

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce účinky, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Exviera 250 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 250 mg dasabuviru (vo forme monohydrátu sodnej soli).

Pomocná látka so známym účinkom: jedna filmom obalená tableta obsahuje 44,94 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Béžové oválne filmom obalené tablety, s rozmermi 14,0 mm x 8,0 mm a s vyrazeným označením "AV2" na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Exviera je indikovaná v kombinácii s inými liekmi na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) u dospelých (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Špecifická aktivita z hľadiska genotypu vírusu hepatitídy C (HCV), pozri časti 4.4 a 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Exvierou má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou chronickej hepatitídy C.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka dasabuviru je 250 mg (jedna tableta) dvakrát denne (ráno a večer).

Exviera sa nesmie podávať ako monoterapia. Exviera sa má predpisovať v kombinácii s inými liekmi na liečbu HCV (pozri časť 5.1). Pozri súhrn charakteristických vlastností liekov, ktoré sa užívajú v kombinácii s Exvierou.

Odporúčaný súbežne podávaný liek resp. lieky a trvanie liečby pre kombinovanú terapiu s Exvierou sú uvedené v tabuľke 1.

**Tabuľka 1. Odporúčaný súbežne podávaný liek resp. lieky a trvanie liečby pre Exviera podľa populácií pacientov**

Populácia pacientov	Liečba*	Trvanie
<b>Genotyp 1b, bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 týždňov
<b>Genotyp 1a, bez cirhózy</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirín*	12 týždňov
<b>Genotyp 1a, s kompenzovanou cirhózou</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirín*	24 týždňov (pozri časť 5.1)
*Poznámka: U pacientov s neznámym podtypom genotypu 1 alebo so zmiešanou infekciou genotypu 1 postupujte podľa odporúčaní týkajúcich sa dávkovania pre genotyp 1a.		

#### *Vynechanie dávok*

V prípade, že dôjde k vynechaniu dávky Exviery, predpísanú dávku je možné užiť do 6 hodín. Ak uplynulo od času, keď sa Exviera obvykle užíva, viac ako 6 hodín, pacient NEMÁ užiť vynechanú dávku a ďalšiu dávku má užiť vo zvyčajnom dávkovacom režime. Pacientov je potrebné poučiť, aby neužívali dvojnásobnú dávku.

#### Špeciálne skupiny pacientov

##### *Infekcia HCV so súbežnou infekciou vírusom HIV-1*

Riadte sa odporúčaniami pre dávkovanie uvedenými v tabuľke 1. Odporúčania týkajúce sa dávkovania s antivirotikami proti HIV pozri v častiach 4.4 a 4.5. Ďalšie informácie, pozri časti 4.8 a 5.1.

##### *Pacienti po transplantácii pečene*

U pacientov po transplantácii pečene sa Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinácii s ribavirínom odporúča počas 24 týždňov. Na začiatku liečby môžu byť vhodné nižšie dávky ribavirínu. V štúdiu zameranej na pacientov po transplantácii pečene bolo dávkovanie ribavirínu stanovované individuálne a väčšina pacientov užívala 600 až 800 mg denne (pozri časť 5.1). Odporúčania týkajúce sa dávkovania s inhibítormi kalcineurínu pozri v časti 4.5.

##### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je opodstatnená úprava dávkovania Exviery (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek na dialýze nie je potrebná úprava dávky Exviery (pozri časť 5.2). Informácie o použití u pacientov, ktorí vyžadujú ribavirín, pozri použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek v súhrne charakteristických vlastností pre ribavirín.

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky Exviery (trieda A podľa Childa-Pugha). Exviera sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.4 a 4.8).

Exviera nemá byť užívaná pacientmi s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

## *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť dasabuviru u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sú určené na vnútorné (perorálne) použitie. Pacientov je potrebné poučiť, aby prehltali tablety vcelku (t. j. pacienti nemajú tabletu hrýzť, lámať ani rozpúšťať). Na dosiahnutie maximálnej absorpcie je potrebné tablety Exviery užívať s jedlom, a to bez ohľadu na obsah tuku a kalórií (pozri časť 5.2).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Používanie liekov obsahujúcich etinylestradiol, aké sú obsiahnuté vo väčšine kombinovaných perorálnych antikoncepčných prípravkov alebo v antikoncepčných vaginálnych krúžkoch (pozri časti 4.4 a 4.5).

Predpokladá sa, že súbežné podávanie Exviery s liekmi, ktoré sú silnými alebo stredne silnými induktormi enzýmov by viedlo k zníženiu jeho terapeutického účinku (pozri časť 4.5). Príklady kontraindikovaných induktorov sú uvedené nižšie.

Induktory enzýmov:

- karbamazepín, fenytoín, fenobarbital;
- efavirenz, nevirapín, etravirín;
- enzalutamid;
- mitotán;
- rifampicín;
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Lieky, ktoré sú silnými inhibítormi CYP2C8, môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie dasabuviru a nesmú byť podávané súbežne s Exvierou (pozri časť 4.5). Príklady kontraindikovaných inhibítorov CYP2C8 sú uvedené nižšie.

Inhibítory CYP2C8:

- gemfibrozil.

Exviera sa podáva s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom. Informácie o kontraindikáciách ombitasviru/ paritapreviru/ ritonaviru pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Všeobecné

Podávanie Exviery ako monoterapia sa neodporúča a musí sa používať v kombinácii s inými liekmi na liečbu infekcie hepatitídy C (pozri časti 4.2 a 5.1).

#### Riziko dekompenzácie pečene a zlyhania pečene u pacientov s cirhózou

Dekompenzácia pečene a zlyhanie pečene, vrátane transplantácie pečene alebo fatálnych následkov, boli hlásené po uvedení na trh u pacientov liečených Exvierou s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom s ribavirirom a bez neho. U väčšiny pacientov s týmito závažnými následkami bola preukázaná pokročilá alebo dekompenzovaná cirhóza pred začatím liečby.

Aj keď je ťažké stanoviť kauzalitu vzhľadom k existujúcemu pokročilému ochoreniu pečene, potenciálne riziko nie je možné vylúčiť.

Exviera sa neodporúča u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B podľa Childa-Pugha). Exviera nemajú užívať pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientov s cirhózou:

- sledujte klinické prejavy a príznaky dekompenzácie pečene (ako je ascites, hepatálna encefalopatia, krvácanie z varixov);
- pečeňové laboratórne testy, vrátane hladín priameho bilirubínu sa majú vykonávať pred začatím liečby, v priebehu prvých 4 týždňov od začatia liečby a potom podľa klinickej indikácie;
- prerušte liečbu u pacientov, u ktorých sa objavia dôkazy dekompenzácie pečene.

### Zvýšenie hladiny ALT

V priebehu klinických štúdií s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom s ribavirínom alebo bez neho sa vyskytlo prechodné zvýšenie hladiny ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt u približne 1 % pacientov (35 z 3039). Prípady zvýšenia hladiny ALT boli asymptomatické a zvyčajne k nim došlo počas prvých 4 týždňov liečby, a to bez súčasného zvýšenia bilirubínu, a k zníženiu došlo približne do dvoch týždňov od začiatku, pričom sa pokračovalo v podávaní dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s ribavirínom alebo bez neho.

Tieto prípady zvýšenia hladiny ALT boli významne častejšie u podskupiny pacientok, ktoré používali lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú kombinované perorálne kontraceptíva alebo antikoncepcné vaginálne krúžky (6 z 25 pacientok); (pozri časť 4.3). Naproti tomu miera zvýšenia hladiny ALT u pacientok užívajúcich iné typy estrogénov, aké sa obvykle používajú pri hormonálnej substitučnej liečbe (t.j. perorálne a lokálne podávaného estradiolu a konjugovaných estrogénov), bola podobná miere pozorovanej u pacientok, ktoré nepoužívali lieky obsahujúce estrogén (v každej skupine približne 1 %).

Pacientky, ktoré používajú lieky obsahujúce etinylestradiol (t.j. väčšina kombinovaných perorálnych kontraceptív alebo antikoncepcných vaginálnych krúžkov), musia prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napríklad na antikoncepciu obsahujúcu výlučne progestín alebo musia využívať nehormonálne metódy) ešte pred začatím užívania Exviera s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom (pozri časti 4.3 a 4.5).

Hoci boli prípady zvýšenia hladiny ALT spojené s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom asymptomatické, pacientov je potrebné poučiť, aby sledovali skoré varovné príznaky zápalu pečene, ako je únava, slabosť, strata chuti do jedla, nevoľnosť a vracanie, ako aj neskoršie príznaky, ako je žltacka a zmena farby stolice, a v prípade, že sa takéto príznaky objavia, okamžite sa poradili s lekárom. Rutinné monitorovanie pečeňových enzýmov u pacientov, ktorí nemajú cirhózu (pre pacientov s cirhózou, pozri vyššie) nie je nutné. Predčasné prerušenie užívania môže viesť k liekovej rezistencii, ale dôsledky pre budúcu liečbu nie sú známe.

### Gravidita a súčasné používanie s ribavirínom

Pozri aj časť 4.6.

Je nutná mimoriadna opatrnosť, aby nedošlo k otehotneniu pacientok alebo partneriek pacientov, keď sa podáva Exviera v kombinácii s ribavirínom, ďalšie informácie, pozri časť 4.6 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín.

### Aktivita špecifická pre genotypy

Pokiaľ ide o odporúčané režimy v súvislosti s rôznymi genotypmi HCV, pozri časť 4.2. Pokiaľ ide o virologickú a klinickú aktivitu špecifickú pre dané genotypy, pozri časť 5.1.

Účinnosť dasabuviru nebola stanovená u pacientov s inými genotypmi HCV okrem genotypu 1, Exviera sa nemá používať na liečbu pacientov infikovaných genotypmi inými ako genotypom 1.

#### Súčasné podávanie s inými priamo pôsobiacimi antivirotikami proti HCV

Bezpečnosť a účinnosť Exviery bola stanovená v kombinácii s ombitasvirom/ paritaprevirom /ritonaviirom s ribaviriinom alebo bez neho. Súčasné podávanie Exviery s ďalšími antivírusovými liekmi sa neskúmalo, a preto ho nie je možné odporučiť.

#### Opakovaná liečba

Účinnosť dasabuviru u pacientov v minulosti liečených dasabuvirom alebo liekmi, u ktorých sa predpokladá skrížená rezistencia, nebola preukázaná.

#### Používanie so statínmi

##### *Rosuvastatín*

Predpokladá sa, že dasabuvir s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom povedie k zvýšeniu expozície rosuvastatínu viac ako 3-násobne. Ak je počas liečby nutná liečba rosuvastatínom, maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť 5 mg (pozri časť 4.5, tabuľka 2).

##### *Pitavastatín a fluvastatín*

Interakcie s pitavastatínom a fluvastatínom neboli skúmané. Teoreticky sa predpokladá, že podávanie dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom povedie k zvýšeniu expozície pitavastatínu a fluvastatínu. Počas liečby ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom sa odporúča dočasné pozastavenie podávania pitavastatínu/fluvastatínu. Ak je počas liečby nutná liečba statínmi, je možný prechod na zníženú dávku pravastatínu/rosuvastatínu (pozri časť 4.5, tabuľka 2).

#### Liečba pacientov so súbežnou infekciou vírusom HIV

Exviera sa odporúča v kombinácii s paritaprevirom/ombitasvirom/ritonaviirom, ritonavir môže spôsobiť rezistenciu voči inhibítoru proteázy u pacientov so súbežnou infekciou HIV bez pokračujúcej antiretrovírusovej terapie. Pacienti so súbežnou infekciou HIV bez supresívnej antiretrovírusovej terapie nemajú byť liečení dasabuvirom.

V prípade pacientov so súbežnou infekciou HIV je potrebné starostlivo zohľadniť liekové interakcie (podrobnosti, pozri časť 4.5, tabuľka 2).

Atazanavir sa môže používať v kombinácii s dasabuvirom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom, ak sa podávajú v rovnakom čase. Je potrebné poznamenať, že atazanavir sa má užívať bez ritonaviru, pretože súčasťou fixnej kombinácie ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru je 100 mg ritonaviru jedenkrát denne. Táto kombinácia je spojená so zvýšeným rizikom hyperbilirubinémie (vrátane očného ikteru) najmä v prípadoch, keď je ribavirín súčasťou liečebného režimu pri hepatitíde C.

Darunavir, pri dávkovaní 800 mg jedenkrát denne, ak je podávaný v rovnakom čase ako ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa môže používať pri absencii rozsiahlej rezistencie voči inhibítoru proteázy (expozícia darunaviru znížená). Je potrebné poznamenať, že darunavir sa má užívať bez ritonaviru, pretože súčasťou fixnej kombinácie ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru je 100 mg ritonaviru jedenkrát denne.

Informácie o použití inhibítorov HIV proteázy iných ako atazanavir a darunavir pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku pre ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Expozícia raltegraviru je podstatne zvýšená (2-násobne). Táto kombinácia nebola spojená so žiadnymi mimoriadnymi bezpečnostnými problémami v obmedzenom počte pacientov liečených 12 - 24 týždňov.

Expozícia rilpivirínu je podstatne zvýšená (3-násobne), keď je rilpivirín podávaný podávaný v kombinácii s dasabuvirom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom, s následným potenciálom pre predĺženie QT intervalu. Ak je pridaný inhibitor proteázy HIV (atazanavir, darunavir), expozícia rilpivirínu sa môže zvýšiť ešte viac, a preto sa neodporúča. Rilpivirín je nutné používať opatrne a je potrebné opakované monitorovanie EKG.

NNRTI iné ako rilpivirín (efavirenz, etravirín a nevirapín) sú kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### Reaktivácia vírusu hepatitídy B

Počas liečby alebo po liečbe priamo pôsobiacimi antivírusovými látkami boli hlásené prípady reaktivácie vírusu hepatitídy typu B (HBV), z ktorých niektoré mali fatálne následky. Pred začiatkom liečby sa má u všetkých pacientov vykonať skrining HBV. Pacienti so súbežne prebiehajúcou infekciou HBV/HCV majú zvýšené riziko reaktivácie HBV, a preto majú byť monitorovaní a ich liečba má byť vedená v súlade so súčasnými klinickými odporúčaniami.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dasabuviru neboli doteraz stanovené u detí mladších ako 18 rokov. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Laktóza

Exviera obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, deficitu laktázy laponského typu alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Dasabuvir sa musí vždy podávať spolu s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom. Pri súbežnom podávaní na seba vzájomne pôsobia (pozri časť 5.2). Z tohto dôvodu musí byť interakčný profil účinných látok zvažovaný ako kombinácia.

#### Farmakodynamické interakcie

Súbežné podávanie s induktormi enzýmov môže viesť k zvýšenému riziku nežiaducich reakcií a zvýšeniu hladiny ALT (pozri tabuľku 2).

Súbežné podávanie s etinylestradiolom môže viesť k zvýšenému riziku zvýšenia hladiny ALT (pozri časti 4.3 a 4.4). Kontraindikované induktory enzýmov sú uvedené v časti 4.3.

#### Farmakokinetické interakcie

##### *Potenciál Exviery ovplyvňovať farmakokinetické vlastnosti iných liekov*

V štúdiách liekových interakcií *in vivo* bol posudzovaný čistý účinok kombinovanej liečby, vrátane ritonaviru. Nasledujúca časť opisuje špecifické transportéry a metabolizujúce enzýmy, ktoré sú ovplyvnené dasabuvirom, keď sa kombinuje s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom. Pozri tabuľku 2 ohľadom možných liekových interakcií a odporúčaní týkajúcich sa dávkovania Exviery podávanej s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom.

##### *Lieky metabolizované CYP3A4*

Podrobnosti pozri v súhrne charakteristických vlastností pre ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (pozri aj tabuľku 2).

##### *Lieky transportované OATP*

Podrobnosti o substrátoch OATP1B1, OATP1B3 a rovnako a OATP2B1 pozri v súhrne charakteristických vlastností pre ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (pozri aj tabuľku 2).

#### *Lieky transportované BCRP*

Dasabuvir je inhibítorom BCRP *in vivo*. Súbežné podávanie dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom spolu s liekmi, ktoré sú substrátmi BCRP môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto substrátov transportérov a potencionálne môže vyžadovať úpravu dávky/klinické monitorovanie. Medzi tieto lieky patrí sulfasalazín, imatinib a niektoré statíny (pozri tabuľku 2). Pozri aj tabuľku 2, ktorá obsahuje konkrétne rady týkajúce sa rosuvastatínu, ktorý bol hodnotený v štúdií na liekové interakcie.

#### *Lieky transportované P-gp v čreve*

Hoci dasabuvir je *in vitro* inhibítorom P-gp, neboli pozorované žiadne významné zmeny v expozícii P-gp substrátu digoxínu pri podávaní s Exvierou a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom. Nemožno vylúčiť, že systémová expozícia dabigatranetexilátu sa zvýši pôsobením dasabuviru v dôsledku inhibície Pgp v čreve.

#### *Lieky metabolizované glukuronidáciou*

Dasabuvir je inhibítorom UGT1A1 *in vivo*. Súbežné podávanie dasabuviru s liekmi, ktoré sú primárne metabolizované UGT1A1, vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov; rutinné klinické monitorovanie sa odporúča pre lieky s úzkym terapeutickým indexom (t.j. levotyroxín). Pozri aj tabuľku 2, ktorá obsahuje konkrétne rady týkajúce sa raltegraviru a buprenorfinu, ktoré boli hodnotené v štúdiách liekových interakcií. Zistilo sa, že dasabuvir inhibuje aj UGT1A4, 1A6 a intestinálny UGT2B7 *in vitro* v koncentráciách zodpovedajúcich *in vivo*.

#### *Lieky metabolizované CYP2C19*

Súbežné podávanie dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom môže znížiť expozíciu liekom, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C19 (napríklad lanzoprazol, ezomeprazol, s-mefenitoín), čo môže vyžadovať úpravu dávkovania/klinické monitorovanie. Substráty CYP2C19 hodnotené v štúdiách liekových interakcií zahŕňajú omeprazol a escitalopram (tabuľka 2).

#### *Lieky metabolizované CYP2C9*

Dasabuvir podávaný s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom nemal vplyv na expozície substrátu CYP2C9 warfarínu. Nepredpokladá sa, že by iné substráty CYP2C9, nesteroidné protizápalové lieky (napríklad ibuprofén), antidiabetiká (napríklad glimepirid, glipizid) vyžadovali úpravu dávky.

#### *Lieky metabolizované CYP2D6 alebo CYP1A2*

Dasabuvir podávaný s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom nemal vplyv na expozície substrátu CYP2D6 /CYP1A2 duloxetínu. Expozície substrátu CYP1A2 cyklobenzaprínu boli znížené. U iných substrátov CYP1A2 (napr. ciprofloxacín, cyklobenzaprin, teofylín a kofeín) môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky. Nepredpokladá sa, že by substráty CYP2D6 (napríklad desipramín, metoprolol a dextrometorfán) vyžadovali úpravu dávky.

#### *Lieky vylučované obličkami pomocou transportných proteínov*

Dasabuvir neinhibuje organický aniónový transportér (OAT1) *in vivo*, ako je to pozorovateľné z neprítomnosti interakcie s tenofovirom (substrát OAT1). Štúdie *in vitro* ukazujú, že dasabuvir nie je inhibítorom organických kationových transportérov (OCT2), organických aniónových transportérov (OAT3) alebo multiliekových a toxíny vylučujúcich proteínov (MATE1 a MATE2K) v klinicky významných koncentráciách.

Preto sa nepredpokladá, že dasabuvir ovplyvní lieky, ktoré sú primárne vylučované obličkami prostredníctvom týchto transportérov (pozri časť 5.2).

#### Potenciál iných liekov ovplyvňovať farmakokinetické vlastnosti dasabuviru

#### *Lieky, ktoré inhibujú CYP2C8*

Súbežné podávanie dasabuviru s liekmi, ktoré inhibujú CYP2C8 (napríklad teriflunomid, deferasirox), môže zvýšiť plazmatické koncentrácie dasabuviru. Silné inhibítory CYP2C8 sú kontraindikované s dasabuvikom (pozri časť 4.3 a tabuľku 2).



### Induktory enzýmov

Predpokladá sa, že súbežné podávanie dasabuviru s liekmi, ktoré sú stredne silnými alebo silnými induktormi enzýmov, by viedlo k zníženiu plazmatických koncentrácií dasabuviru a k zníženiu jeho terapeutického účinku. Kontraindikované induktory enzýmov sú uvedené v časti 4.3 a tabuľke 2.

Dasabuvir je substrátom P-gp a BCRP a jeho hlavný metabolit M1 je substrátom OCT1 *in vitro*. Nepredpokladá sa, že by sa inhibícia P-gp a BCRP preukázala klinicky významným zvýšením expozície dasabuviru (tabuľka 2).

Metabolit M1 dasabuviru bol kvantifikovaný vo všetkých štúdiách liekových interakcií. Zmeny v expozíciách metabolitu boli vo všeobecnosti v súlade so zmenami pozorovanými pri dasabuvire okrem štúdií zameraných na inhibítor CYP2C8 gemfibrozil, kde expozícia metabolitu poklesla maximálne o 95 %, a na induktor CYP3A karbamazepín, kde expozícia metabolitu poklesla iba maximálne o 39 %.

### Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

Súbežné podávanie Exviery s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom môže viesť k zmene funkcie pečene, odporúča sa pravidelne sledovať hodnoty medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR).

### Štúdie liekových interakcií

Odporúčania pre súbežné podávanie Exviery s ombitasvirom/ paritaprevirom/ritonavikom a s celým radom liekov sú uvedené v tabuľke 2.

Ak už pacient užíva liek(y) alebo začína užívať nejaký liek počas užívania Exviery a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru, v prípade ktorého/ktorých sa predpokladá potenciál pre liekové interakcie, je potrebné zvážiť úpravu dávky súbežne podávaného lieku resp. liekov alebo príslušné klinické monitorovanie (pozri tabuľku 2).

Ak sa vykonajú úpravy dávok súbežne podávaných liekov z dôvodu liečby Exvierou a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom, dávky sa majú znovu upraviť potom, ako sa podávanie Exviery a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru ukončí.

Tabuľka 2 uvádza pomocou metódy pomeru priemerov najmenších štvorcov (90% interval spoľahlivosti) vplyv na koncentráciu dasabuviru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru a súbežne podávaných liekov.

Smer šípky udáva smer zmeny v expozíciách ( $C_{max}$  a AUC) v prípade paritapreviru, ombitasviru, dasabuviru a súbežne podávaného lieku ( $\uparrow$  = zvýšenie o viac ako 20 %,  $\downarrow$  = zníženie o viac ako 20 %,  $\leftrightarrow$  = žiadna zmena alebo zmena menšia ako 20 %).

Tento zoznam nie je uzatvorený. Exviera sa podáva s ombitasvirom/ paritaprevirom/ritonavikom. Interakcie ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku.

### **Tabuľka 2. Interakcie medzi Exvierou s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom a inými liekmi**

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	$C_{max}$	AUC	$C_{trough}$	Klinické poznámky/
<b>AMINOSALICYLÁTY</b>						

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky/
Sulfasalazín  Mechanizmus: inhibícia BCRP paritaprevirom, ritonavírom a dasabuvirom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa:  ↑ sulfasalazine				Pri súbežnom podávaní sulfasalazínu s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom je potrebná opatrnosť.
<b>ANTIARYTMIKÁ</b>						
Digoxín  0,5 mg jednorazová dávka  Mechanizmus: inhibícia P-gp dasabuvirom, paritaprevirom a ritonavírom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ digoxín	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Aj keď v prípade digoxínu nie je potrebná žiadna úprava dávkovania, odporúča sa primerané monitorovanie sérových hladín digoxínu.
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
<b>ANTIBIOTIKÁ (SYSTÉMOVÉ PODANIE)</b>						
Sulfametoxazol, trimetoprim  800/160 mg dvakrát denne  Mechanizmus: zvýšenie dasabuviru pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP2C8 trimetoprimom	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sulfameto-xazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Nie je potrebná úprava dávkovania Exviery + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru.
		↑ trimethoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	
<b>ANTINEOPLASTIKÁ</b>						
Enzalutamid  Mitotán  Mechanizmus: indukcia CYP3A4 enzalumidom a mitotánom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Imatinib  Mechanizmus: inhibícia BCRP paritaprevirom, ritonavírom a dasabuvirom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa:  ↑ imatinib				Odporúča sa klinické monitorovanie a zníženie dávkovanie imatinibu.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>						
Warfarín 5 mg jednorazová dávka a iné antagonisty vitamínu K	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R-warfarín	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Aj keď v prípade warfarínu sa neočakáva žiadna zmena vo farmakokinetike, odporúča sa pravidelné monitorovanie
		↔ S-warfarín	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky/
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u všetkých antagonistov vitamínu K. Je to z dôvodu zmien funkcie pečene počas liečby s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom.
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Dabigatránetexilát  Mechanizmus: inhibícia intestinálneho P-gp paritaprevirom a ritonavírom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↑ dabigatránetexilát				Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie dabigatránetexilátu. Používajte s opatnosťou.
<b>ANTIKONVULZÍVA</b>						
Karbamazepín  200 mg jedenkrát denne a potom 200 mg dvakrát denne  Mechanizmus: indukcia CYP3A4 karbamazepínom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ karbamazepín	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
		↓ karbamazepín 10, 11-epoxid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	nevzťahuje sa	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	nevzťahuje sa	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	nevzťahuje sa	
Fenobarbitál  Mechanizmus: indukcia CYP3A4 fenobarbitálom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Fenytóin  Mechanizmus: indukcia CYP3A4 fenytoínom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
S-metfenytoín  Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavírom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↓ S-metfenytoín				Môže byť potrebné klinické monitorovanie a úprava dávkovania S-metfenytoínu.
<b>ANTIDEPRESÍVA</b>						
Escitalopram  10 mg jednorazová dávka	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	nevzťahuje sa	Nie je potrebná úprava dávkovania escitalopramu.
		↑ S-Desmetylcitalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	nevzťahuje sa	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky/
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloxetín  60 mg jednorazová dávka	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ duloxetín	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	nevt'ahuje sa	Nie je potrebná úprava dávkovania duloxetínu.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Nie je potrebná úprava dávkovania Exviery + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>						
Ketokonazol  400 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4/P-gp ketokonazolom a dasabuvirom, paritaprevi rom/ritonaviro m/ombitasvirom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	nevt'ahuje a	Súbežné používanie je kontraindikované (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre ombitasvir/paritaprevir /ritonavir).
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	nevt'ahuje sa	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	nevt'ahuje sa	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	nevt'ahuje sa	
<b>ANTIHYPERLIPIDEMIKÁ</b>						
Gemfibrozil  600 mg dvakrát denne  Mechanizmus: zvýšenie expozície dasabuviru je dôsledkom inhibície CYP2C8 a zvýšenie paritapreviru je pravdepodobne dôsledkom inhibície OATP1B1 gemfibrozilom.	Exviera + paritaprevir/ ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	nevt'ahuje sa	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	nevt'ahuje sa	
<b>ANTITUBERKULOTIKÁ</b>						
Rifampicín  Mechanizmus: indukcia CYP3A4/CYP2 C8 rifampicínom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>PERORÁLNE ANTIDIABETIKÁ, BIGUANIDY</b>						
Metformín  500 mg jednorazová dávka	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ metformín	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania metformínu pri súbežnom podávaní s Exvierou + ombitasvi rom/paritaprevirom/rito navirom.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky/	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)		
<b>BLOKÁTORY VÁPNIKOVÉHO KANÁLA</b>							
Amlodipín  5 mg jednorazová dávka  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ amlodipín	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	nevzťahuje sa	Zníženie dávkovania amlodipínu o 50 % a sledovanie klinických účinkov u pacientov.	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)		
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)		
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)		
<b>KONTRACEPTÍVA</b>							
Etinylestradiol/ norgestimát  0,035/ 0,25 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: pravdepodobne dôsledok inhibície UGT paritaprevirom, ombitasvirom a dasabuvirom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ etinyl- estradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Antikoncepčné prípravky obsahujúce etinylestradiol sú kontraindikované (pozri časť 4.3).	
		Metabolity norgestimátu:					
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)		
		↑ norel- gestromín	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)		
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)		
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)		
Noretindrón (len progestínová tableta)  0,35 mg jedenkrát denne	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ noretindrón	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Nie je potrebná úprava dávkovania noretindrónu alebo Exviery + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)		
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)		
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)		
<b>DIURETIKÁ</b>							
Furosemid  20 mg jednorazová dávka  Mechanizmus: pravdepodobne dôsledkom inhibície UGT1A1 paritaprevirom, ombitasvirom a dasabuvirom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	nevzťahuje sa	Sledovanie pacientov na klinické účinky; môže byť potrebné zníženie dávkovania furosemidu až o 50 %.	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)		
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	Nie je potrebná úprava dávkovania Exviery + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)		
<b>ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HCV</b>							
Sofosbuvir  400 mg jedenkrát denne  Mechanizmus:	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania sofosbuviru pri podávaní s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom.	
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA		
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)		

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVANÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky/
inhibícia BCRP a P-gp paritaprevirom, ritonavirovom a dasabuvirom		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
<b>RASTLINNÉ PRODUKTY</b>						
Lubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )  Mechanizmus: indukcia CYP3A4 ľubovníkom bodkovaným.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTIVIROTIKA NA LIEČBU HIV: INHIBITORY PROTEÁZ</b>						
Všeobecné poznámky o liečbe pacientov súbežne infikovaných HIV, vrátane diskusie o rôznych antiretrovírusových režimoch, ktoré možno použiť, pozrite, prosím, v časti 4.4 (Liečba pacientov so súbežnou infekciou vírusom HIV) a v súhrne charakteristických vlastností pre ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.						
Atazanavir  300 mg jedenkrát denne (podané v rovnakú dobu)  Mechanizmus: zvýšenie expozícií paritapreviru môže byť dôsledkom inhibície OATP atazanavirom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Odporúčaná dávka atazanaviru je 300 mg, bez ritonaviru, v kombinácii s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom. Atazanavir sa musí podávať v rovnakom čase ako Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Dávka ritonaviru v ombitasvire/paritaprevire/ritonavire bude zlepšovať farmakokinetiku atazanaviru.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
Atazanavir/ritonavir  300/100 mg jedenkrát denne (podávané večer)  Mechanizmus: zvýšenie expozícií paritapreviru môže byť dôsledkom inhibície OATP1B1/B3 a CYP3A atazanavirom a inhibície CYP3A ďalšou dávkou ritonaviru.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Nie je potrebná úprava dávkovania Exviery + ombitasvirovom/paritapreviru/ritonaviru.  Kombinácia atazanaviru a ombitasvirovom/paritapreviru/ritonaviru + dasabuviru spôsobuje zvýšenie hladiny bilirubínu, najmä keď je ribavirín súčasťou liečebného režimu v prípade hepatitídy C, pozri časti 4.4 a 4.8.
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
Darunavir	Exviera + ombitasvir/	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Odporúčaná dávka darunaviru je 800 mg

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky/
800 mg jedenkrát denne (podávané v rovnakú dobu)  Mechanizmus: neznámy	paritaprevir/ ritonavir	↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	jedenkrát denne, bez ritonaviru, keď je podávaná v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom + dasabuvirom v rovnakú dobu (dávka ritonaviru v ombitasvire/paritaprevire/ritonavire bude zlepšovať farmakokinetiku darunaviru). Tento režim môže byť použitý pri absencii rozsiahlej rezistencie voči inhibítoru proteázy (t.j. nedostatok mutácií spojených s rezistenciou v súvislosti s darunavikom), pozri aj časť 4.4.  Darunavir v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom + dasabuvirom sa neodporúča u pacientov s rozsiahlou rezistenciou voči inhibítoru proteázy.  Nie je potrebná úprava dávkovania Exviery + ombitasviro/paritapreviru/ritonaviru.
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Darunavir/ ritonavir  600/100 mg dvakrát denne  Mechanizmus: neznámy.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
Darunavir/ ritonavir  800/100 mg jedenkrát denne (podávané večer)  Mechanizmus: neznámy.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
Lopinavir/ ritonavir  400/100 mg dvakrát denne <sup>1</sup>  Mechanizmus: zvýšenie expozícií paritapreviru môže byť dôsledkom inhibície CYP3A/efluxových transportérov lopinavirom a vyššou dávkou ritonaviru.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne alebo 800/200 mg jedenkrát denne je kontraindikovaný s dasabuvirom a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom kvôli zvýšeniu expozícií paritapreviru (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
<b>ANTI-VIROTIKA NA LIEČBU HIV: NENUKLEOZIDOVÉ INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY</b>						
Rilpivirín <sup>2</sup>  25 mg jedenkrát denne, podávaný ráno s jedlom	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rilpivirín	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Súbežné podávanie Exviery a ombitasviro/paritapreviru/ritonaviru s rilpivirínom jedenkrát denne sa môže zväziť len u pacientov bez známeho
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA- NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky/
Mechanizmus: inhibícia CYP3A ritonavirom.		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	predĺženia QT intervalu, a bez ďalších súbežne podávaných liekov spôsobujúcich predĺženie QT intervalu. Ak sa táto kombinácia používa, je nutné vykonávať opakované monitorovanie cestou EKG, pozri časť 4.4.  Nie je potrebná úprava dávkovania Exvieru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru.
Efavirenz/ emtricitabín/ tenofovir dizoproxilfu- marát  600/300/200 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: možná indukcia enzýmov efavirenzom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Súbežné podávanie efavirenz (induktor enzýmov) pre režimy s paritaprevirom/ritonavir + dasabuvir malo za následok zvýšenie hladín ALT a v dôsledku toho predčasné ukončenie štúdie.				Súbežné podávanie s režimami obsahujúcimi efavirenz je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Nevirapín etravirín	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTIVIROTIKA NA LIEČBU HIV: INHIBÍTOR SCHOPNOSTI INTEGRÁZY TRANSFEROVAŤ VLÁKNA</b>						
Dolutegravir  50 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: pravdepodobne v dôsledku inhibície UGT1A1 paritaprevirom, dasabuvirom a ombitasvirom a inhibície CYP3A4 ritonavir	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ dolutegravir  ↔ dasabuvir  ↔ ombitasvir  ↔ paritaprevir	1,22 (1,15-1,29)  1,01 (0,92-1,11)  0,96 (0,89-1,03)  0,89 (0,69-1,14)	1,38 (1,30-1,47)  0,98 (0,92-1,05)  0,95 (0,90-1,00)  0,84 (0,67-1,04)	1,36 (1,19-1,55)  0,92 (0,85-0,99)  0,92 (0,87-0,98)  0,66 (0,59-0,75)	Nie je potrebná úprava dávkovania dolutegraviru pri podávaní s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavir.
Raltegravir  400 mg dvakrát denne	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Nie je potrebná úprava dávkovania raltegraviru alebo Exvieru + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru.



Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky/
Mechanizmus: inhibícia UGT1A1 paritaprevirom, ombitasvirom a dasabuvirom.		Pri súbežnom podávaní neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny v expozíciách (na základe porovnania s historickými dátami) dasabuviru, paritapreviru a ombitasviru.				
<b>ANTIVIROTIKA NA LIEČBU HIV: NUKLEOZIDOVÉ INHIBÍTORE</b>						
Abakavir/ lamivudín  600/300 mg jedenkrát denne	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania abakaviru alebo lamivudínu pri podávaní s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavir.
		↓ lamivudín	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Emtricitabín/ tenofovir  200 mg jedenkrát denne/ 300 mg jedenkrát denne	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ em-tricitabín	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Nie je potrebná úprava dávkovania emtricitabínu/tenofoviru a Exviery + ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
<b>INHIBÍTOR HMG-CoA REDUKTÁZY</b>						
Rosuvastatín  5 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: inhibícia OATP1B paritaprevirom a inhibícia BCRP dasabuvirom, paritaprevirom a ritonavirirom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rosuvastatín	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť 5 mg (pozri časť 4.4).
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	Nie je potrebná úprava dávkovania Exviery + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Pravastatín  10 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: inhibícia OATP1B1 paritaprevirom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ pravastatín	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	nevzťahuje sa	Znížiť dávkovanie pravastatínu o 50 %.
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	Nie je potrebná úprava dávkovania Exviery + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky/
Fluvastatín  Mechanizmus: inhibícia OATP1B/BCRP paritaprevirom  Pitavastatín  Mechanizmus: inhibícia OATP1B paritaprevirom pôsobením ritonaviru.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa:  ↑ fluvastatín ↑ pitavastatín ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Súbežné podávanie s fluvastatínom a pitavastatínom sa neodporúča (pozri časť 4.4).  Počas liečby sa odporúča dočasné pozastavenie podávania, fluvastatínu a pitavastatínu. Ak je počas liečby nutná liečba statínmi, je možný prechod na pravastatín alebo rosuvastatín so zníženou dávkou.  Nie je potrebná úprava dávkovania Exviery + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>						
Cyklosporín  30 mg jedenkrát denne jednorazová dávka <sup>3</sup>  Mechanizmus: vplyv na cyklosporín je dôsledkom inhibície CYP3A4 ritonavírom a zvýšenie expozícií paritapreviru môže byť dôsledkom inhibície OATP/BCRP/ P-gp cyklosporínom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ cyklosporín	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Pri začatí súbežného podávania s Exvierou a s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom podávajte jednu pätinu celkovej dennej dávky cyklosporínu jedenkrát denne s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Monitorujte hladiny cyklosporínu a upravte dávku a/alebo frekvenciu dávkovania podľa potreby.  Nie je potrebná úprava dávkovania Exviery + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
Takrolimus  2 mg jednorazová dávka <sup>4</sup>  Mechanizmus: vplyv na takrolimus je dôsledkom inhibície CYP3A4 ritonavírom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Pri začatí súbežného podávania s dasabuvirom a s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom podávajte 0,5 mg takrolimu raz týždenne. Monitorujte hladiny takrolimu a upravte dávku a/alebo frekvenciu dávkovania podľa potreby.  Nie je potrebná úprava dávkovania Exviery + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky/
<b>LÁTKY TVORIACE CHELÁTY SO ŽELEZOM</b>						
Deferasirox	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↑ dasabuvir				Deferasirox môže zvýšiť expozície dasabuviru a má sa používať s opatnosťou.
<b>LIEKY POUŽÍVANÉ NA SKLERÓZU MULTIPLEX</b>						
Teriflunomid	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa: ↑ dasabuvir				Teriflunomid môže zvýšiť expozície dasabuviru a má sa používať s opatnosťou.
<b>OPIOIDY</b>						
Metadón 20-120 mg jedenkrát denne <sup>5</sup>	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R-Metadón	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Nie je potrebná úprava dávkovania metadónu a Exviery + ombitasviru/ paritapreviru/ritonaviru.
		↔ S-Metadón	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir a dasabuvir (na základe porovnania medzi jednotlivými štúdiami)				
Buprenorfín/ naloxón 4-24 mg/ 1-6 mg jedenkrát denne <sup>5</sup>  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom a inhibícia UGT paritaprevirom, ombitasvirom a dasabuvirom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ buprenofín	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Nie je potrebná úprava dávkovania buprenorfínu/naloxónu a Exviery + ombitasviru/ paritapreviru/ritonaviru.
		↑ norbu- prenofín	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 1,49- 2,97.	
		↑ naloxón	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	nevzťahuje sa	
↔ ombitasvir/paritaprevira a dasabuvir (na základe porovnania medzi jednotlivými štúdiami)						
<b>MYORELAXANCIA</b>						
Karisoprodol 250 mg jednorazová dávka  Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavírom	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ karisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania karisopro- dolu; zvýšte dávkovanie, ak je to klinicky indikované.
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
Cyklobenzaprín 5 mg jednorazová dávka  Mechanizmus: zníženie pravdepodobne v dôsledku indukcie CYP1A2 ritonavírom	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ cyklo- benzaprín	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania cyklobenzaprínu; zvýšte dávkovanie, ak je to klinicky indikované.
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky/
<b>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ</b>						
Paracetamol (podávaný ako fixná dávka hydrokodón/paracetamol)  300 mg jednorazová dávka	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania paracetamolu pri podávaní s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Hydrokodón (podávaný vo fixnej dávke hydrokodón/paracetamol)  5 mg jednorazová dávka  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ hydrokodón	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	Pri podávaní s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom sa má zvážiť zníženie dávkovania hydrokodónu o 50 % a/alebo klinické monitorovanie.
		Zmeny pre dasabuvir, ombitasvir a paritaprevir sú rovnaké, ako je uvedené vyššie pre paracetamol.				
<b>INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY</b>						
Omeprazol  40 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavírom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	nevzťahuje sa	Ak je to klinicky indikované, majú sa použiť vyššie dávkovanie omeprazolu.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	Nie je potrebná úprava dávkovania Exviery + ombitasviru/paritapreviru/ritonavíru.
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Ezomeprazol  Lanzoprazol  Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavírom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa:  ↑ ezomeprazol, lanzoprazol			Ak je to klinicky indikované, môže byť potrebné vyššie dávkovanie ezomeprazolu/lanzoprazolu.	
<b>SEDATÍVA/HYPNOTIKÁ</b>						
Zolpidem  5 mg jednorazová dávka	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	nevzťahuje sa	Nie je potrebná úprava dávkovania zolpidemu.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	Nie je potrebná úprava dávkovania Exviery + ombitasviru/paritapreviru/ritonavíru.
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Diazepam 2 mg jednorazová dávka  Mechanizmus:	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania diazepam; zvýšte dávkovanie, ak je to klinicky indikované.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky/
indukcia CYP2C19 ritonavírom		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Alprazolam  0,5 mg jedorazová dávka  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)		Odporúča sa klinické monitorovanie pacientov. Je možné zvážiť zníženie dávkovania alprazolamu na základe klinickej odpovede.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	Nie je potrebná úprava dávkovania Exviera + ombitasviru/paritapreviru /ritonaviru.

#### HORMÓNY ŠTÍTNEJ ŽIAZY

Levotyroxín  Mechanizmus: inhibícia UGT1A1 paritaprevirom, ombitasvirom a dasabuvirom.	Exviera + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Neštudovalo sa. Očakáva sa:  ↑ levotyroxínu				Môže byť potrebné klinické monitorovanie a úprava dávkovania levotyroxínu.
---	--	---	--	--	--	--

- Lopinavir/ritonavir 800/200 mg jedenkrát denne (podávaný večer) bol podávaný aj s dasabuvirom s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Účinok priamo pôsobiacich antivirotík a lopinaviru na C<sub>max</sub> a AUC bol podobný ako účinok, ktorý bol pozorovaný, keď bol lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne podávaný s dasabuvirom a s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom.
- Rilpivirín bol v štúdií tiež podávaný s jedlom vo večerných hodinách a 4 hodiny po večeri s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Účinok na expozície rilpivirínu bol podobný ako účinok, ktorý bol pozorovaný, keď bol rilpivirín podávaný ráno s jedlom s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom.
- Cyklosporín 100 mg podávaný samostatne a 30 mg podávaný súbežne s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Pomery cyklosporínu normalizované na dávku sú uvedené pre interakciu s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom.
- Takrolimus 2 mg bol podávaný samostatne a súbežne s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Pomery takrolimu normalizované na dávku sú uvedené pre interakciu s Exvierou + ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom.
- Parametre normalizované na dávku zaznamenané pre metadón, buprenorfín a naloxón.

Poznámka: Dávky používané pre Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, jedenkrát denne a dasabuvir 400 mg dvakrát denne alebo 250 mg dvakrát denne. Expozície dasabuviru so 400 mg a 200 mg formou sú podobné. Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir boli podávané ako opakované dávky vo všetkých štúdiách liekových interakcií s výnimkou štúdií liekových interakcií s karbamazepínom, gemfibrozilom, ketokonazolom a sulfametoxazolom/trimetoprimom.

#### Pediatrická populácia

Štúdie liekových interakcií sa uskutočnili len u dospelých.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Je nutná mimoriadna opatrnosť, aby nedošlo ku gravidite pacientok alebo partneriek pacientov, keď sa podáva Exviera v kombinácii s ribavirínom. Boli preukázané významné teratogénne a/alebo embryocídne účinky u všetkých zvieracích druhov vystavených ribavirínu; preto je použitie ribavirínu kontraindikované u gravidných žien a u mužov, ktorých partnerky sú gravidné. Ďalšie informácie, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín.

*Pacientky:* Ženy vo fertilnom veku nemajú dostávať ribavirín, pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú formu antikoncepcie počas liečby ribavirínom a počas 4 mesiacov po ukončení liečby.

*Pacienti a ich partnerky:* Buď mužskí pacienti, alebo ich partnerky vo fertilnom veku musia používať účinnú formu antikoncepcie počas liečby ribavirínom a počas 7 mesiacov po ukončení liečby.

Etinylestradiol je kontraindikovaný v kombinácii s Exvierou (pozri časť 4.3). Ďalšie informácie o konkrétnych spôsoboch hormonálnej antikoncepcie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

### Gravidita

K dispozícii sú veľmi obmedzené dáta o používaní Exviery u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky s ohľadom na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu Exviery v gravidite.

Ak je ribavirín podávaný súbežne s Exvierou a s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom, platia kontraindikácie týkajúce sa použitia ribavirínu počas gravidity (pozri aj súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa dasabuvir a jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie dasabuviru a jeho metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Vzhľadom na možné riziko vzniku nežiaducich reakcií na tento liek u dojčených detí je nutné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Exvierou, a to s prihliadnutím na dôležitosť liečby pre matku. U pacientov užívajúcich ribavirín je potrebné brať do úvahy aj súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve dasabuviru na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Je potrebné informovať pacientov, že počas liečby Exvierou v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom a ribavirínom bola hlásená únava (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Súhrn bezpečnostného profilu je založený na súhrmných údajoch zhromaždených z klinických skúšaní fázy 2 a 3, na ktorých sa zúčastnilo viac ako 2600 pacientov, ktorí dostávali Exvieru a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom alebo bez neho.

U pacientov užívajúcich Exvieru a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami (viac ako 20 % pacientov) únava a nevoľnosť. Podiel pacientov, ktorí trvale ukončili liečbu z dôvodu nežiaducich reakcií, bol 0,2 % (5/2044) a 4,8 % (99/2044) pacientov malo dávku ribavirínu zníženú z dôvodu nežiaducich reakcií.

U pacientov užívajúcich Exvieru a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirínu boli nežiaduce účinky zvyčajne spojené s ribavirínom (napr. nevoľnosť, nespavosť, málokrvnosť) menej časté a žiadny pacient (0/588) trvale neukončil liečbu z dôvodu nežiaducich reakcií.

Bezpečnostný profil Exviery a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru bol u pacientov bez cirhózy podobný ako u pacientov s kompenzovanou cirhózou s výnimkou zvýšeného výskytu prechodnej hyperbilirubinémie, keď bol ribavirín súčasťou režimu.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 3 je uvedený zoznam nežiaducich účinkov, u ktorých je príčinná súvislosť medzi dasabuvirom v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavir s ribavirínom alebo bez neho a daným nežiaducim účinkom prinajmenšom pravdepodobná. Väčšina nežiaducich účinkov uvedených v tabuľke 3 mala stupeň závažnosti 1 v liečebných režimoch s Exvierou a s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavir.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) alebo veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

#### **Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie zistené pri Exviere v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavir alebo s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavir a ribavirínom**

Frekvencia	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirín* N = 2044	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		
Časté	Anémia	
<i>Psychické poruchy</i>		
Veľmi časté	Nespavosť	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		
Veľmi časté	Nevoľnosť	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		
Veľmi časté	Svrbenie	
Časté		Svrbenie
Zriedkavé	Angioedém	Angioedém
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
Veľmi časté	Asténia Únava	

\* Súbor údajov zahŕňa všetkých pacientov s chronickou hepatítidou C genotypu 1 v skúšaní fázy 2 a 3, vrátane pacientov s cirhózou. Poznámka: Pre laboratórne abnormality pozri tabuľku 4.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Abnormálne hodnoty výsledkov laboratórnych vyšetrení*

Zmeny vybraných laboratórnych parametrov sú uvedené v tabuľke 4. Tabuľka na porovnanie hodnôt v stĺpcoch vedľa seba je uvedená pre zjednodušenie prezentácie; priame porovnanie sa nemá robiť naprieč skúšaniami, ktoré sa líšia v dizajne skúšaní.

**Tabuľka 4. Vybrané laboratórne abnormality počas liečby**

Laboratórne parametre	SAPPHIRE I a II	PEARL II, III a IV	TURQUOISE II (pacienti s cirhózou)
	Exviera a ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirín  12 týždňov N = 770 n (%)	Exviera a ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12 týždňov  N = 509 n (%)	Exviera a ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirín  12 alebo 24 týždňov N = 380 n (%)
<b>ALT</b>			
>5 - 20 × ULN* (Stupeň 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
>20 × ULN (Stupeň 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
<b>Hemoglobín</b>			
< 100 - 80 g/l (Stupeň 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80 - 65 g/l (Stupeň 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (Stupeň 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
<b>Celkový bilirubín</b>			
> 3 - 10 × ULN (Stupeň 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × ULN (Stupeň 4)	1/765 (0,1 %)	0	0
*ULN: Horná hranica normálnych hodnôt			

#### Zvýšenie sérových hladín ALT

V súhrnnej analýze klinických skúšaní s Exvierou a s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom s ribavirínom alebo bez neho sa u 1 % pacientov vyskytli sérové hladiny ALT vyššie ako 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) po začatí liečby. Vzhľadom na to, že výskyt takéhoto zvýšenia hladín bol 26 % u žien používajúcich súbežne lieky obsahujúce etinylestradiol, tieto lieky sú kontraindikované s Exvierou a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Žiaden nárast výskytu zvýšenia ALT nebol pozorovaný pri iných typoch systémových estrogénov, ktoré sú bežne používané pri hormonálnej substitučnej liečbe (napríklad estradiol a konjugované estrogény). Zvýšenie ALT bolo zvyčajne asymptomatické, obyčajne sa vyskytlo počas prvých 4 týždňov liečby (priemerná doba 20 dní, rozsah 8 - 57 dní) a väčšina odznela v priebehu liečby. Dvaja pacienti prerušili používanie Exviery a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru kvôli zvýšenej ALT, vrátane jedného na etinylestradiole. Traja prerušili používanie Exviery a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru na jeden až sedem dní, vrátane jedného na etinylestradiole. Väčšina týchto prípadov zvýšenia hladín ALT bola prechodná a bola posúdená ako súvisiaca s Exvierou a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom. Zvýšenia hladín ALT neboli zvyčajne spojené so zvýšením hladín bilirubínu. Cirhóza nebola rizikovým faktorom pre zvýšenú hladinu ALT (pozri časť 4.4).

#### Zvýšenie sérových hladín bilirubínu

Prechodné zvýšenie sérových hladín bilirubínu (predovšetkým nepriame) bolo pozorované u pacientov užívajúcich Exvieru a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom a súviselo s inhibíciou transportérov bilirubínu OATP1B1/1B3 pôsobením paritapreviru a s hemolýzou vyvolanou ribavirínom. Zvýšené hladiny bilirubínu sa vyskytli po začatí liečby, vyvrcholil v týždni 1 štúdie a zvyčajne odzneli v priebehu liečby. Zvýšené hladiny bilirubínu neboli spojené so zvýšením hladín aminotransferáz. Frekvencia zvýšenia hladín nekonjugovaného bilirubínu bola nižšia u pacientov, ktorí nedostávali ribavirín.

#### Pacienti po transplantácii pečene

Celkový bezpečnostný profil u pacientov infikovaných HCV po transplantácii pečene, ktorým bola podávaná Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a ribavirín (popri imunosupresívnych liekoch),



bol podobný ako u pacientov liečených Exvierou a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom a ribavirínom v klinických skúšaníach fázy 3, hoci výskyt niektorých nežiaducich účinkov bol zvýšený. 10 pacientov (29,4 %) malo aspoň jednu hodnotu hemoglobínu po začiatku liečby nižšiu ako 10 g/dl. U 10 z 34 pacientov (29,4 %), bola upravená dávka ribavirínu v dôsledku zníženia hemoglobínu a u 2,9 % (1/34) bola liečba ribavirínom prerušená. Úprava dávkovania ribavirínu nemala vplyv na dosiahnutie SVR. U 5 pacientov bolo nutné podanie erytropoetínu; všetci títo pacienti začali užívať ribavirín v počiatočnej dávke 1000 – 1200 mg denne. Ani jeden pacient nedostal transfúziu krvi.

#### Pacienti so súbežnou infekciou HIV/HCV

Celkový bezpečnostný profil u pacientov infikovaných HCV so súbežnou infekciou HIV-1 bol podobný ako u pacientov s monoinfekciou HCV. Prechodné zvýšenie celkového bilirubínu > 3 x ULN (väčšinou nepriame) sa vyskytlo u 17 (27,0 %) pacientov; 15 z týchto pacientov dostávalo atazanavir. U žiadneho z pacientov s hyperbilirubinémiou sa nevyskytlo súčasné zvýšenie hodnôt aminotransferáz.

#### Pomarketingové nežiaduce reakcie

*Poruchy pečene a žlčových ciest:* dekompenzácia pečene, zlyhanie pečene boli pozorované u pacientov počas liečby Exvierou a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom s ribavirínom alebo bez neho (pozri časť 4.4). Frekvencia týchto nežiaducich udalostí je neznáma.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť Exviery u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov nebola zatiaľ stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

Najvyššia zdokumentovaná jednorazová dávka dasabuviru podaná zdravým dobrovoľníkom bola 2 g. Neboli pozorované žiadne nežiaduce reakcie alebo klinicky významné abnormálne laboratórne hodnoty v súvislosti so študovaným liekom. V prípade predávkovania sa odporúča, aby bol pacient sledovaný pre prípadné prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií alebo účinkov, a aby sa okamžite začalo s vhodnou symptomatickou liečbou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie; priamo pôsobiace antivirotiká, ATC kód: J05AX16

#### Mechanizmus účinku

Dasabuvir je nenukleozidový inhibítor HCV RNA-dependentnej RNA polymerázy kódovanej génom NS5B, ktorá je nevyhnutná pre replikáciu vírusového genómu.

Súbežné podávanie dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom spája tri priamo pôsobiace antivirotiká s odlišnými mechanizmami účinku a neprekrývajúcimi sa profilmi rezistencie, a tak

zasahuje HCV vo viacerých štádiách životného cyklu vírusu. Farmakologické vlastnosti ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru sú uvedené v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku.

### Aktivita v bunkovej kultúre a biochemické štúdie

EC<sub>50</sub> dasabuviru proti genotypu kmeňov 1a-H77 respektíve 1b-Con1 v testoch zameraných na replikónové bunkové kultúry HCV mal hodnoty 7,7 respektíve 1,8 nM. Replikónová aktivita dasabuviru bola oslabená 12- až 13-násobne v prítomnosti 40% ľudskej plazmy. Priemerná hodnota EC<sub>50</sub> dasabuviru proti replikónom obsahujúcim NS5B zo skupiny doteraz neliečených izolátov genotypu 1a respektíve 1b v teste zameranom na replikónové bunkové kultúry HCV bola 0,77 nM (rozsah 0,4 až 2,1 nM, n = 11) respektíve 0,46 nM (rozsah 0,2 až 2 nM, n = 10). V biochemickom teste dasabuvir inhiboval skupinu polymeráz genotypu 1a a 1b s priemernou hodnotou IC<sub>50</sub> 4,2 nM (rozsah 2,2 až 10,7 nM, n = 7).

Metabolit M1 dasabuviru mal hodnoty EC<sub>50</sub> 39 nM proti kmeňu genotypu 1a-H77 a 8 nM proti kmeňu genotypu 1b-Con1 v testoch zameraných na replikónové bunkové kultúry HCV a aktivita metabolitu M1 bola oslabená 3- až 4-krát v prítomnosti 40% ľudskej plazmy. Dasabuvir znížil aktivitu v biochemických testoch proti polymerázam NS5B z genotypov HCV 2a, 2b, 3a a 4a (hodnoty IC<sub>50</sub> v rozmedzí od 900 nM do > 20 µM).

### Rezistencia

#### *V bunkovej kultúre*

Mutácie NS5B, identifikované v bunkových kultúrach alebo počas klinických štúdií fázy IIb a III, ktoré vedú k rezistencii na dasabuvir boli fenotypicky charakterizované na zodpovedajúcich replikónoch genotypov 1a a 1b.

V prípade genotypu 1a mala substitúcia C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R a Y561H v NS5B HCV zníženú citlivosť na dasabuvir. V replikóne genotypu 1a aktivita dasabuviru bola znížená 21- až 32-násobne substitúciou M414T, S556G alebo Y561H; 152- až 261-násobne substitúciou A553T, G554S alebo S556R; a 1472- respektíve 975-násobne substitúciou C316Y respektíve substitúciou Y448H. G558R a D559G/N boli pozorované ako substitúcie, ktoré sa objavili počas liečby, ale aktivita dasabuviru proti týmto mutáciám nemohla byť vyhodnotená vzhľadom na nízku schopnosť replikácie. V prípade genotypu 1b substitúcie C316N, C316Y, M414T, Y448H a S556G v NS5B HCV viedli k zníženiu citlivosti na dasabuvir. Aktivita dasabuviru bola znížená 5-násobne substitúciou C316N a 11-násobne substitúciou S556G; 46-násobne substitúciou M414T alebo Y448H; a 1569-násobne substitúciou C316Y v replikóne genotypu 1b. Dasabuvir si zachoval plnú aktivitu proti replikónom obsahujúcim substitúcie S282T na nukleozidovom väzobnom mieste, M423T v mieste "lower thumb", a P495A/S, P496S alebo V499A v mieste "upper thumb".

#### *Vplyv východiskových substitúcií/polymorfizmov HCV na odpoveď na liečbu*

Súhrnná analýza pacientov s infekciou HCV genotypu 1 liečených dasabuvirom, ombitasvirom a paritaprevirom s ribavirínom alebo bez neho v klinických skúšaních fázy 2b a 3 bola vykonaná s cieľom preskúmať vzťah medzi východiskovými substitúciami/polymorfizmami NS3/4A, NS5A alebo NS5B a výsledkom liečby v týchto odporúčaných režimoch.

Vo viac ako 500 východiskových vzorkách genotypu 1a v tejto analýze najčastejšie pozorovanými mutáciami spojenými s rezistenciou boli M28V (7,4 %) v NS5A a S556G (2,9 %) v NS5B. Q80K, aj keď je to veľmi rozšírený polymorfizmus u NS3 (41,2 % vzoriek), udeľuje minimálnu rezistenciu na paritaprevir. Mutácie spojené s rezistenciou na aminokyselinových pozíciách R155 a D168 v NS3 boli pozorované len zriedka (menej ako 1 %) vo východiskovom stave. Vo viac ako 200 východiskových vzorkách genotypu 1b boli v tejto analýze najčastejšie pozorovanými mutáciami spojenými s rezistenciou Y93H (7,5 %) v NS5A, C316N (17,0%) a S556G (15 %) v NS5B. Vzhľadom na nízku početnosť virologických zlyhaní, ktoré boli pozorované pri odporúčaných liečebných režimoch pre

pacientov infikovaných HCV genotypu 1a a 1b, sa zdá, že prítomnosť východiskových mutácií má malý vplyv na pravdepodobnosť dosiahnutia SVR.

#### V klinických štúdiách

Z 2510 pacientov infikovaných infekciou HCV genotypu 1, ktorí boli v klinických štúdiách fázy 2b a 3 liečení pomocou režimov obsahujúcich dasabuvir, ombitasvir a paritaprevir s ribavirínom alebo bez neho (počas 8, 12, alebo 24 týždňov) prišlo dovedna u 74 pacientov (3 %) k virologickému zlyhaniu (najmä k relapsu po ukončení liečby). Mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, a ich prevalencia v týchto populáciách s virologickým zlyhaním, sú uvedené v tabuľke 5. U 67 pacientov infikovaných genotypom 1a boli mutácie NS3 pozorované u 50 pacientov, mutácie NS5A boli pozorované u 46 pacientov, mutácie NS5B boli pozorované u 37 pacientov a mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, boli pozorované u všetkých 3 cieľov liečby u 30 pacientov. U 7 pacientov infikovaných genotypom 1b mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, boli v NS3 pozorované u 4 pacientov, u NS5A u 2 pacientov a u NS5B aj NS5A u 1 pacienta. Ani jeden pacient infikovaný genotypom 1b nemal mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, u všetkých 3 cieľov liečby.

**Tabuľka 5. Aminokyselinové substitúcie, ktoré sa objavili počas liečby, v súhrnnej analýze režimov Exviery a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s RBV a bez neho v klinických skúšaníach fázy 2b a fázy 3 (N = 2510)**

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

a. Pozorované aspoň u 2 pacientov rovnakého podtypu.

b. N = 66 pre cieľ NS5B.

c. Substitúcie boli pozorované v kombinácii s ďalšími emergentnými substitúciami v NS3 na pozícií R155 alebo D168.

d. Pozorované v kombinácii u pacientov infikovaných genotypom 1b.

e. Pozorované v kombinácii u 6 % (4/67) pacientov.

Poznámka: Nasledujúce mutácie boli identifikované v bunkovej kultúre, ale neboli také, ktoré sa objavili počas liečby: NS3 mutácie A156T v genotypu 1a, a R155Q a D168H v genotypu 1b; NS5A mutácie Y93C/H v genotypu 1a, a L31F/V alebo Y93H v kombinácii s L28M, L31F/V alebo P58S v genotypu 1b; a NS5B mutácie Y448H v genotypu 1a, a M414T a Y448H v genotypu 1b.

#### Pretrvávajúce substitúcie spojených s rezistenciou

Pretrvávajúce aminokyselinových substitúcií spojených s rezistenciou voči dasabuviru, ombitasviru a paritapreviru v NS5B, NS5A respektíve NS3 bolo hodnotené u pacientov infikovaných genotypom 1a v skúšaníach fázy 2b. Mutácie M414T, G554S, S556G, G558R alebo D559G/N v NS5B, ktoré sa objavili počas liečby dasabuvírom, boli pozorované u 34 pacientov. Mutácie M28T, M28V alebo Q30R v NS5A, ktoré sa objavili počas liečby ombitasviru, boli pozorované u 32 pacientov. Mutácie

V36A/M, R155K alebo D168V, ktoré sa objavili počas liečby paritaprevirom, boli pozorované v NS3 u 47 pacientov.

NS3 mutácie V36A/M a R155K, a NS5B mutácie M414T a S556G zostali detegovateľné aj v týždni 48 po liečbe, zatiaľ čo NS3 mutácia D168V a všetky ostatné NS5B mutácie neboli v týždni 48 po liečbe pozorované. Všetky mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, v NS5A zostali detekovateľné aj v týždni 48 po liečbe. Vzhľadom na vysokú mieru SVR u genotypu 1b nebolo možné stanoviť trendy v pretrvávajúci mutácií, ktoré sa objavili počas liečby, v tomto genotype.

Skutočnosť, že vírus obsahujúci substitúciu spojenú s rezistenciou, nebol detegovaný, neznamena, že rezistentný vírus už nie je prítomný v klinicky významných množstvách. Dlhodobý klinický vplyv vzniku alebo pretrvávania vírusu obsahujúceho substitúcie spojené s rezistenciou voči Exviere a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru na budúcu liečbu nie je známy.

### Skrížená rezistencia

Skrížená rezistencia sa očakáva medzi inhibítormi NS5A, inhibítormi proteázy NS3/4A a nenukleozidovými inhibítormi NS5B podľa triedy. Nebol skúmaný vplyv predchádzajúcej liečby dasabuvirom, ombitasvirom alebo paritaprevirom na účinnosť iných inhibítorov NS5A, inhibítorov proteázy NS3/4A, alebo inhibítorov NS5B.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť Exviery v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom s ribavirínom alebo bez neho bola hodnotená v siedmich randomizovaných klinických skúšaníach fázy 3, vrátane dvoch štúdií výhradne u pacientov s kompenzovanou cirhózou (trieda A podľa Childa-Pugha), u viac ako 2360 pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 1, ako je zhrnuté v tabuľke 6.

**Tabuľka 6. Globálne multicentrické skúšania fázy 3 zamerané na Exvieru a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom alebo bez neho (RBV).**

Skúšanie	Počet liečených pacientov	HCV genotyp (GT)	Súhrn usporiadania štúdie
<b>Predtým neliečení, bez cirhózy</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Rameno A: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Rameno A: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Rameno A: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
<b>Predtým liečení peginterferónom + ribavirínom, bez cirhózy</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Rameno A: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Placebo
PEARL II (otvorená)	179	GT1b	Rameno A: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Rameno B: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV
<b>Predtým neliečení a liečení peginterferónom + ribavirínom, s kompenzovanou cirhózou</b>			
TURQUOISE II (otvorená)	380	GT1	Rameno A: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 týždňov) Rameno B: Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 týždňov)
TURQUOISE III (otvorená)	60	GT1b	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 týždňov)

Vo všetkých siedmich skúšaniach bola dávka Exvieru 250 mg dvakrát denne a dávka ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru 25 mg/150 mg/100 mg jedenkrát denne. U pacientov, ktorí dostávali ribavirín, bola dávka ribavirínu 1000 mg jedenkrát denne v prípade pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 75 kg alebo 1200 mg jedenkrát denne v prípade pacientov s telesnou hmotnosťou 75 kg a vyššou.

Trvalá virologická odpoveď (SVR) bola primárnym cieľovým ukazovateľom pre stanovenie vyliečenia z HCV v štúdiách fázy 3 a bola definovaná ako nekvantifikovateľná alebo nedetegovateľná HCV RNA 12 týždňov po ukončení liečby (SVR12). Dĺžka liečby bola pevne stanovená v každom skúšaní a nebola determinovaná hladinami HCV RNA u subjektov (algoritmus bez ohľadu na odpoveď). Hodnoty HCV RNA v plazme sa počas klinických skúšaní merali pomocou testu COBAS TaqMan® HCV (verzia 2.0), na použitie so systémom High Pure System. Skúška mala dolný limit kvantifikácie (LLOQ) 25 IU na ml.

#### *Klinické skúšania u predtým neliečených dospelých*

##### SAPPHIRE-I – genotyp 1, predtým neliečení pacienti

SAPPHIRE-I bola randomizovaná, globálna multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia vykonaná na 631 predtým neliečených dospelých pacientoch s chronickou infekciou vírusom hepatitídy C genotypu 1 bez cirhózy. Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir boli podávané počas 12 týždňov liečby v kombinácii s ribavirínom. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom dostávali placebo počas 12 týždňov; po tomto období dostávali otvorene (formou open-label) Exvieru a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinácii s ribavirínom počas 12 týždňov.

Liečení pacienti (N = 631) mali medián veku 52 rokov (rozsah: 18 až 70 rokov); 54,5 % z nich boli muži; 5,4 % boli černosi; 16,2 % malo index telesnej hmotnosti najmenej 30 kg/m<sup>2</sup>; 15,2 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 69,3 % malo IL28B non-CC genotyp; 79,1 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 15,4 % malo portálnu fibrózu (F2) a 8,7 % malo premost'ujúcu fibrózu (F3); 67,7 % malo infekciu HCV genotypu 1a; 32,3 % malo infekciu HCV genotypu 1b.

Tabuľka 7 ukazuje hodnoty SVR12 pre pacientov infikovaných genotypom 1, predtým neliečených, ktorí dostávali Exvieru a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinácii s ribavirínom počas 12 týždňov v rámci skúšania SAPPHIRE-I.

**Tabuľka 7. SVR12 u predtým neliečených pacientov infikovaných genotypom 1 v štúdiu SAPPHIRE-I**

Výsledok liečby	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV počas 12 týždňov		
	n/N	%	95% CI
<b>Celková SVR12</b>	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV genotyp 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV genotyp 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>			
VF <sup>a</sup> počas liečby	1/473	0,2	
Relaps	7/463	1,5	
Ostatné <sup>b</sup>	9/473	1,9	

- a. Potvrdené hodnoty HCV  $\geq$  25 IU/ml po HCV RNA < 25 IU/ml v priebehu liečby, potvrdený nárast o 1 log<sub>10</sub> IU/ml v HCV RNA z najnižšej úrovne alebo HCV RNA trvalo  $\geq$  25 IU/ml pri liečbe trvajúcej aspoň 6 týždňov.
- b. Ostatné zahŕňa predčasné ukončenie liečby, ktoré nebolo z dôvodu virologického zlyhania a chýbajúcich hodnôt HCV RNA v termíne potvrdenia SVR12.

U žiadnych pacientov s infekciou HCV genotypu 1b sa nevyskytlo virologické zlyhanie počas liečby a u jedného pacienta s infekciou HCV genotypu 1b sa vyskytol relaps.

#### PEARL-III – genotyp 1b, predtým neliečení pacienti

PEARL-III bola randomizovaná, globálna multicentrická, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia vykonaná na 419 predtým neliečených dospelých pacientoch s chronickou infekciou vírusom hepatitídy C genotypu 1b bez cirhózy. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie Exviera a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s ribavirínom alebo bez neho počas 12 týždňov liečby.

Liečení pacienti (N = 419) mali medián veku 50 rokov (rozsah: 19 až 70 rokov); 45,8 % z nich boli muži; 4,8 % boli černosi; 16,5 % malo index telesnej hmotnosti najmenej 30 kg/m<sup>2</sup>; 9,3 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 79,0 % malo IL28B non-CC genotyp; 73,3 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 20,3 % malo portálnu fibrózu (F2) a 10,0 % malo premost'ujúcu fibrózu (F3).

Tabuľka 8 ukazuje hodnoty SVR12 pre pacientov infikovaných genotypom 1b, predtým neliečených, ktorí dostávali Exvieru a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom alebo bez neho počas 12 týždňov v rámci skúšania PEARL III. V tejto štúdiu Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirínu mali podobnú mieru SVR12 (100 %) ako Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom (99,5 %).

**Tabuľka 8. SVR12 u predtým neliečených pacientov infikovaných genotypom 1b v štúdiu PEARL III**

Výsledok liečby	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir počas 12 týždňov					
	s RBV			bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Celková SVR12</b>	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>						
VF počas liečby	1/210	0,5		0/209	0	
Relaps	0/210	0		0/209	0	
Ostatné <sup>c</sup>	0/210	0		0/209	0	

*PEARL-IV – genotyp 1a, predtým neliečení pacienti*

PEARL-IV bola randomizovaná, globálna multicentrická, dvojito zaslepená, kontrolovaná štúdia vykonaná na 305 predtým neliečených dospelých pacientoch s chronickou infekciou vírusom hepatitídy C genotypu 1a bez cirhózy. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:2 na podávanie Exviery a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s ribavirínom alebo bez neho počas 12 týždňov liečby.

Liečení pacienti (N = 305) mali medián veku 54 rokov (rozsah: 19 až 70 rokov); 65,2 % z nich boli muži; 11,8 % boli černoši; 19,7 % malo index telesnej hmotnosti najmenej 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,7 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 69,2 % malo IL28B non-CC genotyp; 86,6 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 18,4 % malo portálnu fibrózu (F2) a 17,7 % malo premošujúcu fibrózu (F3).

Tabuľka 9 ukazuje hodnoty SVR12 pre pacientov infikovaných genotypom 1a, predtým neliečených, ktorí dostávali Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom alebo bez neho počas 12 týždňov v rámci skúšania PEARL IV. Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirínu neboli non-inferior v porovnaní s Exvierou a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavir s ribavirínom.

**Tabuľka 9. SVR12 u predtým neliečených pacientov infikovaných genotypom 1a v štúdiu PEARL IV**

Výsledok liečby	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir počas 12 týždňov					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Celková SVR12</b>	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>						
VF počas liečby	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relaps	1/98	1,0		10/194	5,2	
Ostatné	1/100	1,0		4/205	2,0	

*Klinické skúšania u dospelých v minulosti liečených peginterferónom + ribavirínom*

*SAPPHIRE-II – genotyp 1, predtým liečení peginterferónom + ribavirínom*

SAPPHIRE-II bola randomizovaná, globálna multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia vykonaná na 394 pacientoch s chronickou infekciou vírusom hepatitídy C genotypu 1 bez cirhózy, ktorí nedosiahli SVR pri predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV. Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinácii s ribavirínom boli podávané počas 12-týždňovej liečby. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom dostávali placebo počas 12 týždňov; po tomto období dostávali Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinácii s ribavirínom počas 12 týždňov.

Liečení pacienti (N = 394) mali medián veku 54 rokov (rozsah: 19 až 71 rokov); 49,0 % boli pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na PegIFN/RBV; 21,8 % boli pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na PegIFN/RBV a 29,2 % boli pacienti s predchádzajúcim relapsom po liečbe PegIFN/RBV; 57,6 % z nich boli muži; 8,1 % boli černoši; 19,8 % malo index telesnej hmotnosti najmenej 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,6 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 89,6 % malo IL28B non-CC genotyp; 87,1 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 17,8 % malo portálnu fibrózu (F2) a 14,5 % malo premostujúcu fibrózu (F3); 58,4 % malo infekciu HCV genotypu 1a; 41,4 % malo infekciu HCV genotypu 1b.

Tabuľka 10 ukazuje hodnoty SVR12 pre pacientov infikovaných genotypom 1, predtým liečených, ktorí dostávali Exvieru a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinácii s ribavíriénom počas 12 týždňov v rámci skúšania SAPPHIRE-II.

**Tabuľka 10. SVR12 u pacientov v minulosti liečených peginterferónom + ribavíriénom infikovaných genotypom 1 v štúdiu SAPPHIRE-II**

Výsledok liečby	Exvieru a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV počas 12 týždňov		
	n/N	%	95% CI
<b>Celková SVR12</b>	286/297	96,3	94,1; 98,4
<b>HCV genotyp 1a</b>	166/173	96,0	93,0; 98,9
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
<b>HCV genotyp 1b</b>	119/123	96,7	93,6; 99,9
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>			
VF počas liečby	0/297	0	
Relaps	7/293	2,4	
Ostatné	4/297	1,3	

U žiadnych pacientov s infekciou HCV genotypu 1b sa nevyskytlo virologické zlyhanie počas liečby a u dvoch pacientov s infekciou HCV genotypu 1b sa vyskytla recidíva.

PEARL-II – genotyp 1b, predtým liečení peginterferónom + ribavíriénom

PEARL-II bola randomizovaná, globálna multicentrická, otvorená (open-label) štúdia vykonaná na 179 dospelých pacientoch s chronickou infekciou vírusom hepatitídy C genotypu 1b bez cirhózy, ktorí nedosiahli SVR pri predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na podávanie Exviery a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s ribavíriénom alebo bez neho počas 12 týždňov liečby.

Liečení pacienti (N = 179) mali medián veku 57 rokov (rozsah: 26 až 70 rokov); 35,2 % boli pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na PegIFN/RBV; 28,5 % boli pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na PegIFN/RBV a 36,3 % boli pacienti s predchádzajúcim relapsom po liečbe PegIFN/RBV; 54,2 % z nich boli muži; 3,9 % boli černoši; 21,8 % malo index telesnej hmotnosti najmenej 30 kg/m<sup>2</sup>; 12,8 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 90,5 % malo IL28B non-CC genotyp; 87,7 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 17,9 % malo portálnu fibrózu (F2) a 14,0 % malo premostujúcu fibrózu (F3).



Tabuľka 11 ukazuje hodnoty SVR12 pre pacientov infikovaných genotypom 1b, predtým liečených, ktorí dostávali Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom alebo bez neho počas 12 týždňov v rámci skúšania PEARL-II. V tejto štúdií Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirínu mali podobnú mieru SVR12 (100 %) ako Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom (97,7 %).

**Tabuľka 11. SVR12 u pacientov v minulosti liečených peginterferónom + ribavirínom infikovaných genotypom 1b v štúdií PEARL-II**

Výsledok liečby	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir počas 12 týždňov					
	s RBV			bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Celková SVR12</b>	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>						
VF počas liečby	0/88	0		0/91	0	
Relaps	0/88	0		0/91	0	
Ostatné	2/88	2,3		0/91	0	

*Klinické skúšanie u pacientov s kompenzovanou cirhózou*

*TURQUOISE-II– pacienti infikovaní genotypom 1, predtým neliečení alebo predtým liečení peginterferónom + ribavirínom s kompenzovanou cirhózou*

TURQUOISE-II bola randomizovaná, globálna multicentrická, otvorená (open-label) štúdia vykonaná výlučne na 380 dospelých pacientoch infikovaných genotypom 1 s kompenzovanou cirhózou (trieda A podľa Childa-Pugha), ktorí boli buď predtým neliečení, alebo nedosiahli SVR pri predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV. Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v kombinácii s ribavirínom boli podávané počas 12- alebo 24-týždňovej liečby.

Liečení pacienti (N = 380) mali medián veku 58 rokov (rozsah: 21 až 71 rokov); 42,1 % boli predtým neliečení pacienti, 36,1 % boli pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na PegIFN/RBV; 8,2 % boli pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na PegIFN/RBV, 13,7 % boli pacienti s predchádzajúcim relapsom po liečbe PegIFN/RBV; 70,3 % z nich boli muži; 3,2 % boli černoši; 28,4 % malo index telesnej hmotnosti najmenej 30 kg/m<sup>2</sup>; 14,7 % malo počet krvných doštičiek nižší ako 90 x 10<sup>9</sup>/l; 49,7 % malo hodnotu albumínu nižšiu ako 40 g/l; 86,1% malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 81,8 % malo IL28B non-CC genotyp; 24,7 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 68,7 % malo infekciu HCV genotypu 1a; 31,3 % malo infekciu HCV genotypu 1b.

Tabuľka 12 ukazuje hodnoty SVR12 pre pacientov infikovaných genotypom 1 s kompenzovanou cirhózou, ktorí boli buď predtým neliečení, alebo boli predtým liečení pegIFN/RBV.

**Tabuľka 12. SVR12 pre pacientov infikovaných genotypom 1 s kompenzovanou cirhózou, ktorí boli buď predtým neliečení, alebo boli predtým liečení pegIFN/RBV.**

Výsledok liečby	Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a RBV					
	12 týždňov			24 týždňov		
	n/N	%	CI <sup>a</sup>	n/N	%	CI <sup>a</sup>
<b>Celková SVR12</b>	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
<b>HCV genotyp 1a</b>	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Predtým neliečení	59/64	92,2		53/56	94,6	
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV genotyp 1b</b>	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Predtým neliečení	22/22	100		18/18	100	
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>						
VF počas liečby	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relaps	12/203	5,9		1/164	0,6	
Ostatné	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. 97,5% intervaly spoľahlivosti sú používané pre primárne cieľové ukazovatele účinnosti (celková miera SVR12); 95% intervaly spoľahlivosti sú používané pre dodatočné cieľové ukazovatele účinnosti (hodnoty SVR12 pre pacientov infikovaných HCV genotypu 1a a 1b).

Výskyt recidívy u pacientov s infekciou spôsobenou genotypom 1a s cirhózou pečene podľa východiskových laboratórnych hodnôt je uvedený v tabuľke 13.

**Tabuľka 13. TURQUOISE-II: Výskyt relapsov u pacientov s infekciou spôsobenou genotypom 1a s kompenzovanou cirhózou podľa východiskových laboratórnych hodnôt**

	<b>Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV 12-týždňové rameno</b>	<b>Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV 24-týždňové rameno</b>
Počet respondérov na konci liečby	135	113
AFP* < 20 ng, krvné doštičky $\geq 90 \times 10^9/l$ , A albumín $\geq 35$ g/l pred liečbou		
Áno (pre všetky tri parametre uvedené vyššie)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Nie (pre niektorý z vyššie uvedených parametrov)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP = alfa-fetoproteín v sére		

U pacientov so všetkými tromi priaznivými východiskovými laboratórnymi hodnotami (AFP < 20 ng/ml, krvné doštičky  $\geq 90 \times 10^9/l$  a albumín  $\geq 35$  g/l) bol výskyt relapsov podobný u pacientov liečených počas 12 alebo 24 týždňov.

*TURQUOISE-III: Klinické skúšanie u pacientov infikovaných genotypom 1b s cirhózou bez RBV*

TURQUOISE-III je otvorená, jednoramenná, multicentrická štúdia fázy 3b hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť Exviery a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru (bez ribavirínu), ktoré boli podávané počas 12 týždňov dospelým pacientom infikovaným vírusom HCV genotypu 1b, s kompenzovanou cirhózou, ktorí neboli predtým liečení alebo boli predtým liečení PegIFN/RBV.

60 pacientov bolo randomizovaných a liečených a 60/60 (100 %) dosiahlo SVR12. Hlavné charakteristiky sú uvedené nižšie.

**Tabuľka 14. Hlavné demografické údaje v štúdiu TURQUOISE-III.**

<b>Charakteristika</b>	<b>N = 60</b>
Vek, priemer (rozpätie) roky	60,5 (26 - 78)
Mužské pohlavie, n (%)	37 (61)
IL28B Non-CC genotyp, n (%)	50 (83)
Predchádzajúca liečba HCV:	
Predtým neliečení, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Východiskový albumín, priemer g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
$\geq 35$ , n (%)	50 (83)
Východiskový počet trombocytov, priemer ( $\times 10^9/l$ )	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
$\geq 90$ , n (%)	47 (78)

Súhrnné analýzy klinických skúšaní

*Trvanie odpovede*

Dovedna 660 pacientov v klinických skúšaníach fázy 2 a 3 malo výsledky HCV RNA tak v časovom bode SVR12, ako aj SVR24. Medzi týmito pacientmi bola pozitívna prediktívna hodnota SVR12 na SVR24 99,8 %.

### Súhrnná analýza účinnosti

V klinických skúšaní fázy 3 dostávalo 1075 pacientov (vrátane 181 pacientov s kompenzovanou cirhózou) odporúčaný režim (pozri časť 4.2). Tabuľka 15 ukazuje hodnoty SVR pre týchto pacientov.

Spomedzi pacientov, ktorí dostávali odporúčaný režim, celkovo 97 % dosiahlo SVR (medzi ktorými dosiahlo 181 pacientov s kompenzovanou cirhózou 97 % SVR), zatiaľ čo u 0,5 % došlo k virologickému prielomu a u 1,2 % pacientov došlo k relapsu po ukončení liečby.

**Tabuľka 15. Hodnoty SVR12 pre odporúčané liečebné režimy podľa populácií pacientov**

Dĺžka liečby	HCV genotyp 1b Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		HCV genotyp 1a Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV	
	Bez cirhózy	S kompenzovanou cirhózou	Bez cirhózy	S kompenzovanou cirhózou
	12 týždňov	12 týždňov	12 týždňov	24 týždňov
Predtým neliečení	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Predtým liečení pegIFN/RBV	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
V minulosti relaps	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
V minulosti čiastočná odpoveď	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
V minulosti nulová odpoveď	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Ostatné zlyhania PegIFN/RBV	0	100% (18/18) <sup>†</sup>	0	0
<b>SPOLU</b>	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

<sup>†</sup>Ostatné typy zlyhania PegIFN/RBV zahŕňajú menej dobre zdokumentovanú nulovú odpoveď, recidívu/prielom alebo iné zlyhanie PegIFN.

### Vplyv úpravy dávky ribavirínu na pravdepodobnosť dosiahnutia SVR

V klinických skúšaní fázy 3 u 91,5 % pacientov nebolo v priebehu liečby potrebné vykonať úpravu dávky ribavirínu. U 8,5 % pacientov, u ktorých boli počas liečby vykonané úpravy dávkovania ribavirínu, bola miera SVR (98,5 %) porovnateľná s pacientmi, u ktorých boli udržiavané počiatočné dávky ribavirínu počas celej liečby.

### Klinické skúšanie u pacientov s infekciou HCV genotypu 1 so súbežnou infekciou vírusom HIV-1

V otvorenej klinickej štúdií (TURQUOISE-I) bola bezpečnosť a účinnosť 12- alebo 24-týždňovej liečby Exvierou a ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom a ribavirínom hodnotená u 63 pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 1 so súbežnou infekciou vírusom HIV-1. Odporúčania týkajúce sa dávkovania pre pacientov infikovaných HCV so súbežnou infekciou vírusom HIV-1, pozri časť 4.2. Pacienti boli v stabilnom režime antiretrovírusovej terapie HIV-1 (ART), ktorý zahŕňal atazanavir alebo raltegravir posilnený ritonavírom pri súbežnom podávaní tzv. “backbone“ tenofoviru plus emtricitabín alebo lamivudín.

Liečení pacienti (N = 63) mali medián veku 51 rokov (rozsah: 31 až 69); 24 % pacientov boli černoši; 81 % pacientov malo genotyp IL28B non-CC; 19 % pacientov malo kompenzovanú cirhózu; 67 % pacientov bolo doteraz neliečených na HCV; u 33 % pacientov zlyhala predchádzajúca liečba pomocou PegIFN/RBV; 89 % pacientov malo infekciu HCV genotypu 1a.

V tabuľke 16 sú uvedené hodnoty SVR12 u pacientov s infekciou HCV genotypu 1 so súbežnou infekciou HIV-1 v štúdií TURQUOISE-I.

**Tabuľka 16. SVR12 u pacientov so súbežnou infekciou HIV-1 v štúdiu TURQUOISE-I**

<b>Koncový bod</b>	<b>Rameno A 12 týždňov N = 31</b>	<b>Rameno B 24 týždňov N = 32</b>
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93,5) [79,3; 98,2]	29/32 (90,6) [75,8; 96,8]
Výsledok pre pacientov, ktorí nedosiahli SVR12		
Virologické zlyhanie počas liečby	0	1
Relaps po ukončení liečby	1	2 <sup>a</sup>
Ostatné	1	0

- a. Na základe analýzy východiskového stavu a vzoriek virologického zlyhania sa zdá, že tieto virologické zlyhania boli výsledkom reinfekcie.

V štúdiu TURQUOISE-I boli hodnoty SVR12 u pacientov infikovaných HCV so súbežnou infekciou HIV-1 konzistentné s hodnotami SVR12 zistenými v rámci klinických štúdií fázy 3 zameraných na pacientov s monoinfekciou HCV. 7 zo 7 pacientov s infekciou genotypom 1b a 51 z 56 pacientov s infekciou genotypom 1a dosiahlo SVR12. 5 zo 6 pacientov s kompenzovanou cirhózou v každom ramene dosiahlo SVR12.

#### *Klinické skúšanie u pacientov po transplantácii pečene*

V rámci štúdie CORAL-1 bola hodnotená bezpečnosť a účinnosť Exvieru a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s ribavirínom počas 24 týždňov u 34 pacientov infikovaných vírusom HCV genotypu 1 po transplantácii pečene, ktorí boli pri zaradení do štúdie aspoň 12 mesiacov po transplantácii. Dávka ribavirínu bola individuálne stanovená na základe rozhodnutia skúšajúceho, pričom väčšina pacientov dostávala 600 až 800 mg ako úvodnú dávku a väčšina pacientov dostávala 600 až 800 mg denne aj na konci liečby.

Bolo zahrnutých 34 pacientov (29 s infekciou HCV genotypu 1a a 5 s infekciou HCV genotypu 1b), ktorí ešte neboli liečení na infekciu HCV po transplantácii a mali skóre fibrózy METAVIR F2 alebo menej. 33 z 34 pacientov (97,1 %) dosiahlo SVR12 (96,6 % u pacientov s infekciou genotypom 1a a 100 % u pacientov s infekciou genotypom 1b). U jedného pacienta s infekciou HCV genotypu 1a došlo k relapsu infekcie po ukončení liečby.

#### *Klinické skúšanie u pacientov, ktorí dostávali dlhodobú opioidnú substitučnú terapiu*

V multicentrickej, otvorenej štúdiu fázy 2 s jedným ramenom 38 predtým neliečených pacientov alebo liečených PegIFN/RBV bez cirhózy s infekciou genotypom 1, ktorí boli na stabilných dávkach metadónu (N = 19) alebo buprenorfinu s naloxónom alebo bez neho (N = 19) dostávalo počas 12 týždňov Exvieru v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavírom a ribavirínom. Liečení pacienti mali medián veku 51 rokov (rozsah: 26 až 64); 65,8 % boli muži a 5,3 % boli černoši. Väčšina pacientov (86,8 %) malo východiskovú hladinu HCV RNA najmenej 800 000 IU/ml a väčšina pacientov (84,2 %) malo infekciu genotypom 1a; 68,4 % malo genotyp IL28B non-CC; 15,8 % malo portálnu fibrózu (F2) a 5,3 % malo premostujúcu fibrózu (F3) a 94,7 % bolo doteraz neliečených na HCV.

Celkovo 37 (97,4 %) z 38 pacientov dosiahlo SVR12. Ani u jedného pacienta sa nevyskytlo virologické zlyhanie počas liečby alebo relaps.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Exvieru a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir v jednej alebo viacerých podskupinách detí a dospelých v liečbe chronickej hepatitídy C (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2.).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti Exviery v kombinácii s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom boli hodnotené u zdravých dospelých jedincov a pacientov s chronickou hepatítidou C. Tabuľka 17 ukazuje priemernú hodnotu  $C_{max}$  a AUC Exviery 250 mg dvakrát denne s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom 25 mg/150 mg/100 mg jedenkrát denne po opakovaných dávkach užívaných s jedlom u zdravých dobrovoľníkov.

**Tabuľka 17. Geometrický priemer  $C_{max}$ , AUC opakovaných dávok Exviery 250 mg dvakrát denne a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru 25 mg/150 mg/100 mg jedenkrát denne s jedlom u zdravých dobrovoľníkov**

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

### Absorpcia

Dasabuvir bol absorbovaný po perorálnom podaní s priemernou hodnotou  $T_{max}$  približne 4 až 5 hodín. Expozície dasabuviru sa zvýšili proporcionálne s dávkou a akumulácia je minimálna. Ustálený farmakokinetický stav pre dasabuvir pri podávaní s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom je dosiahnutý po približne 12 dňoch podávania.

### Vplyv potravy

Dasabuvir má byť podávaný s jedlom. Všetky klinické skúšania zamerané na dasabuvir boli vykonané po podaní s jedlom.

Jedlo zvýšilo expoziáciu (AUC) dasabuviru až o 30 % v porovnaní s užitím nalačno. Zvýšenie expoziácie bolo podobné bez ohľadu na druh jedla (napríklad s vysokým obsahom tuku v porovnaní so stredným obsahom tuku) alebo kalorickú hodnotu (približne 600 kcal v porovnaní s približne 1000 kcal). Na dosiahnutie maximálnej absorpcie je potrebné Exvieru užívať s jedlom, a to bez ohľadu na obsah tuku a kalórií.

### Distribúcia

Dasabuvir sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Väzba na plazmatické bielkoviny nie je významne zmenená u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Pomer koncentrácie v krvi a v plazme u človeka sa pohyboval v rozmedzí 0,5 až 0,7, čo ukazuje, že dasabuvir bol prednostne distribuovaný v plazmatickej zložke krvi. Dasabuvir sa viac ako na 99,5 % a hlavný metabolit dasabuviru M1 viac ako na 94,5 % viazal na proteíny ľudskej plazmy v koncentračnom rozsahu 0,05 až 5 µg/ml. V rovnovážnom stave je pomer expoziácií M1 k dasabuviru približne 0,6. Ak sa berie do úvahy väzba na bielkoviny a pôsobenie M1 proti HCV genotypu 1 *in vitro*, jeho príspevok k účinnosti by mal byť podobný príspevku dasabuviru. Okrem toho M1 je substrátom transportérov pečeneového vylučovania skupiny OATP a OCT, a tým pádom koncentrácia v hepatocytoch a teda aj príspevok k účinnosti môže byť vyšší ako u dasabuviru.

### Biotransformácia

Dasabuvir je prevažne metabolizovaný cytochrómom CYP2C8 a v menšom rozsahu CYP3A. Po dávke 400 mg  $^{14}C$ -dasabuviru u ľudí bol nezmenený dasabuvir hlavnou zložkou (približne 60 %) rádioaktivity súvisiacej s liečivom v plazme. V plazme bolo identifikovaných sedem metabolitov. Najviac zastúpeným metabolitom v plazme bol M1, ktorý predstavoval 21 % rádioaktivity súvisiacej s liečivom (AUC) v obehu po podaní jednorazovej dávky; tvorí sa oxidatívnym metabolizmom sprostredkovaným najmä CYP2C8.

## Eliminácia

Po podaní dávky dasabuviru s ombitasvirom/paritaprevir/ritonavrirom bol priemerný plazmatický polčas dasabuviru približne 6 hodín. Po podaní dávky 400 mg <sup>14</sup>C-dasabuviru bolo približne 94 % rádioaktivity detekovanej v stolici s obmedzeným množstvom rádioaktivity (približne 2 %) v moči. Nezmenený dasabuvir predstavoval 26,2 % a M1 31,5 % z celkovej dávky v stolici. M1 je eliminovaný predovšetkým biliárnou exkréciou, s príspevom glukuronidácie sprostredkovanej UGT a v malej miere oxidatívnym metabolizmom.

Dasabuvir neinhibuje organický aniónový transportér (OAT1) *in vivo* a neočakáva sa, že inhibuje organické kationové transportéry (OCT2), organické aniónové transportéry (OAT3) alebo multiliekové a toxíny vylučujúce proteíny (MATE1 a MATE2K) v klinicky významných koncentráciách; preto Exviera neovplyvňuje lieky, transportované týmito proteínmi.

## Špeciálne skupiny pacientov

### *Starší pacienti*

Z populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických štúdií fázy 3 vyplýva, že vek vyšší alebo nižší o 10 rokov od veku 54 rokov (čo bol medián veku v štúdiách fázy 3) by mal za následok zmeny v expozíciách dasabuviru < 10 %. K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje pre pacientov > 75 rokov.

### *Pohlavie alebo telesná hmotnosť*

Z populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických štúdií fázy 3 vyplýva, že u pacientov ženského pohlavia boli o 14 až 30 % vyššie expozície dasabuviru ako u pacientov mužského pohlavia. Zmena telesnej hmotnosti o 10 kg od hodnoty 76 kg (medián telesnej hmotnosti v štúdiách fázy 3) mala za následok zmeny v expozíciách dasabuviru < 10 %.

### *Rasa alebo etnický pôvod*

Z populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických štúdií fázy 3 vyplýva, že u ázijských pacientov boli o 29 až 39 % vyššie expozície dasabuviru ako u pacientov neázijského pôvodu.

### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetické vlastnosti kombinácie ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg a ritonavir 100 mg s dasabuvirom 400 mg boli hodnotené u pacientov s miernou (klírens kreatinínu: 60 až 89 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu: 30 až 59 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu: 15 až 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

U pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek boli priemerné hodnoty AUC o 21 % vyššie, o 37 % vyššie a o 50 % vyššie v uvedenom poradí. Hodnoty AUC metabolitu M1 dasabuviru boli o 6 % nižšie, o 10 % nižšie a o 13 % nižšie v uvedenom poradí.

Zmeny v expozíciách dasabuviru u pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú považované za klinicky významné. Obmedzené údaje u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu nenaznačujú žiadne klinicky významné zmeny v expozícii u tejto skupiny pacientov. U pacientov s miernou, strednou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek na dialýze nie je potrebná úprava dávky Exviera (pozri časť 4.2).

### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetické vlastnosti kombinácie dasabuviru 400 mg s ombitasvirom 25 mg, paritaprevirom 200 mg a ritonavrirom 100 mg boli hodnotené u pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha),

stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) a ťažkou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

U pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene boli hodnoty AUC o 17 % vyššie, o 16 % nižšie a o 325 % vyššie v uvedenom poradí. Hodnoty AUC metabolitu M1 dasabuviru boli nezmenené, o 17 % nižšie a o 77 % vyššie v uvedenom poradí. Väzba na plazmatické bielkoviny u dasabuviru a jeho metabolitu M1 nebola významne odlišná u pacientov s poruchou funkcie pečene v porovnaní s bežnými kontrolnými jedincami (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetické vlastnosti Exviery s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom u pediatrických pacientov sa neskúmali (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Dasabuvir nebol genotoxický v sérii testov *in vitro* a *in vivo* vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie s použitím ľudských lymfocytov z periférnej krvi a v mikronukleových testoch *in vivo* na potkanoch.

Dasabuvir nebol karcinogénny v 6-mesačnej štúdií na transgénnych myšiach až do najvyššej testovanej dávky (2 g/kg/deň), čo predstavovalo expozície dasabuviru (AUC) približne 19-násobne vyššie ako u ľudí pri odporúčanej dávke 500 mg (250 mg dvakrát denne).

Podobne dasabuvir nebol karcinogénny v 2-ročnej štúdií na potkanoch až do najvyššej testovanej dávky (800 mg/kg/deň), čo predstavovalo expozície ombitasviru približne 19-násobne vyššie ako u ľudí pri dávke 500 mg.

Dasabuvir nemal žiaden vplyv na životaschopnosť embryí a plodov alebo na plodnosť hlodavcov a nebol teratogénny u dvoch druhov. Neboli hlásené žiadne nežiaduce účinky na správanie, reprodukciu alebo vývoj potomkov. Najvyššie expozície dasabuviru dosiahnuté pri testovaných dávkach sa rovnajú 16- až 24-násobku (u potkanov) alebo 6-násobku (u králikov) expozície u človeka pri maximálnej odporúčanej klinickej dávke.

Dasabuvir bol prevažujúcou zložkou pozorovanou v mlieku dojčiacich samíc potkanov, a to bez vplyvu na dojčené mláďatá. Eliminačný polčas v mlieku potkanov bol o niečo kratší než v plazme, AUC bola asi 2-násobná v porovnaní s AUC v plazme. Vzhľadom na to, že dasabuvir je substrátom BCRP, distribúcia do mlieka sa môže meniť, ak je tento transportér inhibovaný alebo indukovaný súbežným podávaním iných liekov. Materiál odvodený z dasabuviru sa minimálne prenášal cez placentu u gravidných samíc potkanov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza (E460(i))  
Monohydrát laktózy  
Kopovidón  
Sodná soľ kroskarmelózy  
Koloidný oxid kremičitý (E551)  
Magnéziumstearát (E470b)

#### Filmotvorný obal

Polyvinylalkohol (E1203)  
Oxid titaničitý (E171)



Polyetylén glykol 3350  
Mastenec (E553b)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)  
Čierny oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Exviera filmom obalené tablety sú dodávané v blistroch vyrobených z PVC/PE/PCTFE a hliníkovej fólii.

56 tabliet (škatuľka s multibalením obsahujúca 4 vnútorné škatuľky po 14 tabliet).

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Akýkoľvek nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Spojené kráľovstvo

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/14/983/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. január 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
GERMANY

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

### • Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii. Držiteľ rozhodnutia o registrácii následne predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

### • Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

### • Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby bolo možné vyhodnotiť rekurenciu hepatocelulárneho karcinómu, výskyt ktorého sa spája s použitím Exviery, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí vykonať a predložiť výsledky prospektívnej štúdie o bezpečnosti s použitím dát odvodených z kohorty dobre definovanej skupiny pacientov, podľa schváleného protokolu. Záverečná správa štúdie musí byť podaná do:	2. štvrtrok 2021

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka s multibalením obsahujúca 56 (4 balenia po 14) filmom obalených tabliet - vrátane "blue boxu"

### 1. NÁZOV LIEKU

Exviera 250 mg filmom obalené tablety  
dasabuvir

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 250 mg dasabuviru (vo forme monohydrátu sodnej soli).

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu. Ďalšie informácie, pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 56 (4 balenia po 14) filmom obalených tabliet

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie

Užite **jednu** tabletu ráno.

Užite **jednu** tabletu večer.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Spojené kráľovstvo

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/14/983/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

exviera

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vnútoraná škatuľka multibalenia obsahujúca 14 filmom obalených tabliet – bez “blue boxu“

### 1. NÁZOV LIEKU

Exviera 250 mg filmom obalené tablety  
dasabuvir

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 250 mg dasabuviru (vo forme monohydrátu sodnej soli).

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia (multibalenia), nemôže sa predávať samostatne.

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorné použitie

Užite **jednu** tabletu ráno.

Užite **jednu** tabletu večer.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Spojené kráľovstvo

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/14/983/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

exviera

**MINIMÁLNE ÚDAJE UVEDENÉ NA BLISTROCH**

**Blistrová fólia**

**1. NÁZOV LIEKU**

Exviera 250 mg tablety  
dasabuvir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Ltd

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Exviera 250 mg filmom obalené tablety dasabuvir

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete pomôcť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Exviera a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Exvieru
3. Ako užívať Exvieru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Exvieru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Exviera a na čo sa používa

Exviera je protívírusový liek používaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou (dlhodobou) hepatítidou C (infekčné ochorenie, ktoré postihuje pečeň, spôsobené vírusom hepatitídy C). Obsahuje liečivo dasabuvir.

Exviera pôsobí tak, že zastavuje množenie vírusu hepatitídy C a infikovanie nových buniek, a tým v priebehu času odstráni vírus z krvi.

Tablety Exviery neúčinkujú samy osebe. Vždy sa užívajú s inými protívírusovými liekmi, obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Niektorí pacienti môžu užívať aj protívírusový liek nazvaný ribavirín. Váš lekár sa porozpráva s vami o tom, ktorý z týchto liekov máte užívať s Exvierou.

Je veľmi dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre ostatné protívírusové lieky, ktoré užívate spolu s Exvierou. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa vášho lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Exvieru

**Neužívajte Exvieru**

- ak ste alergický na dasabuvir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak máte ťažké ochorenie pečene iné ako hepatitída C;
- ak užívate niektorý z liekov uvedených v nasledujúcej tabuľke. Je to preto, lebo sa môžu objaviť závažné alebo život ohrozujúce účinky, ak sa Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir užívajú s týmito liekmi. Tieto lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Exviera

a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkujú tieto iné lieky.

<b>Lieky, ktoré nesmiete užívať s Exvierou</b>	
<b>Liek alebo liečivo</b>	<b>Účel lieku</b>
karbamazepín, fenytoín, fenobarbital	na liečbu epilepsie
efavirenz, etravirín, nevirapín	na liečbu infekcie HIV
enzalutamid	na liečbu karcinómu prostaty
lieky obsahujúce etinylestradiol, ktorý obsahuje väčšina antikoncepčných tabletiiek a antikoncepčné vaginálne krúžky	na antikoncepciu
gemfibrozil	na zníženie hladiny cholesterolu a ďalších tukov v krvi
mitotán	na niektoré zhubné nádory nadobličiek
rifampicín	na liečbu bakteriálnych infekcií
ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )	rastlinný liek na úzkosť a miernu depresiu, tento liek je dostupný bez lekárskeho predpisu

Neužívajte Exvieru, ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Exvieru.

### **Upozornenia a opatrenia**

Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Exvieru, ak

- máte ochorenie pečene iné ako hepatitída C;
- máte v súčasnosti, alebo ste mali v minulosti, infekciu vírusom hepatitídy typu B, pretože váš lekár vás možno bude dôkladnejšie sledovať.

Ak sa u vás počas užívania Exviery a ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru vyskytnú nasledujúce príznaky, informujte o tom lekára, pretože môže ísť o prejavy zhoršenia ochorenia pečene:

- je vám zle (cítite nevoľnosť), zvraciate alebo stratíte chuť do jedla;
- všimnete si zožltnutie pokožky alebo očí;
- máte moč tmavší ako obvykle;
- zmätenosť;
- všimnete si opuch v oblasti žalúdka.

Ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo v tom nemáte istotu), poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Exvieru.

### **Krvné testy**

Váš lekár vám urobí vyšetrenie krvi pred začatím liečby Exvierou, počas nej a po jej ukončení. Je to preto, aby váš lekár mohol:

- rozhodnúť, aké ďalšie lieky máte užívať s Exvierou a ako dlho;
- overiť si, či bola vaša liečba účinná a či ste bez vírusu hepatitídy C;
- skontrolovať vedľajšie účinky Exviery alebo iných protivírusových liekov, ktoré vám lekár predpísal na užívanie spolu s Exvierou (napríklad “ombitasvir/paritaprevir/ritonavir“ a “ribavirín“).

### **Deti a dospelávajúci**

Nedávajte Exvieru deťom a dospelávajúcim do 18 rokov veku. Použitie Exviery u detí a dospelávajúcích nebolo zatiaľ predmetom štúdií.

### **Iné lieky a Exviera**

Prosím, informujte svojho lekára alebo lekárnika o všetkých liekoch, ktoré užívate, ktoré ste nedávno užívali alebo ktoré by ste mohli užívať.

Existujú určité lieky, ktoré **nesmiete užívať** s Exvierou – pozri predchádzajúcu tabuľku “Lieky, ktoré nesmiete užívať s Exvierou“.

**Porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom** predtým, ako začnete užívať Exvieru, ak užívate niektorý z liekov v nižšie uvedenej tabuľke. Možno bude potrebné, aby vám lekár zmenil dávkovanie týchto liekov. Porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Exvieru, aj v prípade, ak používate hormonálnu antikoncepciu. Pozrite nižšie časť, týkajúcu sa hormonálnej antikoncepcie.

<b>Lieky, o ktorých musíte informovať svojho lekára predtým, ako začnete užívať Exvieru</b>	
<b>Liek alebo liečivo</b>	<b>Účel lieku</b>
alprazolam, diazepam	na liečbu úzkosti, záchvatov paniky a problémov so spaním
cyklosporín, takrolimus	na potlačenie imunitného systému
cyklobenzaprín, karisoprodol	na liečbu svalových kŕčov
dabigatrán	na riedenie krvi
deferasirox	na zníženie hladiny železa v krvi
digoxín, amlodipín	na srdcové problémy alebo proti vysokému krvnému tlaku
furosemid	na liečbu nadmerného hromadenia tekutiny v tele
hydrokodón	na liečbu bolesti
imatinib	na liečbu niektorých druhov rakoviny krvi
levotyroxín	na liečbu ochorenia štítnej žľazy
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirín	na liečbu infekcie HIV
omeprazol, lanzoprazol, ezomeprazol	na žalúdočné vredy a iné žalúdočné problémy
rosuvastatín, pravastatín, fluvastatín, pitavastatín	na zníženie cholesterolu v krvi
s-mefenytóin	na liečbu epilepsie
teriflunomid	na liečbu sklerózy multiplex
sulfasalazín	na liečbu zápalového ochorenia čriev alebo na liečbu reumatoidnej artritídy
warfarín a iné podobné lieky nazývané antagonizanty vitamínu K*	na riedenie krvi

\* Váš lekár možno bude musieť zvýšiť frekvenciu vašich krvných testov, aby skontroloval, ako dobre sa vaša krv zráža.

Ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo v tom nemáte istotu), porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Exvieru.

## **Tehotenstvo a antikoncepcia**

Účinky Exviery počas tehotenstva nie sú známe. Exviera sa nemá používať počas tehotenstva alebo u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

- Vy alebo váš partner musíte používať počas liečby účinnú metódu antikoncepcie. Antikoncepčné lieky, ktoré obsahujú etinylestradiol sa nemôžu používať v kombinácii s Exvierou. Opýtajte sa svojho lekára, ktorá antikoncepcia je pre vás najvhodnejšia.

Mimoriadna opatrnosť je potrebná, keď sa Exviera užíva spoločne s ribavirínom. Ribavirín môže spôsobiť závažné vrodené chyby. Ribavirín zostáva v tele ešte dlhý čas po ukončení liečby, a preto je potrebná účinná antikoncepcia, a to počas liečby a ako aj určitý čas po jej ukončení.

- Existuje riziko vrodených chýb, keď sa ribavirín podáva pacientke, ktorá otehotnie.
- Riziko vrodených chýb môže existovať aj vtedy, keď sa ribavirín podáva pacientovi, ktorého partnerka otehotnie.
- Starostlivo si prečítajte časť "antikoncepcia" v písomnej informácii pre používateľa lieku ribavirín. Je dôležité, aby si tieto informácie prečítali muži aj ženy.
- Ak počas liečby Exvierou a ribavirínom alebo v mesiacoch nasledujúcich po liečbe otehotniete vy alebo vaša partnerka, musíte ihneď kontaktovať svojho lekára.

## **Dojčenie**

Počas liečby Exvierou nedojčíte. Nie je známe, či liečivo z Exviery (dasabuvir) prechádza do materského mlieka.

## **Vedenie vozidla a obsluha strojov**

Niektorí pacienti uviedli, že pri užívaní Exviery s inými liekmi na liečbu infekcie hepatitídy C sa cítili veľmi unavení. Ak sa cítite unavený, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

## **Exviera obsahuje laktózu**

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

## **3. Ako užívať Exvieru**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak nie ste si niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tablety Exviery neúčinkujú samy osebe. Vždy sa užívajú s inými protívírusovými liekmi, ako napr. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Váš lekár vám môže predpísať aj protívírusový liek nazvaný ribavirín.

## **Odporúčaná dávka**

Odporúčaná dávka je jedna tableta dvakrát denne. Užívajte jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer.

## **Ako užívať tablety**

- Tablety užívajte s jedlom. Druh jedla nie je dôležitý.
- Tablety prehltajte celé.
- Tablety nehryzte, nedrvtajte ani nelámate, pretože môžu mať horkú chuť.

### **Ako dlho sa má užívať Exviera**

Exvieru budete užívať buď 12 alebo 24 týždňov. Váš lekár vám povie, ako dlho bude liečba trvať. Neprestávajúce užívať Exvieru, pokiaľ vám to nepovie váš lekár. Je veľmi dôležité, aby ste dokončili celú liečbu. Tak dáte lieku najlepšiu šancu na vyliečenie infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy C.

### **Ak užijete viac Exviery, ako máte**

Ak ste náhodou užili viac, ako je odporúčaná dávka, obráťte sa na svojho lekára alebo choďte ihneď do najbližšej nemocnice. Vezmite si obal lieku so sebou, aby ste mohli ľahko opísať, čo ste užili.

### **Ak zabudnete užiť Exvieru**

Je dôležité nevynechávať žiadnu dávku tohto lieku. Ak sa predsa stane, že dávku vynecháte, a je:

- **Viac ako 6 hodín** do ďalšej dávky – užite čo najskôr vynechanú dávku s jedlom.
- **Menej ako 6 hodín** do ďalšej dávky – neužívajte vynechanú dávku a užite ďalšiu dávku ako obvykle s jedlom.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

**Informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:**

**Vedľajšie účinky, keď sa užíva Exviera s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom:**

**Časté:** môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí

- svrbenie.

**Zriedkavé:** môžu postihnúť až 1 z 1000 ľudí

- opuch vrstiev pokožky, ktorý môže ovplyvniť akúkoľvek časť tela vrátane tváre, jazyka alebo hrdla a môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním (angioedém).

**Vedľajšie účinky, keď sa užíva Exviera a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s ribavirínom:**

**Veľmi časté:** môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- pocit veľkej únavy;
- pocit nevoľnosti (nauzea);
- svrbenie;
- poruchy spánku (nospavosť);
- pocit slabosti alebo nedostatku energie (asténia).

**Časté:** môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí

- anémia (nízky počet červených krviniek).

**Zriedkavé:** môžu postihnúť až 1 z 1000 ľudí

- opuch vrstiev pokožky, ktorý môže ovplyvniť akúkoľvek časť tela vrátane tváre, jazyka alebo hrdla a môže spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním (angioedém).

### **Hlásenia vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Exvieru**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.



Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke za skratkou EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Exviera obsahuje

- Jedna tableta obsahuje 250 mg dasabuviru (ako monohydrát sodnej soli).
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza (E460(i)), monohydrát laktózy, kopovidón, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný oxid kremičitý (E551), magnéziumstearát (E470b).
  - Filmová vrstva: polyvinylalkohol (E1203), oxid titaničitý (E171), polyetylén glykol 3350, mastenec (E553b), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172).

### Ako vyzerá Exviera a obsah balenia

Tablety Exviery sú béžové oválne filmom obalené tablety, s rozmermi 14,0 mm x 8,0 mm, s označením "AV2". Tablety Exviery sú balené do blistrov obsahujúcich 2 tablety. Jedna škatuľka obsahuje 56 tabliet (škatuľka multibalenia obsahuje 4 vnútorné škatuľky po 14 tabliet).

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Spojené kráľovstvo

### Výrobca

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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)

#### **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

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel.: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel.: +34 91 384 09 10

**France**

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel.: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel.: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.

Tel.: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel.: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel.: +371 67605000

**Norge**

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH

Tel.: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel.: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.

Tel.: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel.: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel.: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

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

**Sverige**

AbbVie AB

Tel.: +46 (0)8 684 44 600

**Spojené kráľovstvo**

AbbVie Ltd

Tel.: +44 (0)1628 561090

**Táto písomná informácia bola naposledy schválená v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:

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