāk zāļu lietošanu Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanas laikā, kur iespējamā mijiedarbība ir paredzama, jāapsver vienlaicīgi lietoto zāļu devas pielāgošana vai atbilstošas klīniskās kontroles nodrošināšana (2. tabula).

Ja vienlaicīgi lietoto zāļu devu pielāgošanu veic saistībā ar Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra terapiju, devas atkārtoti jāpielāgo, kad Exviera 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. Exviera lieto kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru. Mijiedarbības skatīt ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra zāļu aprakstā.

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

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klīniskie komentāri
AMINOSALICILĀTS						
Sulfasalazīns Mehānisms: paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs inhibē KVRP.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: \uparrow sulfasalazīns				Exviera + ombitasvīru/paritapre vīru/ritonavīru vienlaicīgi lietojot ar sulfasalazīnu, jāievēro piesardzība.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI						
Digoksīns Viena 0,5 mg deva Mehānisms: dasabuvīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs inhibē P-gp.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	\leftrightarrow 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.
		\leftrightarrow dasabuvīrs	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,0 7)	
		\leftrightarrow ombitasvīrs	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,0 2)	
		\leftrightarrow paritaprevīrs	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,0 2)	
ANTIBIOTISKIE LĪDZEKĻI SISTĒMISKAI LIETOŠANAI						

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Sulfometoksazols/ trimetoprimis 800/160 mg divreiz dienā Mehānisms: dasabuvīra iedarbības pastiprināšana s, iespējams, tādēļ, ka trimetoprimis inhibē CYP2C8	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ Sulfametoksazols	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↑ trimetoprimis	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	
		↓ paritaprevīrs	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NP	
PRETVĒŽA LĪDZEKĻI						
Enzalutamīds Mitotāns Mehānisms: enzalutamīds vai mitotāns inducē CYP3A4.	Exviera + 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.	Exviera + 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	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ R-varfarīns	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Kaut arī nav paredzamas izmaiņas varfarīna farmakokinētikā, jebkura K vitamīna antagonista lietošanas gadījumā ieteicams rūpīgi kontrolēt INR. Tā jārikojas, jo ārstēšanas laikā ar Exviera 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 (0,88-1,02)	
		↔ dasabuvīrs	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ ombitasvīrs	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevīrs	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Dabigatrāna eteksilāts Mehānisms: paritaprevīrs un ritonavīrs inhibē	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↑ dabigatrāna eteksilāts			Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs var paaugstināt dabigatrāna eteksilāta koncentrāciju plazmā.	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
intestinālo P-gp.						Ieteicams ievērot piesardzību
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI						
Karbamazepīns 200 mg vienu reizi dienā, pēc tam 200 mg divas reizes dienā Mehānisms: karbamazepīns inducē CYP3A4.	Exviera + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs	↔ karbamazepīns	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		↓ karbamazepīns 10,11-epoksīds	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dasabuvīrs	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	N/A	
		↓ ombitasvīrs	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	N/A	
		↓ paritaprevīrs	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	N/A	
Fenobarbitāls Mehānisms: fenobarbitāls inducē CYP3A4.	Exviera + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ dasabuvīrs ↓ paritaprevīrs ↓ ombitasvīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Fenitoīns Mehānisms: fenitoīns inducē CYP3A4.	Exviera + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ dasabuvīrs ↓ paritaprevīrs ↓ ombitasvīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
S-mefenitoīns Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19.	Exviera + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ s-mefenitoīns				Klīniska novērošana un s-mefenitoīna devas pielāgošana var būt nepieciešama.
ANTIDEPRESANTI						
Escitaloprāms Viena 10 mg deva	Exviera + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs	↔ escitaloprāms	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	N/A	Escitaloprāma devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↑ S-desmetil-citaloprāms	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	N/A	
		↔ dasabuvīrs	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitasvīrs	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↑ paritaprevīrs	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloksetīns Viena 60 mg	Exviera + ombitasvīrs/paritaprevīrs/	↓ dulkosefīns	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	N/A	Duloksetīna devas pielāgošana nav nepieciešama

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
deva	ritonavīrs	↔ dasabuvīrs	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ ombitasvīrs	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevīrs	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI						
Ketokonazols 400 mg vienu reizi dienā Mehānisms: ketokonazols, dasabuvīrs, paritaprevīrs/ ritonavīrs/ ombitasvīrs inhibē CYP3A4/P-gp	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ ketokonazols	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	N/A	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra zāļu aprakstu).
		↑ dasabuvīrs	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	N/A	
		↔ ombitasvīrs	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	N/A	
		↑ paritaprevīrs	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	N/A	
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.	Exviera + paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ dasabuvīrs	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	N/A	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		↑ paritaprevīrs	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	N/A	
PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI						
Rifampicīns Mehānisms: rifampicīns inducē CYP3A4/ CYP2C8.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ dasavīrs ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
BIGUANĪDU GRUPAS PRETHIPERGLIKĒMIJAS LĪDZEKĻI IEKŠĪGAI LIETOŠANAI						
Metformīns	Exviera +	↓ metformīns	0,77	0,90	NA	Lietojot Exviera +

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Viena 500 mg deva	ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs		(0,71-0,83)	(0,84-0,97)		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 Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ amlodipīns	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	N/A	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)	
		↔ ombitasvīrs	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevīrs	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	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.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ etinilestradiols	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Etinilestradiolu saturōši 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)	
		↑ norelgestromīns	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 saturōšas zāles) 0,35 mg vienu reizi dienā	Exviera + 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 Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra 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	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ furosemīds	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	N/A	Nepieciešama pacientu novērošanu attiecībā uz klīnisko iedarbību; var būt
		↔ dasabuvīrs	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,	

Zāles/ Iespējama mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Mehānisms: iespējams, paritaprevīrs, ombitasvīrs un dasabuvīrs var izraisīt UGT1A1 inhibīciju.					14)	nepieciešama furosemīda devas samazināšana par 50%.
		↔ 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)	Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.

HCV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI

Sofosbuvīrs 400 mg vienreiz dienā Mehānisms: paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs inhibē BCRP un P-gp	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ sofosbuvīrs	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91- 2,37)	NA	Lietojot Exviera + ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru, vienlaicīgi lietota sofosbuvīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14- 1,42)	NA	
		↔ 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.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pēģīts. Paredzams: ↓ dasasvīrs ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
--	---	---	--	--	--	---

HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: PROTEĀZES INHIBITORI

Vispārējo informāciju par ārstēšanu pacientiem ar HIV blakusinfekciju, tai skaitā informācija par iespējamām pretvīrusa shēmām, kuras var lietot skatīt 4.4. apakšpunktā (Pacientu ārstēšana ar HIV blakusinfekciju) un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra zāļu aprakstā.

Atazanavīrs 300 mg vienu reizi dienā (lietots tajā pašā laikā) Mehānisms: atazanavīra izraisīta OATP inhibīci ja par palielināt paritaprevīra	Exviera + 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 Exviera un ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru bez ritonavīra, ir 300 mg. Atazanavīrs jālieto vienlaicīgi ar Exviera un ombitasvīru/paritapre vīru/ritonavīru. Ritanovīra deva ombitasvīra/ paritaprevīra/
		↔ 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)	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
iedarbības intensitāti.						ritonavīra kombinācijā izraisīs atazanovīra farmakokinētikas paātrināšanos.
Atazanavīrs/ ritonavīrs 300/100 mg vienu reizi dienā (lietojot vakarā) Mehānisms: paritaprevīra iedarbības intensitāti var palielināt atazanovīra izraisīta OATP1B1/B3 inhibīcija un ritonavīra papilddevas izraisīta CYP3A inhibīcija.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ atazanavīrs	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama. Atazanavīrs kopā ar ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra kombināciju izraisa bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, sevišķi, ja ribavirīns ietilpst C hepatīta terapijas shēmā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
		↔ 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 (8,94-15,9 8)	
Darunavīrs 800 mg vienu reizi dienā (lietots tajā pašā laikā) Mehānisms nav zināms	Exviera + 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 ar ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru un dasabuvīru bez ritonavīra, ir 800 mg (ritanovīra deva ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra kombinācijā izraisīs darunavīra farmakokinētikas paātrināšanos. 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	Exviera + 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 pacientiem ar plašu rezistenci pret PI.
		↓ 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)	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ darunavīrs	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↓ 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)	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Mehānisms nav zināms		↓ paritaprevīrs	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
Lopinavīrs/ ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā ¹ Mehānisms: lopinavīra un lielāku ritonavīra devu izraisīta CYP3A/efluks a transportvielu inhibīcija var palielināt paritaprevīra iedarbības intensitāti.	Exviera + 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 ir kontrindicēta ar dasabuvīru un ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru paritaprevīra iedarbības palielināšanās dēļ (skatīt ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra zāļu aprakstu).
		↔ 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)	
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.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ rilpivirīns	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Vienlaicīga Exviera un ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra lietošana kopā 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). Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitasvīrs	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevīrs	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Efavirens/ emtricitabīns/ tenofovīra diso- proksilfumarāts 600/300/200 mg vienu reizi dienā Mehānisms: Iespējams, efavirens var inducēt enzīmus.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Efavirens (enzīma 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	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ dasabuvīrs ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: INTEGRĀZES KĒDES PĀRVIETOŠANAS INHIBITORI

Dolutegravīrs 50 mg vienu reizi dienā Mehānisms: iespējams, tāpēc, ka paritaprevīrs, dasabuvīrs un ombitasvīrs inhibē UGT1A1, bet ritonavīrs inhibē CYP3A4	Exviera + ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs	↑ dolutegravīrs	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Lietojot kopā ar Exviera + ombitasvīru/paritaprevīru/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 dasabuvīrs inhibē UGT1A1.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ raltegravīrs	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Raltegravīra vai Exviera + ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		Vienlaicīgas lietošanas laikā netika novērotas klīniski būtiskas dasabuvīra, paritaprevīra un ombitasvīra iedarbības izmaiņas (pamatojoties uz vēsturisko datu salīdzinājumu).				

HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: NUKLEOZĪDU INHIBITORI

Abakavīrs/ lamivudīns	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ abakavīrs	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NP	Lietojot kopā ar Exviera + ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru,
		↓ lamivudīns	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
600/300 mg vienu reizi dienā		↔ dasabuvīrs	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	abakavīra vai lamivudīna deva nav jāpielāgo.
		↔ 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	Exviera + 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 Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra 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 Mehānisms: paritaprevīrs inhibē OATP1B un dasabuvīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs inhibē KVRP.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ rosuvastatīns	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maksimālai rosuvastatīna diennakts devai vajadzētu būt 5 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu). Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ 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.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ pravastatīns	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	N/A	Pravastatīna deva jāsamazina par 50 %. Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra 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.	Exviera + 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 pārtraukt fluvastatīna un pitavastatīna lietošanu. Ja terapijas laikā ir nepieciešama statīnu terapija, iespējama pravastatīna vai rosuvastatīna devas samazināšana.	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
						Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
IMŪNSUPRESANTI						
Ciklosporīns 30 mg vienu reizi dienā ³ Mehānisms: ciklosporīnu ietekmē ritanovīra izraisīta CYP3A4 inhibīcija, un paritaprevīra iedarbības intensitāte var palielināties ciklosporīna izraisītas OATP/KVRP/ P-gp inhibīcijas dēļ.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritanovīrs	↑ ciklosporīns	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,81-18,09)	Uzsākot lietošanu vienlaicīgi ar Exviera un ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritanovīru, jālieto viena piektā daļa no kopējās ciklosporīna devas vienu reizi dienā kopā ar ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritanovīru. Nepieciešams veikt ciklosporīna līmeņa kontroli un pēc nepieciešamības pielāgot devu un/vai intervālus starp devām. Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↓ 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)	
Takrolīms Viena 2 mg deva ⁴ Mehānisms: takrolīma darbību ietekmē ritanovīra izraisīta CYP3A4 inhibīcija.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritanovīrs	↑ takrolīms	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Uzsākot lietošanu vienlaicīgi ar dasabuvīru un ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritanovīru, jālieto 0,5 mg takrolīma vienu reizi nedēļā. Nepieciešams veikt takrolīma līmeņa kontroli un pēc nepieciešamības pielāgot devu un/vai intervālus starp devām. Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ ombitasvīrs	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevīrs	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
DZELZS HELĀTI						
Deferaziroks	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/	Nav pētīts. Paredzams: ↑dasabuvīrs			Deferaziroks var paaugstināt dasabuvīra iedarbību un tas ir	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
	ritonavīrs					jālieto ar piesardzību.
ZĀLES MULTIPLĀS SKLEROZES ĀRSTĒŠANAI						
Teriflunomīds	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↑dasabuvīrs				Teriflunomīds var paaugstināt dasabuvīra iedarbību un tas ir jālieto ar piesardzību.
OPIOĪDI						
Metadons 20–120 mg vienu reizi dienā ⁵	Exviera + 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 Exviera + 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/ naloksons 4-24 mg/ 1-6 mg vienu reizi dienā ⁵ Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4, un paritaprevīrs, ombitasvīrs un dasabuvīrs inhibē UGT	Exviera + 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 Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritanovīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↑ norbuprenorfīns	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ naloksons	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	N/A	
		↔ ombitasvīrs/paritaprevīrs un dasabuvīrs (pamatojoties uz krustenisko pētījumu salīdzinājumu)				
MIORELAKSANTI						
Karisoprodols viena 250 mg deva Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19	Exviera + 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)	
Ciklobenzaprīns Viena 5 mg deva Mehānisms: vājāka iedarbība, iespējams, tādēļ, ka ritonavīrs inducē CYP1A2	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↓ ciklobenzaprīns	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53- 0,68)	NP	Ciklobenzaprīna devas nav 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 ANALĢĒTISKIE LĪDZEKĻI						

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Paracetamols (lietojot fiksētu hidrokodona un paracetamola devu) Viena 300 mg deva	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ paracetamols	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09- 1,26)	NP	Lietojojot Exviera + ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru, vienlaicīgi lietota paracetamola devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05- 1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ ombitasvīrs	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93- 1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ 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) Viena 5 mg deva Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ hidrokodons	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72- 2,10)	NA	Lietojojot Exviera + ombitasvīru/ paritaprevīru/ ritonavīru, jāapsver hidrokodona devas samazināšana par 50% un/vai klīniska uzraudzība.
		Dasabuvīra, ombitasvīra un paritaprevīra iedarbības pārmaiņas atbilst tām, kas jau aprakstītas saistībā ar paracetamolu.				
PROTONU SŪKŅA INHIBITORI						
Omeprazols 40 mg vienu reizi dienā Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↓ omeprazols	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	N/A	Ja klīniski nepieciešams, jālieto lielākas omeprazola devas.
		↔ dasabuvīrs	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,1 9)	
		↔ ombitasvīrs	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,1 1)	Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ paritaprevīrs	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,1 2)	
Esomeprazols Lansoprazols Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↓ esomeprazols, lansoprazols			Ja klīniski nepieciešams, jālieto lielākas esomeprazola/ lansoprazola devas.	
SEDATĪVIE/HIPNOTISKIE LĪDZEKĻI						
Zolpidēms Viena 5 mg deva	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↔ zolpidēms	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	N/A	Zolpidēma devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,0 1)	
		↔ ombitasvīrs	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,0 8)	Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra devas pielāgošana nav
		↓	0,63	0,68	1,23	

Zāles/ Iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETOTS VIENLAICĪGI AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
		paritaprevīrs	(0,46-0,86)	(0,55-0,85)	(1,10-1,38)	nepieciešama.
Diazepāms Viena 2 mg deva Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↓diazepāms	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NP	Diazepāma devas pielāgošana nav nepieciešama, deva jāpalielina atbilstoši klīniskajām indikācijām.
		↓ nordiazepāms	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NP	
		↔ 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.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	↑ alprazolāms	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	N/A	Ir ieteicama pacientu klīniska novērošana. Pamatojoties ar klīnisko atbildes reakciju, var apsvērt alprazolāma devas samazināšanu. Exviera + ombitasvīra/ paritaprevīra/ ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitasvīrs	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevīrs	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	

VAIROGDZIEDZERA HORMONI

Levotiroksīns Mehānisms: paritaprevīrs, ombitasvīrs un dasabuvīrs inhibē UGT1A1.	Exviera + ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↑ levotiroksīns				Var būt nepieciešama klīniskā novērošana un levotiroksīna devas pielāgošana.
--	---	---	--	--	--	---

- 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.
- Pētījumā rilpivirīns tika lietots arī kopā ar Exviera 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 Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru.
- Ciklosporīnu lietojot pa 100 mg monoterapijas veidā un pa 30 mg kopā ar Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, nepieciešama ciklosporīna devu attiecības normalizēšana ciklosporīna mijiedarbības dēļ ar Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru.
- Takrolīmu lietojot pa 2 mg monoterapijas veidā un pa 2 mg kopā ar Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, nepieciešama takrolīma devu attiecības normalizēšana tā mijiedarbības dēļ ar Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru.
- Ziņots par devu normalizēšanas rādītājiem attiecībā uz metadonu, buprenorfīnu un naloksonu.

Piebilde. Exviera 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 formulējumam un 250 mg tabletei. Visos zāļu mijiedarbības pētījumos, izņemot zāļu mijiedarbības pētījumus ar karbamazepīnu, gemfibrozilu, ketokonazolu un sulfometoksazolu/trimetoprimu, tika lietotas vairākkārtīgas Exviera 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 Exviera kopā ar ribavirīnu, jāievēro ārkārtīga piesardzība, lai izvairītos no nevēlamas grūtniecības pacientēm sievietēm un pacientu vīriešu partnerēm. Visām dzīvnieku sugām, kas tika pakļautas ribavirīna iedarbībai, ir pierādīta būtiska teratogēna un/vai embriotoksiska iedarbība, tādēļ ribavirīns ir kontrindicēts grūtniecēm un pacientiem vīriešiem, kuri ir grūtnieču partneri. Sīkāku informāciju skatīt ribavirīna zāļu aprakstā.

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

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

Etinilestradiols ir kontrindicēts lietošanai kopā ar Exviera (skatīt 4.3. apakšpunktu). Papildus informāciju par specifisku hormonālo kontracepciju skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktā.

Grūtniecība

Dati par Exviera 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 Exviera lietošanas grūtniecības laikā.

Ja ribavirīns tiek lietots vienlaicīgi ar Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru, jāņem vērā kontrindikācijas attiecībā uz ribavirīna lietošanu grūtniecības laikā (skatīt arī ribavirīna 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 barošanu ar krūti vai pārtraukt Exviera terapiju, ņemot vērā terapijas nozīmīgumu mātei. Pacientiem, kuri saņem ribavirīnu, jāskatās arī ribavirīna zāļu aprakstu.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti jāinformē, ka terapijas laikā ar Exviera kombinācijā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un ribavirīnu ir saņemti ziņojumi par nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma kopsavilkums ir pamatots ar 2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu kopējiem datiem par vairāk nekā 2600 cilvēkiem, kuri saņēma Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar vai bez ribavīrīna.

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

Pacientiem, kuri saņēma Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru bez ribavīrīna, blakusparādības, kas parasti tiek saistītas ar ribavīrīnu (piemēram, slikta dūša, bezmiegs, anēmija) tika novērotas retāk un neviens pētījuma dalībnieks (0/588) pilnībā nepārtrauca ārstēšanu nevēlamu blakusparādību dēļ.

Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijasdrošuma profils bija līdzīgs pacientiem bez aknu cirozes, un ar kompensētu aknu cirozi, izņemot pārejošas hiperbilirubinēmijas palielinātu sastopamības biežumu, kad ribavīrīns bija daļa no ārstēšanas shēmas.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā ir uzskaitītas blakusparādības, kuru cēloņsakarība ar dasabuvīra un ombitasvīra/ paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas lietošanu ar ribavīrīnu vai bez tā ir vismaz pamatoti iespējama. Vairums 3. tabulā minēto blakusparādību pēc Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra shēmu lietošanas bija 1. smaguma pakāpes.

Blakusparādības norādītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamības biežumu. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$) vai ļoti reti ($< 1/10000$).

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

Sastopamības biežums	Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + ribavīrīns* N = 2,044	Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs N = 588
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
Bieži	Anēmija	
<i>Psihiskie traucējumi</i>		
Ļoti bieži	Bezmiegs	
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Ļoti bieži	Slikta dūša	
<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, kas piedalījās 2. un 3. fāzes klīniskos pētījumos un bija inficēti ar 1. tipa genotipu, tai skaitā pacientiem ar cirozi. Piebilde. Laboratorisko rādītāju novirzes skatīt 4. tabulā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

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)
	Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs + ribavirīns 12 nedēļas N = 770 n (%)	Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs 12 nedēļas N = 509 n (%)	Exviera 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 Exviera 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 sastopamības biežums starp sievietēm, kas vienlaicīgi lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, bija 26%, šo zāļu lietošana vienlaicīgi ar Exviera 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 Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanu ALAT līmeņa paaugstināšanās dēļ. Trīs pacienti, no kuriem viena paciente lietoja etinilestradiolu, īslaicīgi pārtrauca Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanu uz 1-7 dienām. Vairums šo ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumu bija pārejoši un novērtēti kā saistīti ar Exviera 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 Exviera 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 HCV inficētiem transplantu recipientiem, kuri lietoja Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombināciju kopā ar ribavirīnu (papildus imūnsupresantiem) bija līdzīgs tam, kāds tika novērots 3. fāzes klīnisko pētījumu dalībniekiem, kurus ārstēja ar Exviera 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. Ribavirīna devas pielāgošana neietekmēja standarta mainīgos rādītājus (SMR). Pieciem pacientiem, kuriem tika uzsākta ribavirīna terapija ar sākuma devām 1000-1200 mg dienā, bija nepieciešami eritropoetīni. Pacientiem netika veikta asins pārliešana.

Vienlaicīgi ar HIV/CHV inficēti pacienti

Kopējais drošuma profils vienlaicīgi ar CHV/HIV-1 inficētiem pacientiem bija līdzīgs tam, kādu novēroja ar CHV inficētiem pacientiem. 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.

Blakusparādības, par kurām ziņots pēc tirdzniecības uzsākšanas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi; Ir novērota aknu dekompensācija, aknu mazspēja Exviera ar ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra ar vai bez ribavirīna lietošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šo blakusparādību biežums nav zināms.

Pediātriskā populācija

Exviera lietošanas drošums bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav noteikts. Dati nav pieejami.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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 jebkādu blakusparādību vai iedarbības pazīmēm vai simptomiem, lai varētu nekavējoties uzsākt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai; tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi.
ATĶ kods: J05AX16

Darbības mehānisms

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

Dasabuvīra un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas vienlaicīga lietošana apvieno trīs tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļus 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 EC₅₀ 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 EC₅₀ 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 IC₅₀ 4,2 nM (intervāls no 2,2 līdz 10,7 nM; n = 7).

Dasabuvīra metabolīta M1 EC₅₀ 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 (EK₅₀ vērtības bija no 900 nM līdz > 20 μM).

Rezistence

Šūnu kultūra

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.

Klīniskie pētījumi

No 2510 1. genotipa CHV inficētiem 2.b un 3. fāzes klīnisko pētījumu dalībniekiem, kuri lietoja dasabuvīru, ombitasvīru un paritaprevīru kopā ar ribavirīnu 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. 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 Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas datu analizē RBV saturošas un RBV nesaturošas terapijas shēmas grupās 2.b un 3. fāzes klīniskajos pētījumos (N = 2 510)

Mērķproteīns	Saistītās aminoskābju substitūcijas ^a	1.a genotips N = 67 ^b % (n)	1.b genotips N = 7 % (n)
NS3	V551 ^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 persistence

Ar rezistenci pret dasabuvīru, ombitasvīru un paritaprevīru saistīto aminoskābju substitūciju variantu NS5B, NS5A un NS3 persistence 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 atrodami 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 atrodami 48. nedēļā pēc terapijas beigām. Tā kā ar 1.b genotipa vīrusu inficēto pacientu grupā bija liels *SVR* rādītājs, ar terapiju saistīto vīrusa variantu persistences tendences 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 Exviera 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 iepriekšējās lietošanas ietekme uz citu *NS5A* inhibitoru, *NS3/4A* proteāzes inhibitoru vai *NS5B* inhibitoru efektivitāti nav pētīta.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Exviera efektivitāte un drošums kombinācijā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru un kopā ar ribavīrīnu vai bez tā tika vērtēts septiņos 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 Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas lietošanu kopā ar ribavirīnu (RBV) vai bez tā

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

Visos septiņos pētījumos Exviera 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. Testa metodes zemākā CHV RNS nosakāmā robeža (*lower limit of quantification - LLOQ*) bija 25 SV/ml.

Klīniskie pētījumi iepriekš neārstētiem pieaugušajiem

SAPPHIRE I - 1. genotipa vīruss, iepriekš neārstēti pacienti

SAPPHIRE I bija nejaušināts, globāls daudzcentru, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 631 iepriekš neārstēts pieaugušais ar hronisku 1. genotipa C hepatīta vīrusa infekciju bez aknu cirozes. Pētījuma dalībnieki 12 nedēļas lietoja Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kombinācijā ar ribavirīnu. Nejausinātie pacienti placebo grupā 12 nedēļas lietoja placebo, bet pēc tam 12 nedēļas saņēma nemaskētu terapiju ar Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kombinācijā ar ribavirīnu.

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N = 631) vidējais vecums bija 52 gadi (intervāls: no 18 līdz 70 gadu vecumam); 54,5% dalībnieku bija vīrieši; 5,4% dalībnieku bija melnādaini; 16,2% dalībnieku ķermeņa masas indekss bija vismaz 30 kg/m²; 15,2% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 69,3% dalībnieku bija *IL28B* ne-*CC* genotips; 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. tabulā redzami *SVR12* dati ar 1. genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri *SAPPHIRE I* pētījumā 12 nedēļas lietoja Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kombinācijā ar ribavirīnu.

7. tabula. *SVR12* dati ar 1. genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem *SAPPHIRE I* pētījumā

Terapijas iznākums	Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs kopā ar RBV 12 nedēļas		
	n/N	%	95% TI
<i>SVR12</i> 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 nesasniedza <i>SVR12</i>			
NPVT 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 log₁₀ 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 neveiksmīga pretvīrusu terapiju un trūkstošas CHV RNS līmeņa vērtības SVR12 perioda laikā.

Nevienam pētījuma dalībniekam ar 1.b genotipa CHV infekciju nebija neveiksmīga pretvīrusu 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

PEARL III bija nejaušināts, globāls daudzcentru, dubultakls, kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 419 iepriekš neārstēti pieaugušie ar 1.b genotipa hronisku C hepatīta vīrusa infekciju bez aknu cirozes. Pētījuma dalībnieki tika nejaušināti attiecībā 1:1 Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas lietošanai kopā ar ribavirīnu vai bez tā 12 nedēļu ilgā terapijā.

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N = 419) vidējais vecums bija 50 gadi (intervāls: no 19 līdz 70 gadu vecumam); 45,8% dalībnieku bija vīrieši; 4,8% dalībnieku bija melnādaini; 16,5% dalībnieku ķermeņa masas indekss bija vismaz 30 kg/m²; 9,3% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 79,0% dalībnieku bija *IL28B* ne-*CC* genotips; 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. tabulā redzami *SVR12* dati ar 1.b genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri *PEARL III* pētījumā 12 nedēļas lietoja Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kopā ar ribavirīnu vai bez tā. Šajā pētījumā *SVR12* rādītājs (100%) grupā, kas lietoja Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombināciju bez ribavirīna, bija līdzīgs kā grupā, kur Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs tika lietots kopā ar ribavirīnu (99,5%).

8. tabula. SVRI2 dati ar 1.b genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem PEARL III pētījumā

Terapijas iznākums	Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs 12 nedēļas					
	Kopā ar RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% TI	n/N	%	95% TI
SVRI2 visā pētījumā	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nerasniedza SVR₁₂						
NPVT 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

PEARL IV bija nejaušināts, globāls daudzcentru, dubultakls, kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 305 iepriekš neārstēti pieaugušie ar 1.a genotipa hronisku C hepatīta vīrusa infekciju bez aknu cirozes. Pētījuma dalībnieki tika nejaušināti iedalīti attiecībā 1:2 Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanai kopā ar ribavirīnu vai bez tā 12 nedēļas ilgā terapijā.

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N = 305) vidējais vecums bija 54 gadi (intervāls: no 19 līdz 70 gadu vecumam); 65,2% dalībnieku bija vīrieši; 11,8% dalībnieku bija melnādaini; 19,7% dalībnieku ķermeņa masas indekss bija vismaz 30 kg/m²; 20,7% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 69,2% dalībnieku bija IL28B ne-CC genotips; 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. tabulā redzami SVRI2 dati ar 1.a genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri PEARL IV pētījumā 12 nedēļas lietoja Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kopā ar ribavirīnu vai bez tā. Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra terapija bez ribavirīna nebija nelīdzvērtīgāka par terapiju ar Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kombinācijā ar ribavirīnu.

9. tabula. SVRI2 dati ar 1.a genotipa vīrusu inficētiem iepriekš neārstētiem pacientiem PEARL IV pētījumā

Terapijas iznākums	Exviera un ombitasvīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs 12 nedēļas					
	Kopā ar RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% TI	n/N	%	95% TI
SVRI2 visā pētījumā	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nerasniedza SVRI2						
NPVT 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	

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

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

SAPPHIRE II bija nejaušināts, globāls daudzcentru, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 394 pētījuma dalībnieki ar 1. genotipa hronisku C hepatīta vīrusa infekciju bez aknu cirozes, kuri pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV nebija sasnieguši SVR. Pētījuma dalībnieki 12 nedēļas lietoja Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kombinācijā ar ribavirīnu. Placebo grupā nejaušinātie dalībnieki

12 nedēļas lietoja placebo, bet pēc tam 12 nedēļas saņēma terapiju ar Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kombinācijā ar ribavīrīnu.

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N = 394) vidējais vecums 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 iepriekšēju 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; 19,8% dalībnieku ķermeņa masas indekss bija vismaz 30 kg/m²; 20,6% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 89,6% dalībnieku bija *IL28B* ne-CC genotips; 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.

10. tabulā redzami *SVR12* dati ar 1. genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri *SAPPHIRE II* pētījumā 12 nedēļas lietoja Exviera un ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru kombinācijā ar ribavīrīnu.

10. tabula. *SVR12* dati ar 1. genotipa vīrusu inficētiem, ar peginterferonu + ribavīrīnu iepriekš ārstētiem pacientiem *SAPPHIRE II* pētījumā

Terapijas iznākums	Exviera 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 pret iepriekšēju terapiju ar pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Daļēja atbildes reakcija pret 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 pret iepriekšēju terapiju ar pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Daļēja atbildes reakcija pret 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 nerasniedza <i>SVR12</i>			
NPVT 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 neveiksmīga pretvīrusu terapijas ārstēšanas laikā, un 2 pētījuma dalībniekiem ar 1.b genotipa CHV infekciju radās recidīvs.

PEARL II - 1.b genotipa vīruss, ar peginterferonu + ribavīrīnu iepriekš ārstēti pacienti

PEARL II bija nejaušināts, globāls daudzcentru, nemaskēts pētījums, kurā piedalījās 179 pieaugušie ar 1.b genotipa hronisku C hepatīta vīrusa infekciju bez aknu cirozes, kas pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV nebija sasnieguši *SVR*. Pētījuma dalībnieki tika nejaušināti attiecībā 1:1 Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas lietošanai kopā ar ribavīrīnu vai bez tā 12 nedēļas ilgai terapijai.

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N = 179) vidējais vecums bija 57 gadi (intervāls: no 26 līdz 70 gadu vecumam); 35,2% pacientu nebija atbildes reakcijas pret iepriekšēju terapiju ar pegIFN/RBV, 28,5% pacientu bija daļēja atbildes reakcija pret iepriekšēju 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; 21,8% dalībnieku ķermeņa masas indekss bija vismaz 30 kg/m²; 12,8% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 90,5% dalībnieku bija *IL28B* ne-*CC* genotips; 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).

11. tabulā redzami *SVR12* dati ar 1.b genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri *PEARL II* pētījumā 12 nedēļas lietoja Exviera un ombitasvīrus/paritaprevīra/ritonavīra kombināciju kopā ar ribavīrīnu vai bez tā. Šajā pētījumā *SVR12* rādītājs (100%) grupā, kur tika lietots Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācija bez ribavīrīna, bija līdzīgs kā grupā, kur Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs tika lietots kopā ar ribavīrīnu (97,7%).

11. tabula. *SVR₁₂* dati ar 1.b genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš ārstētiem pacientiem *PEARL II* pētījumā

Terapijas iznākums	Exviera 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 pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Daļēja atbildes reakcija pret 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 nerasniedza <i>SVR12</i>						
NPVT 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 - 1. genotipa vīruss, iepriekš neārstēti vai iepriekš ar peginterferonu + ribavīrīnu ārstēti pacienti ar kompensētu cirozi

TURQUOISE II bija nejausināts, globāls daudzcentru, nemaskēts pētījums, kurā piedalījās tikai 380 pieaugušie ar 1. genotipa C hepatīta vīrusa infekciju un kompensētu aknu cirozi (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), kuri vai nu nebija iepriekš ārstēti, vai arī pēc iepriekšējās terapijas laikā ar pegIFN/RBV nerasniedza *SVR*. Pētījuma dalībnieki 12 nedēļas vai 24 nedēļas lietoja Exviera un ombitasvīrus/paritaprevīru/ritonavīru kopā ar ribavīrīnu.

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N = 380) vidējais vecums bija 58 gadi (intervāls: no 21 līdz 71 gada vecumam); 42,1% pētījuma dalībnieku bija iepriekš neārstēti, 36,1% pacientu nebija atbildes reakcijas pret iepriekšēju terapiju ar pegIFN/RBV, 8,2% pacientu bija daļēja atbildes reakcija pret 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; 28,4% dalībnieku ķermeņa masas indekss bija vismaz 30 kg/m²; 14,7% dalībnieku trombocītu skaits bija mazāks par 90 x 10⁹/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; 81,8% dalībnieku bija *IL28B* ne-*CC* genotips; 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.

12. tabulā redzami SVR12 dati ar 1. genotipa vīrusu inficētiem pacientiem ar kompensētu aknu cirozi, kuri iepriekš nebija ārstēti vai bija ārstēti ar pegIFN/RBV.

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

Terapijas iznākums	Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs kopā ar RBV					
	12 nedēļas			24 nedēļas		
	n/N	%	TI ^a	n/N	%	TI ^a
SVR12 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 pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Daļēja atbildes reakcija pret 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 pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Daļēja atbildes reakcija pret 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 nesasniedza SVR12						
NPVT 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 13. tabulā.

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

	Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar RBV 12 nedēļu grupa	Exviera un ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar RBV 24 nedēļu grupa
Pacientu skaits, kuriem sasniegta atbildes reakcija terapijas beigās	135	113
AFP* <20 ng/ml, trombocīti $\geq 90 \times 10^9/l$ 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: klīniskais pētījums pacientiem ar 1.b genotipa infekciju un aknu cirozi, nelietojot RBV

TURQUOISE-III ir 3.b fāzes, nemaskēts, vienas grupas, daudzcentru pētījums, kurā vērtē Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra (bez ribavīna) efektivitāti un drošumu, lietojot tos 12 nedēļas ar 1.b genotipa CHV inficētiem, iepriekš neārstētiem un ar pegIFN/RBV iepriekš ārstētiem pieaugušajiem ar kompensētu aknu cirozi.

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

14. tabula. Pētījuma *TURQUOISE-III* galvenie demogrāfiskie dati

Raksturlielumi	N = 60
Vecums, mediānais (vecums) gados	60,5 (26-78)
Vīriešu dzimuma pārstāvji, n (%)	37 (61)
IL28B ne-CC genotips, n (%)	50 (83)
Iepriekšēja CHV terapija:	
neārstēti, n (%)	27 (45)
ar pegIFN/RBV ārstēti, n (%)	33 (55)
Albumīna līmenis, mediānais g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Trombocītu skaits, mediānais ($\times 10^9/l$)	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). 15. 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.

15. tabula. SVR12 dati pēc rekomendētās terapijas shēmas dažādās pacientu grupās

Ārstēšanas ilgums	CHV 1.b genotips Exviera un ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs		CHV 1.a genotips Exviera un ombitasvīrs/ paritaprevīrs/ ritonavīrs ar RBV	
	Bez aknu cirozes	Ar kompensētu aknu cirozi	Bez aknu cirozes	Ar kompensētu aknu cirozi
	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 pret iepriekšējo terapiju	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Nulles atbildes reakcija pret 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.

Klīniskais pētījums pacientiem ar vienlaicīgu 1. genotipa CHV un HIV-1 infekcija

Nemaskētā klīniskajā pētījumā *TURQUOISE 1* tika vērtēta 12 vai 24 nedēļas ilgas Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra un ribavirīna terapijas efektivitāte un drošums, iesaistot 63 dalībniekus, kam bija hronisks 1. genotipa C hepatīts un HIV-1 infekcija vienlaicīgi. Ieteicamās devas pacientiem ar vienlaicīgu CHV un HIV-1 infekciju skatīt 4.2. apakšpunktā. Pacientiem bija ordinēta stabila HIV-1 pretretrovīrusu terapijas shēma ar ritonavīru kombinācijā ar atazanavīru vai raltegravīru, kas tika lietoti uz tenofovīra un emtricitabīna vai lamivudīna fona.

Ārstēto dalībnieku (n = 63) vidējais vecums bija 51 gads (intervāls: no 31 līdz 69 gadu vecumam); 24% dalībnieku bija melnādaini; 81% dalībnieku bija *IL28B* ne-CC genotips; 19% pacientu bija kompensēta

aknu ciroze; 67% dalībnieku CHV infekcija vēl nebija ārstēta; 33% dalībnieku iepriekš bija nesekmīgi ārstēti ar pegIFN/RBV; 89% dalībnieku bija 1.a genotipa CHV infekcija.

16. tabulā redzami SVR12 dati pacientiem ar vienlaicīgu 1. genotipa CHV un HIV-1 infekciju *TURQUOISE 1* pētījumā.

16. tabula. SVR12 dati pacientiem ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju *TURQUOISE 1* pētījumā

Mērķa kritērijs	A grupa 12 nedēļas n = 31	B grupa 24 nedēļas n = 32
SVR12, n/N (%) [95% TI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Iznākums SVR12 nesasniedzušajiem dalībniekiem		
Viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā	0	1
Recidīvs pēc ārstēšanas	1	2 ^a
Cits	1	0

a.

a. Pamatojoties uz analīžu rezultātiem pētījuma sākumā un paraugu analīzes rezultātiem pēc viroloģiskās neveiksmes, tās iemesls ir atkārtota infekcija.

Pētījumā *TURQUOISE 1* SVR12 dati dalībniekiem ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju atbilda SVR12 datiem 3. fāzes pētījumos, kuru dalībniekiem bija tikai CHV infekcija. SVR12 sasniedza visi septiņi dalībnieki ar 1.b genotipa infekciju un 51 no 56 dalībniekiem ar 1.a genotipa infekciju. Visās grupās 5 no 6 dalībniekiem, kam bija kompensēta aknu ciroze, sasniedza SVR12.

Klīniskais pētījums ar aknu transplantu recipientiem

Pētījumā *CORAL 1* 24 nedēļas ilgas Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra un ribavirīna lietošanas drošums un efektivitāte tika novērtēta 34 aknu transplantu recipientiem, kam bija 1. genotipa CHV infekcija un pētījumā iekļaušanas laikā bija pagājuši vismaz 12 mēneši pēc aknu transplantācijas. Ribavirīna deva tika noteikta individuāli pēc pētnieka ieskatiem, un lielāka daļa pacientu saņēma 600–800 mg lielu sākumdevu, turklāt vairums pacientu 600-800 mg dienā saņēma arī pētījuma beigās.

34 pētījumā iekļautajiem dalībniekiem (29 ar 1.a genotipa CHV infekciju un 5 ar 1.b genotipa CHV infekciju) pēc transplantācijas CHV infekcija nebija ārstēta, un viņu fibrozes vērtējums pēc *METAVIR* skalas bija F2 vai mazāks. 33 no 34 dalībniekiem (97,1%) sasniedza SVR12 (96,6% dalībnieku ar 1.a genotipa infekciju un 100% dalībnieku ar 1.b genotipa infekciju). Vienam dalībniekam ar 1.a genotipa CHV infekciju pēc ārstēšanas attīstījās recidīvs.

Klīniskais pētījums ar pacientiem, kas ilgstoši saņem aizstājterapiju ar opioīdiem

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 buprenorfīnu kopā ar naloksonu vai bez tā (n = 19), 12 nedēļu garumā saņēma Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombināciju kopā un ribavirīnu. Ārstēto dalībnieku vidējais vecums 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; 68,4% bija *IL28B* ne-CC 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. Neviens dalībnieks nepiedzīvoja viroloģisku neveiksmi ārstēšanas laikā vai recidīvu.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas pētījumu rezultātu iesniegšanu vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās hroniska C hepatīta ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Exviera un ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra kombinācijas farmakokinētiskās īpašības tika izvērtētas veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem un pētījumu dalībniekiem ar hronisku C hepatītu. 17. tabulā redzamas vidējās C_{max} un AUC vērtības pēc vairākkārtīgas Exviera 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.

17. tabula. Ģeometriski vidējās C_{max} , AUC vērtības pēc atkārtotas Exviera 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, Exviera jālieto kopā ar pārtiku neatkarīgi no tauku vai kaloriju satura tajā.

Izplatīšanās organismā

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 ¹⁴C-dasabuvīra devas lietošanas cilvēkam galvenais radioaktīvais komponents (aptuveni 60%) plazmā bija nemainīts dasabuvīrs. Plazmā tika atklāti 7 metabolīti. Vislielākajā daudzumā plazmā tika atrasts metabolīts M1, kas atbilda 21% radioaktīvā komponenta asinsritē (AUC) pēc vienas sekojošas devas cirkulācijas; 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 ¹⁴C-dasabuvīra devas lietošanas aptuveni 94% radioaktivitā 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 Exviera neietekmē zāļu transportu ar šo proteīnu starpniecību.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datu analīzi 3. fāzes klīniskajos pētījumos, 10 gadu palielinājums vai samazinājums no 54 gadu vecuma (vidējais vecums 3. fāzes pētījumos) varētu izraisīt dasabuvīra iedarbības izmaiņas par <10%. Nav farmakokinētikas informācija 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 (vidējais svars 3. fāzes pētījumos) varētu izraisīt dasabuvīra iedarbības izmaiņas par <10%.

Rase vai etniskā grupa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datu analīzi 3. fāzes klīniskajos pētījumos, mongoloīdās rases 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 (KKI 60 līdz 89 ml/min), vidēji smagiem (KKI 30 līdz 59 ml/min) un smagiem (KKI 15 līdz 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem attiecībā pret pacientiem ar normālu nieru funkciju.

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. Exviera 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 Exviera 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* klasifikācija) 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).

Pediātriskā populācija

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

5.3. Preklīniskie dati par drošību

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 transgēno peļu pētījumā, 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 žurku pētījumā, 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 (E460(i))

Laktozes monohidrāts

Kopovidons

Kroskarmelozes nātrija sāls

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Polivinilspirts (E1203)

Titāna dioksīds (E171)

Polietilēnglikols 3350

Talks (E553b)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

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

Exviera apvalkotās tabletes ir iepakotas PVH/PE/PHTFE alumīnija folijas blisteriepakojumos. 56 apvalkotās tabletes (multipakas 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/14/983/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 15. janvāris

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. IZSNEGŠANAS 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

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts 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.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai vērtētu ar Exviera saistītas hepatocelulāras karcinomas recidīvu rašanos, reģistrācijas apliecības īpašniekam, pamatojoties uz apstiprināto protokolu un izmantojot labi definētas pacientu grupas kohortas datus, jāveic prospektīvs drošuma pētījums un jāiesniedz tā rezultāti. Pētījuma gala ziņojums jāiesniedz līdz:	2021. gada 2. ceturksnis

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais multipakas kartona iepakojums 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

Multipaka: 56 (4 iepakojumi pa 14) apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS 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

Derīgs līdz:

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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/983/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

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:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Multipakas iekšējais 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.
Multipakas 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

Derīgs līdz

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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/983/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

exviera

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Exviera 250 mg tabletes
Dasabuvirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AbbVie Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Exviera 250 mg apvalkotās tabletes

Dasabuvīrum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

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

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, vaicājiet 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 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.
Efavirens, etravirīns, nevirapīns	HIV infekcijas ārstēšanai.
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.

Bridinājumi 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.

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.

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, takrolīms	Imūnsistēmas nomākšanai.
Ciklobenzaprīns, karisoprodols	Pret muskuļu spazmām.
Dabigatrāns	Izmanto asins šķīdriņai.
Deferasirokss	Dzelzs līmeņa pazemināšanai asinīs.
Digoksīns, amlodipīns	Sirds slimību vai augsta asinsspiediena ārstēšanai.
Furosemīds	Liekā šķidrums izvadīšanai no organisma.
Hidrokodons	Pret sāpēm.
Imatinibs	Dažu asins vēžu ārstēšanai.
Levotiroksīns	Vairogdziedzera problēmu ārstēšanai.
Darunavīrs/ritonavīrs, atazanavīrs/ ritonavīrs, rilpirivins	HIV infekcijas ārstēšanai.
Omeprazols, lansoprazols, esomeprazols	Kuņģa čūlas un citu kuņģa saslimšanu 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 šķīdriņai.

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

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai, ja neesat pārlicināts), 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. Vaicāriet ārstam, kādas kontracepcijas metodes Jums ir vispiemērotākās.

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

- Ja sievietei, lietojot ribavīrīnu, iestājas grūtniecība, pastāv iedzimtu defektu risks bērniem.
- Arī tām sievietēm, kurām iestājas grūtniecība no partnera, kurš lieto ribavīrīnu, pastāv iedzimtu defektu risks bērniem.
- Izlasiet ribavīrīna 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 ribavīrīnu, 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 ārsts 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 ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

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

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.
- Nekošļājiet, nesasmalciniet vai nesadaliet tabletes, jo tās var būt rūgtas.

Cik ilgi jālieto Exviera

Jums būs jālieto Exviera 12 vai 24 nedēļas. Ārsts Jums pateiks, cik ilga būs Jūsu ārstēšana. Nepārtrauciet Exviera lietošanu, ja vien ārsts 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.

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 ribavīnu:

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).

Bieži: var ietekmēt līdz pat 1 cilvēku no 10

- Anēmija (zems sarkano asins ķermeņīšu daudzums).

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).

Ziņošana 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 „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, 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 (E460(i)), laktozes monohidrāts, kopovidons, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551), magnija stearāts (E470b).
 - Tabletes apvalks: polivinilspirts (E1203), titāna dioksīds (E171), polietilēnglikols 3350, talks (E553b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172) un melnais dzelzs oksīds (E172).

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 (multipakas iepakojums, kas satur 4 iekšējos iepakojumus pa 14 tabletēm katrā).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Lielbritānija

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.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

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>.