

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Exviera 250 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg dasabuvirja (kot natrijev monohidrat).

Pomožna snov z znanim učinkom: ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg laktoze (kot monohidrat).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Filmsko obložena tableta ovaloidne oblike in bež barve, velikosti 14,0 mm x 8,0 mm, ki ima na eni strani vtisnjeno oznako "AV2".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Exviera je v kombinaciji z drugimi zdravili indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (CHC - chronic hepatitis C) pri odraslih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Za specifično aktivnost glede na genotip virusa hepatitisa C (HCV) glejte poglavji 4.4 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z dasabuvirjem mora uesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z vodenjem kroničnega hepatitisa C.

Odmerjanje

Priporočeni peroralni odmerek dasabuvirja je 250 mg (ena tableta) dvakrat na dan (zjutraj in zvečer).

Dasabuvir se ne sme uporabljati kot monoterapija. Dasabuvir je treba uporabljati skupaj z drugimi zdravili za zdravljenje HCV (glejte poglavje 5.1). Glejte tudi povzetke glavnih značilnosti zdravil, uporabljenih v kombinaciji z dasabuvirjem.

Priporočena sočasna zdravila in trajanje zdravljenja za kombinirano zdravljenje z dasabuvirjem so prikazana v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočena sočasna zdravila in trajanje zdravljenja z dasabuvirjem po populacijah bolnikov

Populacija bolnikov	Zdravljenje*	Trajanje
genotip 1b, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 tednov Pri predhodno še nezdravljenih bolnikih, okuženih z genotipom 1b in z blago do zmerno fibrozo**, se lahko razmisli o 8 tednih (glejte poglavje 5.1, študijo GARNET)
genotip 1a, brez ciroze	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin	12 tednov
genotip 1a, s kompenzirano cirozo	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 tednov (glejte poglavje 5.1)
*Opomba: Pri bolnikih z neznano podvrsto genotipa 1 ali z mešano okužbo z genotipom 1 upoštevajte priporočila za odmerjanje pri genotipu 1a. ** Pri oceni resnosti bolezni jeter z uporabo neinvazivnih metod kombinacija krvnih biomarkerjev ali kombinacija meritev togosti jeter in krvnega testa poveča natančnost in jo je potrebno izvesti pred 8-tedenskim zdravljenjem pri vseh bolnikih z zmerno fibrozo.		

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek dasabuvirja, lahko predpisani odmerek vzame v 6 urah. Če je od časa, ko po navadi vzame dasabuvir, minilo že več kot 6 ur, NE SME vzeti izpuščenega odmerka, temveč mora vzeti naslednji odmerek po običajnem urniku jemanja. Bolnikom je treba naročiti, da ne smejo vzeti dvojnega odmerka.

Posebne populacije bolnikov

Sočasna okužba s HIV-1

Upoštevati je treba navodila za odmerjanje v preglednici 1. Za priporočila o odmerjanju s protivirusnimi zdravili proti HIV glejte poglavji 4.4 in 4.5. Za dodatne informacije glejte poglavji 4.8 in 5.1.

Prejemniki presajenih jeter

Dasabuvir in kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir skupaj z ribavirinom so pri prejemnikih presajenih jeter priporočljivi 24 tednov. Na začetku je lahko primeren manjši odmerek ribavirina. V študiji po presaditvi jeter je bilo odmerjanje ribavirina individualizirano in večina preiskovancev ga je prejela od 600 do 800 mg na dan (glejte poglavje 5.1). Za priporočila o odmerjanju z zaviralci kalcinevrina glejte poglavje 4.5.

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerkov dasabuvirja ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ali bolnikom s končno ledvično odpovedjo, ki so na dializi, odmerkov dasabuvirja ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, ki potrebujejo ribavirin, za informacije glede uporabe pri bolnikih z okvaro ledvic glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) odmerkov dasabuvirja ni treba prilagoditi. Dasabuvir se ne sme uporabiti pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (Child-Pugh B ali C) (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost dasabuvirja nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 18 let. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Filmsko obložene tablete so namenjene za peroralno uporabo. Bolnikom je treba naročiti, naj tablete pogoltnejo cele (tj. tablet ne smejo zgristi, prelomiti ali raztopiti). Da bi bila absorpcija čim večja, je treba tablete dasabuvirja vzeti s hrano, ne glede na vsebnost maščob in kalorij (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter (Child-Pugh B ali C) (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravil, ki vsebujejo etinilestradiol, npr. takšnih, ki so v večini kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kontracepcijskih vaginalnih obročkov (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba dasabuvirja z zdravili, ki močno ali zmerno inducirajo encime, predvidoma zmanjša koncentracijo dasabuvirja v plazmi in njegov terapevtski učinek (glejte poglavje 4.5). Primeri kontraindiciranih induktorjev so navedeni spodaj.

Induktorji encimov:

- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- apalutamid, enzalutamid
- mitotan
- rifampicin
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Zdravila, ki močno zavirajo CYP2C8, lahko zvečajo koncentracijo dasabuvirja v plazmi in se jih ne sme uporabljati sočasno z dasabuvirjem (glejte poglavje 4.5). Primeri kontraindiciranih zaviralcev CYP2C8 so navedeni spodaj.

Zaviralec CYP2C8:

- gemfibrozil

Dasabuvir se uporablja s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Za kontraindikacije s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Dasabuvirja ni priporočljivo uporabljati kot samostojno zdravljenje (monoterapijo); za zdravljenje okužbe s hepatitisom C ga je treba uporabljati z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s hepatitisom C

(glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Tveganje za dekompenzacijo jeter in okvaro jeter pri bolnikih s cirozo

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z dasabuvirjem z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem z ali brez ribavarina so po prihodu zdravila na trg poročali o dekompenzaciji jeter in okvari jeter, vključno s presaditvijo jeter ali smrtnimi izidi. Pri večini bolnikov s temi hudimi izidi je bila pred začetkom terapije dokazana napredovala ali dekompenzirana ciroza. Čeprav je vzročnost zaradi obstoječe napredovale bolezni jeter težko dokazati, možnega tveganja ni mogoče izključiti.

Dasabuvir se ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (Child-Pugh B ali C) (glejte poglavja 4.2, 4.3, 4.8 in 5.2.).

Za bolnike s cirozo:

- potrebna je kontrola glede kliničnih znakov in simptomov dekompenzacije jeter (kot so ascites, jetrna encefalopatija, krvavitev iz varic),
- na začetku, v prvih 4 tednih po začetku zdravljenja in pozneje kot je klinično indicirano je treba opraviti jetrne laboratorijske teste, vključno z ravno direktnega bilirubina,
- zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih so se pojavili znaki dekompenzacije jeter.

Zvišanja ALT

V kliničnih preskušanjih z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega se je prehodno zvišanje ALT v serumu na več kot 5-kratno zgornjo normalno mejo pojavilo pri približno 1 % preiskovancev (35 od 3.039). Zvišanja ALT so bila asimptomatska in so se na splošno pojavila v prvih 4 tednih zdravljenja, brez hkratnega zvišanja bilirubina, ter so se znižala v približno dveh tednih po začetku stalne uporabe dasabuvirja ter kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega.

Ta zvišanja ALT so bila bistveno pogostejša v podskupini preiskovank, ki so uporabljale zdravila z etinilestradiolom, na primer kombinirane peroralne kontraceptive ali kontracepcijske vaginalne obročke (6 od 25 oseb); (glejte poglavje 4.3). V nasprotju s tem so bila zvišanja ALT pri tistih, ki so uporabljale druge vrste estrogenov, kakršne so tipično sestavine hormonskega nadomestnega zdravljenja (tj. peroralni in lokalni estradiol in konjugirani estrogeni), opažena v podobnem deležu kot med neuporabnicami zdravil z estrogenom (približno 1 % v vsaki skupini).

Bolnice, ki uporabljajo zdravila z etinilestradiolom (tj. večina kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kontracepcijskih vaginalnih obročkov), morajo preiti na drugačen način kontracepcije (npr. na samo progestinsko kontracepcijo ali na nehormonske načine), preden začnejo zdravljenje z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Čeprav so bila zvišanja ALT, povezana z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, asimptomatska, je treba bolnikom naročiti, da morajo biti pozorni na zgodnje opozorilne znake vnetja jeter, npr. na utrujenost, šibkost, pomanjkanje apetita, navzeo in bruhanje, pa tudi na poznejše znake, npr. zlatenico, spremembo barve blata, in da se morajo v primeru pojavy simptomov brez odlašanja posvetovati z zdravnikom. Redne kontrole jetrnih encimov niso potrebne pri bolnikih, ki nimajo ciroze jeter (za bolnike s cirozo glejte zgoraj). Predčasna prekinitve lahko povzroči odpornost proti zdravilu, a posledice za zdravljenje v prihodnje niso znane.

Nosečnost in sočasna uporaba ribavirina

Glejte tudi poglavje 4.6.

Da bi se izognili nosečnosti pri bolnicah in partnericah bolnikov, kadar se dasabuvir jemlje v kombinaciji z ribavirinom, je potrebna skrajna previdnost (glejte poglavje 4.6 in za dodatne informacije povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin).

Uporaba s takrolimusom, sirolimusom in everolimusom

Sočasna uporaba dasabuvirja in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s sistemsko delujočimi takrolimusom, sirolimusom ali everolimusom poveča koncentracije imunosupresiva zaradi CYP3A inhibicije z ritonavirjem (glejte poglavje 4.5). Resni in/ali življenje ogrožajoči dogodki so bili opaženi ob sočasni uporabi dasabuvirja in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s sistemsko delujočim takrolimusom in podobno tveganje se lahko pričakuje pri sirolimusu in everolimusu.

Izogibajte se sočasni uporabi takrolimusa ali sirolimusa z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, razen kadar koristi uporabe prevladajo nad tveganji. Če je takrolimus ali sirolimus uporabljen skupaj z dasabuvirjem ter kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, se svetuje previdnost; priporočljive odmerke in strategije spremljanja se lahko najde v poglavju 4.5. Everolimus se ne sme uporabiti zaradi pomanjkanja ustreznih jakosti odmerka za prilagoditve le tega.

Koncentracije takrolimusa ali sirolimusa v polni krvi je potrebno spremljati na začetku in vseskozi med sočasno uporabo z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, odmerek in/ali pogostnost odmerjanja je potrebno ustrezno prilagoditi. Bolnike je treba redno spremljati glede morebitnih sprememb v delovanju ledvic ali neželenih učinkov povezanih s takrolimusom ali sirolimusom. Za dodatne informacije glede odmerjanja in navodil za spremljanje glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za takrolimus oziroma sirolimus.

Depresija ali psihiatrične bolezni

Primeri depresije in redkeje samomorilnih misli in poskusov samomora so bili poročani pri zdravljenju z dasabuvirjem z ali brez ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja v kombinaciji z ribavirinom v večini primerov. Čeprav so nekateri primeri vključevali predhodno zgodovino depresije, psihiatričnih bolezni in/ali zlorabe snovi, vzročne povezave z zdravljenjem z dasabuvirjem z ali brez ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri bolnikih z že obstoječo zgodovino depresije ali psihiatričnih bolezni. Bolnikom in skrbnikom je treba naročiti, naj obvestijo zdravnika o kakršnih koli spremembah v vedenju ali razpoloženju in o vseh samomorilnih mislih.

Za genotip specifična aktivnost

Za priporočene sheme pri različnih genotipih HCV glejte poglavje 4.2. Za virusno in klinično aktivnost, specifično za genotip, glejte poglavje 5.1.

Učinkovitost dasabuvirja ni ugotovljena pri bolnikih z drugimi genotipi HCV razen genotipa 1; dasabuvir se ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov, okuženih z drugimi genotipi kot z genotipom 1.

Sočasna uporaba z drugimi neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili proti HCV

Varnost in učinkovitost dasabuvirja sta bili ugotovljeni v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem, z ribavirinom ali brez njega. Sočasna uporaba dasabuvirja z drugimi protivirusnimi zdravili ni bila raziskana in je zato ni mogoče priporočati.

Ponovno zdravljenje

Učinkovitost dasabuvirja ni dokazana pri bolnikih, predhodno izpostavljenih dasabuvirju ali zdravilom, za katere je pričakovana navzkrižna odpornost.

Uporaba s statini

Rosuvastatin

Pričakovati je, da dasabuvir skupaj s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zveča izpostavljenost rosuvastatinu za več kot 3-krat. Če je med obdobjem zdravljenja potrebno zdravljenje z rosuvastatinom, sme biti največji dnevni odmerek rosuvastatina 5 mg (glejte poglavje 4.5, preglednico 2).

Pitavastatin in fluvastatin

Medsebojnega delovanja s pitavastatinom in fluvastatinom niso raziskana. Teoretično je treba pričakovati, da dasabuvir skupaj s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zveča izpostavljenost pitavastatinu in fluvastatinu. V času zdravljenja s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir je priporočljivo začasno opustiti suspenzijo pitavastatina/fluvastatina. Če je med obdobjem zdravljenja potrebno zdravljenje s statinom, je treba preiti na zmanjšan odmerek pravastatina/rosuvastatina, če je mogoče (glejte poglavje 4.5, preglednico 2).

Zdravljenje bolnikov, sočasno okuženih s HIV

Uporaba dasabuvirja je priporočljiva v kombinaciji s paritaprevirjem/ombitasvirjem/ritonavirjem ter ritonavirjem, ki lahko dosežejo selekcijo za odpornost na PI pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV in brez potekajočega protiretrovirusnega zdravljenja. Bolnikov, ki so sočasno okuženi s HIV in so brez supresivnega protiretrovirusnega zdravljenja, se ne sme zdraviti z dasabuvirjem.

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HIV, je treba skrbno upoštevati medsebojna delovanja zdravil (za podrobnosti glejte poglavje 4.5, preglednico 2).

Atazanavir se lahko uporablja v kombinaciji z dasabuvirjem z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem, če se dajejo ob istem času. Poudariti velja, da je treba atazanavir uporabljati brez ritonavirja, kajti 100 mg ritonavirja enkrat na dan je del kombinacije fiksnega odmerka ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja. Kombinacijo spremlja večje tveganje za hiperbilirubinemijo (vključno z očesnim ikterusom), še zlasti če je ribavirin vključen v shemo za hepatitis C.

Darunavir v odmerku 800 mg enkrat na dan je mogoče uporabljati v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem, če se daje ob istem času in če ni obsežne odpornosti proti PI (zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju). Opozoriti je treba, da je treba darunavir uporabljati brez ritonavirja, kajti 100 mg ritonavirja enkrat na dan je del kombinacije fiksnega odmerka ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja.

Za uporabo drugih zaviralcev proteaze HIV razen atazanavirja in darunavirja glejte povzetek glavnih značilnosti za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Izpostavljenost raltegravirju se bistveno zveča (2-krat). Pri majhnem številu bolnikov, zdravljenih od 12 do 24 tednov, kombinacija ni bila povezana s kakšnimi posebnimi težavami z varnostjo.

Če je rilpivirin uporabljen v kombinaciji z dasabuvirjem z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem, se izpostavljenost rilpivirinu bistveno zveča (3-krat) in posledično se lahko pojavi podaljšanje QT. Če je dodan zaviralec proteaze HIV (atazanavir, darunavir), se lahko izpostavljenost rilpivirinu še dodatno zveča, zato takšna uporaba ni priporočljiva. Rilpivirin je treba uporabljati previdno in ob ponavljajočih se kontrolah EKG.

Drugi NNRTI razen rilpivirina (efavirenz, etravirin in nevirapin) so kontraindicirani (glejte poglavje 4.3).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravili z direktnim delovanjem na viruse so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B (HBV), nekateri primeri so bili smrtni. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja izvesti presejanje za HBV. Pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV/HCV obstaja tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba spremljati in zdraviti po trenutno veljavnih kliničnih smernicah.

Uporaba pri sladkornih bolnikih

Pri sladkornih bolnikih se lahko po začetku zdravljenja okužbe s HCV z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom izboljša nadzor nad sladkorjem, kar ima lahko za posledico simptomatsko hipoglikemijo. Pri sladkornih bolnikih, ki so se začeli zdraviti z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom, je treba zlasti v prvih treh mesecih skrbno spremljati ravni krvnega sladkorja ter po potrebi prilagoditi zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. O začetku zdravljenja z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom je treba obvestiti zdravnika, odgovornega za zdravljenje sladkorne bolezni pri zadevnem bolniku.

Laktoza

Zdravilo Exviera vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dasabuvir je treba vedno uporabiti skupaj z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem. Med sočasno uporabo zdravilo in kombinacija vplivata eden na drugega (glejte poglavje 5.2). Zato je treba interakcijske značilnosti spojin upoštevati za kombinacijo.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Sočasna uporaba z induktorji encimov lahko zveča tveganje za neželene učinke in zvišanje ALT (glejte preglednico 2).

Sočasna uporaba z etinilestradiolom lahko zveča tveganje za zvišanje ALT (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Kontraindicirani induktorji so navedeni v poglavju 4.3.

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Možnost vpliva dasabuvirja na farmakokinetiko drugih zdravil

V študijah medsebojnega delovanja zdravil *in vivo* so ocenili neto učinek kombiniranega zdravljenja, vključno z ritonavirjem. Naslednje poglavje opisuje specifične prenašalce in presnovne encime, na katere vpliva dasabuvir v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem. Za smernice o možnih medsebojnih delovanjih zdravil in priporočila za odmerjanje dasabuvirja, uporabljenega s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, glejte preglednico 2.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A4

Za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (glejte tudi preglednico 2).

Zdravila, ki se prenašajo z družino OATP

Za podrobnosti o substratih OATP1B1, OATP1B3 in OATP2B1 glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (glejte tudi preglednico 2).

Zdravila, ki se prenašajo z BCRP

Dasabuvir zavira BCRP *in vivo*. Sočasna uporaba dasabuvirja s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in z zdravili, ki so substrati BCRP, lahko v plazmi zveča koncentracijo teh substratov prenašalcev in to lahko zahteva prilagoditev odmerka oz. klinični nadzor. Med takšnimi zdravili so sulfasalazin, imatinib in nekateri statini (glejte preglednico 2). Glejte tudi preglednico 2 za specifičen nasvet o rosuvastatinu, ki je bil ocenjen v študiji medsebojnega delovanja zdravil.

Zdravila, ki se prenašajo s P-gp v črevesju

Dasabuvir sicer *in vitro* zavira P-gp, vendar niso ugotovili pomembne spremembe izpostavljenosti substratu P-gp digoksinu, če je bil uporabljen skupaj z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ni mogoče izključiti, da dasabuvir zaradi zavrtja P-gp v črevesju zveča izpostavljenost dabigatran eteksilatu.

Zdravila, ki se presnovijo z glukuronidacijo

Dasabuvir zavira UGT1A1 *in vivo*. Sočasna uporaba dasabuvirja z zdravili, ki se presnavljajo predvsem z UGT1A1, povzroči zvečanje koncentracije takšnih zdravil v plazmi; med uporabo zdravil z ozkim terapevtskim indeksom (npr. levotiroksina) so priporočljive redne klinične kontrole. Glejte tudi preglednico 2 za specifičen nasvet o raltegravirju in buprenorfinu, ki sta bila ocenjena v študijah medsebojnega delovanja zdravil. Ugotovljeno je bilo tudi, da dasabuvir *in vitro* zavira UGT1A4, 1A6 in črevesni UGT2B7 pri koncentracijah, ki so pomembne *in vivo*.

Zdravila, ki se presnovijo s CYP2C19

Sočasna uporaba dasabuvirja s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir lahko zmanjša izpostavljenost zdravilom, ki se presnavljajo s CYP2C19 (npr. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenitoin), zaradi česar bo morda potrebna prilagoditev odmerka in klinično spremljanje. Med substrati CYP2C19, raziskanimi v študijah medsebojnega delovanja zdravil, sta omeprazol in escitalopram (preglednica 2).

Zdravila, ki se presnovijo s CYP2C9

Dasabuvir, uporabljen s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ni vplival na izpostavljenost substratu CYP2C9 varfarinu. Ni pričakovati, da bi bila prilagoditev odmerka potrebna za druge substrate CYP2C9 (NSAID (npr. ibuprofen), antidiabetiki (npr. glimepirid, glipizid)).

Zdravila, ki se presnovijo s CYP2D6 ali CYP1A2

Dasabuvir, uporabljen s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ni vplival na izpostavljenost substratu CYP2D6/CYP1A2 duloksetinu. Izpostavljenost ciklobenzaprina, ki je substrat CYP1A2, je bila zmanjšana. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka za druge substrate CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, ciklobenzaprin, teofilin in kofein). Za substrate CYP2D6 (npr. dezipramin, metoprolol in dekstrometorfan) ni pričakovati, da bi bila potrebna prilagoditev odmerka.

Zdravila, ki se v ledvicah izločajo s prenašalnimi beljakovinami

Dasabuvir *in vivo* ne zavre prenašalca organskih anionov (OAT1), kar se kaže z odsotnostjo medsebojnega delovanja s tenofovirjem (substrat OAT1). Študije *in vitro* kažejo, da dasabuvir v klinično pomembni koncentraciji ne zavira prenašalcev organskih kationov (OCT2), prenašalcev organskih anionov (OAT3) ali ekstruzijskih beljakovin več zdravil in toksinov (MATE1 in MATE2K).

Zaradi tega ni pričakovati, da bi dasabuvir vplival na zdravila, ki se v prvi vrsti izločajo skozi ledvice preko teh prenašalcev (glejte poglavje 5.2).

Možnost vpliva drugih zdravil na farmakokinetiko dasabuvirja

Zdravila, ki zavirajo CYP2C8

Sočasna uporaba dasabuvirja z zdravili, ki zavirajo CYP2C8 (npr. teriflunomid, deferasiroks), lahko zveča koncentracijo dasabuvirja v plazmi. Močni zaviralci CYP2C8 so z dasabuvirjem kontraindicirani (glejte poglavje 4.3 in preglednico 2).

Induktorji encimov

Sočasna uporaba dasabuvirja z zdravili, ki zmerno ali močno inducirajo encime, predvidoma zmanjša koncentracijo dasabuvirja v plazmi in zmanjša njegov terapevtski učinek. Kontraindicirani induktorji encimov so navedeni v poglavju 4.3 in preglednici 2.

In vitro je dasabuvir substrat P-gp in BCRP in njegov glavni presnovek M1 je substrat OCT1. Ni pričakovati, da bi zavrtje P-gp in BCRP klinično pomembno zvečalo izpostavljenost dasabuvirju (preglednica 2).

Presnovek dasabuvirja M1 so kvantificirali v vseh študijah medsebojnega delovanja zdravil. Spremembe v izpostavljenosti presnovku so se na splošno skladale s tistimi, ki so bile opažene z dasabuvirjem, razen v študijah z zaviralcem CYP2C8 gemfibrozilom, v katerih se je izpostavljenost presnovku zmanjšala do 95 %, in v študijah induktorja CYP3A karbamazepina, v katerih se je izpostavljenost presnovku zmanjšala le do 39 %.

Bolniki zdravljeni z antagonisti vitamina K

Ker se delovanje jeter med zdravljenjem z dasabuvirjem ob sočasnem jemanju z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem lahko spremeni, je priporočljivo skrbno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – International Normalised Ratio).

Študije medsebojnega delovanja zdravil

Priporočila za sočasno uporabo dasabuvirja in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s številnimi zdravili so navedena v preglednici 2.

Če bolnik že jemlje zdravila ali med zdravljenjem z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir začne jemati zdravilo, za katero obstaja možnost medsebojnega delovanja, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka sočasno uporabljanega zdravila ali ustrezno klinično spremljanje (preglednica 2).

Če se odmerek sočasno uporabljenih zdravil zaradi zdravljenja z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir prilagodi, je treba odmerek ponovno prilagoditi, ko se zdravljenje z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir konča.

Preglednica 2 prikazuje vpliv na koncentracije dasabuvirja in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ter sočasno uporabljenih zdravil z razmerjem povprečij po metodi najmanjših kvadratov (90 % interval zaupanja).

Smer puščice kaže smer spremembe izpostavljenosti (C_{max} , AUC in C_{min}) paritaprevirju, ombitasvirju, dasabuvirju in sočasno uporabljenemu zdravilu ($\uparrow$ = zvečanje za več kot 20 %, $\downarrow$ = zmanjšanje za več kot 20 %, $\leftrightarrow$ = brez spremembe ali sprememba manj kot 20 %).

To ni izčrpen seznam. Dasabuvir se daje s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Za interakcije z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Preglednica 2: Medsebojna delovanja z drugimi zdravili med uporabo dasabuvirja s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
AMINOSALICILATI						
sulfasalazin Mehanizem: Zavrtje BCRP s paritaprevirjem, ritonavirjem in dasabuvirjem.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ sulfasalazin				Previdnost je potrebna, ko se sulfasalazin daje sočasno z dasabuvirjem + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIARITMIKI						
digoksin enkratni odmerek 0,5 mg Mehanizem: Zavrtje P-gp z dasabuvirjem, paritaprevirjem in ritonavirjem.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ digoksin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Odmerka digoksina sicer ni treba prilagoditi, priporočljivo pa je ustrezno kontrolirati koncentracijo digoksina v serumu.
		↔ 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)	
ANTIBIOTIKI (SISTEMSKA UPORABA)						
sulfametoksazol, trimetoprim 800/160 mg dvakrat na dan Mehanizem: Možno povečanje dasabuvirja zaradi zavrtja CYP2C8 s trimetoprimom	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ sulfametoksazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ trimetoprim	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)	NP	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NP	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NP	
ZDRAVILA PROTI RAKU						
apalutamid enzalutamid mitotan Mehanizem: Indukcija CYP3A4 z apalutamidom, enzalutamidom ali mitotanom.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
imatinib	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ imatinib				Priporočljivo je klinično spremljanje in manjši odmerki imatiniba.
ANTIKOAGULANTI						
varfarin	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-varfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Čeprav ni pričakovati nobenih sprememb v farmakokinetiki varfarina, je priporočljivo skrbno spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (INR) pri vseh antagonistih vitamina K. To je zaradi sprememb delovanja jeter med zdravljenjem z dasabuvirjem + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
Posamezen odmerek 5 mg in drugi antagonisti vitamina K		↔ S-varfarin	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)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
dabigatran eteksilat	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ dabigatran eteksilat				dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir lahko zveča koncentracijo dabigatran eteksilata. Uporabljajte previdno.
ANTIEPILEPTIKI						
		↔ karbamazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Sočasna uporaba je

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORAB LJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
karbamazepin 200 mg enkrat na dan in nato 200 mg dvakrat na dan Mehanizem: Indukcija CYP3A4 s karbamazepinom	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↓ karbamazepin 10, 11-epoksid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	NP	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NP	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NP	
fenobarbital Mehanizem: Indukcija CYP3A4 s fenobarbitalom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano:: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
fenitoin Mehanizem: Indukcija CYP3A4 s fenitoinom.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
s-mefenitoin Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ s-mefenitoin				Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka s-mefenitoina.
ANTIDEPRESIVI						
escitalopram Posamezen odmerek 10 mg	dašabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NP	Prilagoditev odmerka ni potrebna za escitalopram.
		↑ S-dezmetilcitalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NP	
		↔ 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)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
duloksetin Posamezen odmerek 60 mg	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↓ duloksetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NP	Prilagoditev odmerka ni potrebna za duloksetin.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORAB LJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ANTIMIKOTIKI						
ketokonazol 400 mg enkrat na dan Mehanizem: zavrtje CYP3A4/P-gp s ketokonazolom in paritaprevirjem/ritonavirjem/ombitasvirjem.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NP	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir).
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NP	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NP	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NP	
ANTIHIPERLIPEMIKI						
gemfibrozil 600 mg dvakrat na dan Mehanizem: Večja izpostavljenost dasabuvirju je posledica zavrtja CYP2C8 in zvečanje paritaprevirja je morda posledica zavrtja OATP1B1 z gemfibrozilom.	dasabuvir + paritaprevir/ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NP	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NP	
ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA BAKTERIJO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS						
rifampicin Mehanizem: Indukcija CYP3A4/CYP2C8 z rifampicinom.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
PERORALNI ANTIHIPERGLIKEMIKI BIGVANIDI						
metformin Posamezni odmerek 500 mg	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NP	Prilagoditev odmerka metformina ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo
		↔ 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)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORAB LJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV						
amlodipin	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ amlodipin	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NP	Priporočljivo je zmanjšanje odmerka amlodipina za 50 % in kontroliranje bolnikov glede kliničnih učinkov.
Posamezen odmerek 5 mg		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.		↔ 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)	
KONTRACEPTIVI						
etinilestradiol/norgestimat	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ etinilestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Peroralni kontraceptivi, ki vsebujejo etinilestradiol, so kontraindicirani (glejte poglavje 4.3).
0,035/0,25 mg enkrat na dan		Presnovki norgestimata:				
Mehanizem: morda zavrtje UGT s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ norelgestromin	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)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
noretindron (tablete, ki vsebujejo samo progestin)	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ noretindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za noretindron ali kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
0,35 mg enkrat na dan		↔ 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)	
DIURETIKI						
furosemid	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NP	Bolnike kontrolirajte glede kliničnih učinkov; potrebno je lahko do 50 % zmanjšanje
Posamezen odmerek 20 mg		↔ 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)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORAB LJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
Mehanizem: Morda zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	odmerka furosemida. Odmerka kombinacije dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HCV						
sofosbuvir 400 mg enkrat na dan Mehanizem: Zavrtje BCRP in P-gp s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ ritonavir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NP	Prilagoditev odmerka sofosbuvirja ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NP	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ 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)	
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA						
šentjanževka (<i>hypericum perforatum</i>) Mehanizem: Indukcija CYP3A4 s šentjanževko.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI PROTEAZ						
Za splošen komentar o zdravljenju bolnikov s sočasno okužbo z virusom HIV, vključno z diskusijo o različnih protivirusnih zdravljenjih, ki jih je možno uporabiti, glejte poglavje 4.4 (Zdravljenje bolnikov, sočasno okuženih s HIV) in povzetek glavnih značilnosti zdravila za ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir.						
atazanavir 300 mg enkrat na dan (dan ob istem času)	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Priporočeni odmerek atazanavirja je 300 mg, brez ritonavirja, v kombinaciji
		↔ 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)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
Mehanizem: Zvečanje izpostavljenosti paritaprevirju je lahko posledica zavrtja OATP z atazanavirjem.		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atazanavir je treba dati ob istem času kot kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Odmerek ritonavirja v kombinaciji ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zagotavlja farmakokinetično okrepitev atazanavirja. Odmerka kombinacije dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi. Kombinacija atazanavirja in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir zveča koncentracijo bilirubina, zlasti če je ribavirin del sheme za hepatitis C, glejte poglavji 4.4 in 4.8.
atazanavir/ ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ 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)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
300/100 mg enkrat na dan uporabljen zvečer Mehanizem: Večja izpostavljenost paritaprevirju je lahko posledica zavrtja OATP1B1/B3 in CYP3A z atazanavirjem in zavrtja CYP3A z dodatnim odmerkom ritonavirja		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
darunavir	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Priporočeni odmerek darunavirja je 800 mg enkrat na dan, brez
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
800 mg enkrat na dan (dan ob istem času) Mehanizem: ni znan		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	ritonavirja, kadar se ga daje ob istem času kot ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (odmerek ritonavirja v kombinaciji ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zagotavlja farmakokinetično okrepitev darunavirja). To shemo je mogoče uporabiti, če ni obsežne odpornosti proti PI (tj. odsotnost RAM, povezanih z darunavirjem), glejte tudi poglavje 4.4 Darunavir skupaj s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ni priporočljiv pri bolnikih z obsežno odpornostjo proti PI. Odmerka kombinacije dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
darunavir/ ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/	↔ 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)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
600/100 mg dvakrat na dan Mehanizem: ni znan	paritaprevir/ritonavir	↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan (uporabljeno zvečer) Mehanizem: ni znan	dasabuvir + 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 dvakrat na dan ¹ Mehanizem: Zvečanje izpostavljenosti paritaprevirju je lahko posledica zavrtja CYP3A/efluksnih prenašalcev z lopinavirjem in večjimi odmerki ritonavirja.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Kombinacija lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan ali 800/200 mg enkrat na dan je kontraindicirana z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zaradi zvečane izpostavljenosti paritaprevirju (glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila 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)	
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: NENUKLEOZIDNI ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE						
rilpivirin 25 mg enkrat na dan zjutraj, s hrano	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Sočasna uporaba dasabuvirja in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z
		↔ 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)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
Mehanizem: Zavrtje CYP3A z ritonavirjem.		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	rilpivirinom enkrat na dan pride v poštev le pri bolnikih brez znanega podaljšanja intervala QT in brez sočasne uporabe kakšnih drugih zdravil, ki podaljšajo interval QT. Če je takšna kombinacija uporabljena, je treba ponavljati kontrole EKG, glejte poglavje 4.4. Odmerka kombinacije dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
efavirenz/emtricitabin/tenofovirjev dizoproksilfumarat 600/300/200 mg enkrat na dan Mehanizem: Možna indukcija encimov z efavirenzom.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Sočasna uporaba shem na podlagi efavirenza (ki je induktor encimov) in kombinacije paritaprevir/ritonavir + dasabuvir je povzročila zvišanje ALT in zaradi tega zgodnje prenehanje študije.			Sočasna uporaba režimov zdravljenja, ki vključujejo uporabo efavirenza, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
nevirapin etravirin	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALEC PRENOSA VERIGE Z INTEGRAZO						
dolutegravir 50 mg enkrat na dan	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Prilagoditev odmerka dolutegravirja ni potrebna, kadar se sočasno daje s
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
Mehanizem: Morda zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, dasabuvirjem in ombitasvirjem ter zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
raltegravir 400 mg dvakrat na dan Mehanizem: Zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ raltegravir Med sočasno uporabo niso opazili klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti dasabuvirju, paritaprevirju in ombitasvirju (na podlagi primerjave historičnih podatkov).	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za raltegravir ali kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: NUKLEOZIDNI ZAVIRALCI						
abakavir/lamivudin 600/300 mg enkrat na dan	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ abakavir ↓ lamivudin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	0,87 (0,78-0,98) 0,78 (0,72-0,84) 0,94 (0,86-1,03) 0,82 (0,76-0,89) 0,84 (0,69-1,02)	0,94 (0,90-0,99) 0,88 (0,82-0,93) 0,91 (0,86-0,96) 0,91 (0,87-0,95) 0,82 (0,70-0,97)	NP 1,29 (1,05-1,58) 0,95 (0,88-1,02) 0,92 (0,88-0,96) 0,73 (0,63-0,85)	Prilagoditev odmerka abakavirja ali lamivudina ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
emtricitabin/tenofovir 200 mg enkrat na dan/300 mg enkrat na dan	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ emtricitabin ↔ tenofovir ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	1,05 (1,00-1,12) 1,07 (0,93-1,24) 0,85 (0,74-0,98) 0,89 (0,81-0,97) 0,68 (0,42-1,11)	1,07 (1,00-1,14) 1,13 (1,07-1,20) 0,85 (0,75-0,96) 0,99 (0,93-1,05) 0,84 (0,59-1,17)	1,09 (1,01-1,17) 1,24 (1,13-1,36) 0,85 (0,73-0,98) 0,97 (0,90-1,04) 1,06 (0,83-1,35)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za emtricitabin/tenofovir in kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
ZAVIRALEC REDUKTAZE HMG CoA						
rosuvastatin 5 mg enkrat na dan	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rosuvastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir	7,13 (5,11-9,96) 1,07 (0,92-1,24) 0,92 (0,82-1,04)	2,59 (2,09-3,21) 1,08 (0,92-1,26) 0,89 (0,83-0,95)	0,59 (0,51-0,69) 1,15 (1,05-1,25) 0,88 (0,83-0,94)	Največji dnevni odmerek rosuvastatina je

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
Mehanizem: Zavrtje OATP1B s paritaprevirjem in zavrtje BCRP z dasabuvirjem, paritaprevirjem in ritonavirjem.		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	lahko 5 mg (glejte poglavje 4.4). Odmerka kombinacije dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
pravastatin 10 mg enkrat na dan Mehanizem: Zavrtje OATP1B1 s paritaprevirjem.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ pravastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69) 1,00 (0,87-1,14) 0,95 (0,89-1,02) 0,96 (0,69-1,32)	1,82 (1,60-2,08) 0,69 (0,85-1,09) 0,94 (0,89-0,99) 1,13 (0,92-1,38)	NP 1,03 (0,91-1,15) 0,94 (0,89-0,99) 1,39 (1,21-1,59)	Zmanjšajte odmerek pravastatina za 50 %. Odmerka kombinacije dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
fluvastatin Mehanizem: Zavrtje OATP1B/BCRP s paritaprevirjem. Pitavastatin Mehanizem: Zavrtje OATP1B s paritaprevirjem.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Sočasna uporaba s fluvastatinom in pitavastatinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Med zdravljenjem je priporočljivo prehodno opustiti fluvastatin in pitavastatin. Če je med obdobjem zdravljenja potrebno zdravljenje s statinom, je treba preiti na manjši odmerek pravastatina ali rosuvastatina, če je mogoče. Odmerka kombinacije dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
IMUNOSUPRESIVI						
ciklosporin Posamezen odmerek 30 mg enkrat na dan ³ Mehanizem: Vpliv na ciklosporin je posledica zavrtja CYP3A4 z ritonavirjem; zvečanje izpostavljenosti paritaprevirju je morda posledica zavrtja OATP/BCRP/P-gp s ciklosporinom.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ ciklosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Na začetku sočasne uporabe z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dajte eno petino celotnega dnevnega odmerka ciklosporina enkrat na dan z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem. Kontrolirajte koncentracijo ciklosporina in prilagodite odmerek in/ali pogostnost uporabe, kot je potrebno. Odmerka kombinacije dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
		↓ 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)	
everolimus 0,75 mg enkratni odmerek Mehanizem: Učinek na everolimus je posledica CYP3A4 inhibicije z ritonavirjem.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) ⁴	Sočasna uporaba dasabuvirja + kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z everolimusom ni priporočljiva zaradi izrazitega povečanja izpostavljenosti everolimusu, katerega odmerek ne more biti ustrezno prilagojen z jakostmi odmerkov, ki so na voljo.
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
sirolimus	dasabuvir +	↑ sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) ⁶	Sočasna uporaba sirolimusa z

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
0,5 mg enkratni odmerek ⁵	ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	dasabuvirjem + kombinacijo
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Mehanizem: Učinek na sirolimus je posledica CYP3A4 inhibicije z ritonavirjem.		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	priporočljiva, razen kadar koristi prevladajo nad tveganji (glejte poglavje 4.4). Če je sirolimus uporabljen skupaj z dasabuvirjem + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, dajte sirolimus 0,2 mg dvakrat na teden (vsake 3 ali 4 dni na enaka dva dni vsak teden). Koncentracije sirolimusa v krvi je potrebno spremljati vsake 4 do 7 dni, dokler 3 zaporedne najnižje koncentracije ne pokažejo stabilne koncentracije sirolimusa. Odmerek sirolimusa in/ali pogostnost odmerjanja je potrebno ustrezno prilagoditi. 5 dni po zaključenem zdravljenju z dasabuvirjem + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir je potrebno ponovno vzpostaviti odmerek in pogostnost odmerjanja sirolimusa kot pred začetkom jemanja dasabuvirja + kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir,
---	--	-------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
						skupaj z rutinskim spremljanjem koncentracij sirolimusa v krvi.
takrolimus Posamezen odmerek 2 mg ⁷	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Sočasna uporaba takrolimusa z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni
		↔ 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)	

Mehanizem: Vpliv na takrolimus je posledica zavrtja CYP3A4 z ritonavirjem.		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	priporočljiva, razen kadar koristi prevladajo nad tveganji (glejte poglavje 4.4). Če so takrolimus in dasabuvir ter kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uporabljeni skupaj, se takrolimus ne sme dati na isti dan kot je začetek uporabe dasabuvirja in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. En dan po začetku uporabe zdravila Exviera in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir se lahko ponovno uvede takrolimus v zmanjšanem odmerku, ki temelji na koncentracijah takrolimusa v krvi. Priporočljivo odmerjanje takrolimusa je 0,5 mg vsakih 7 dni. Koncentracije takrolimusa v polni krvi je potrebno spremljati na začetku in vseskozi med sočasno uporabo z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, odmerek in/ali pogostnost odmerjanja je potrebno ustrezno prilagoditi. Po zaključku zdravljenja z dasabuvirjem in kombinacijo
---	--	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	---

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
						ombitasvir/paritaprevir/ritonavir je potrebno odmeriti in pogostnost odmerjanja takrolimusa nadzirati s pomočjo ocene koncentracij takrolimusa v krvi.
KELATORJI ŽELEZA						
deferasiroks	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ dasabuvir				Deferasiroks lahko zveča izpostavljenost dasabuvirju in ga je treba uporabljati previdno.
ZDRAVILA, KI SE UPORABLJAJO PRI ZDRAVLJENJU MULTIPLE SKLEROZE						
teriflunomid	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ dasabuvir				Teriflunomid lahko zveča izpostavljenost dasabuvirju in ga je treba uporabljati previdno.
OPIOIDI						
metadon 20-120 mg enkrat na dan ⁸	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za metadon in kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ S-metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvir/ paritaprevir in dasabuvir (na podlagi primerjave med študijami)				
buprenorfin/nalokson 4-24 mg/1-6 mg enkrat na dan ⁸ Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem in zavrtje UGT s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ buprenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za buprenorfin/nalokson in kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ norbuprenorfin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ nalokson	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NP	
		↔ ombitasvir /paritaprevir in dasabuvir (na podlagi primerjave med študijami)				

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
MIŠIČNI RELAKSANTI						
karisoprodol Posamezen odmerek 250 mg Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ karisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NP	Prilagoditev odmerka karisoprodola ni potrebna; povečajte odmerek, če je klinično indicirano.
		↔ 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)	
ciklobenzaprin Posamezni odmerek 5 mg Mehanizem: Možno zmanjšanje zaradi zavrtja CYP1A2 z ritonavirjem.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ ciklobenzaprin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NP	Prilagoditev odmerka ciklobenzaprina ni potrebna; povečajte odmerek, če je klinično indicirano.
		↔ 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)	
NARKOTIČNI ANALGETIKI						
Paracetamol (kot fiksni odmerek kombinacije hidrokodeon/paracetamol) Posamezni odmerek 300 mg	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NP	Prilagoditev odmerka paracetamola ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ 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)	
Hidrokodeon (kot fiksni odmerek kombinacije hidrokodeon/paracetamol) Posamezni odmerek 5 mg Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ hidrokodeon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NP	Razmisliti je treba o 50 % zmanjšanju odmerka hidrokodeona in/ali kliničnem spremljanju pri sočasnem dajanju s kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		Spremembe za dasabuvir in ombitasvir, paritaprevir so enake kot tiste prikazane za paracetamol zgoraj.				
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE						
		↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NP	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
omeprazol 40 mg enkrat na dan Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	Če je klinično indicirano, je treba uporabiti večje odmerke omeprazola. Odmerka kombinacije dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
esomeprazol lansoprazol Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ esomeprazol, lansoprazol				Če je klinično indicirano, bodo morda potrebni večji odmerki esomeprazola/lansoprazola.
SEDATIVI / HIPNOTIKI						
zolpidem Posamezen odmerek 5 mg	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NP	Prilagoditev odmerka ni potrebna za zolpidem.
		↔ 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)	Prilagoditev odmerka ni potrebna za kombinacijo dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
diazepam Posamezen odmerek 2 mg Mehanizem: Indukcija	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NP	Prilagoditev odmerka diazepama ni potrebna; povečajte odmerek, če je
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NP	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
CYP2C19 z ritonavirjem		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	klinično indicirano.
Alprazolam Posamezen odmerek 0,5 mg Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NP	Bolnike je priporočljivo klinično nadzirati. V pošteev pride zmanjšanje odmerka alprazolama glede na klinični odziv. Odmerka kombinacije dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ni treba prilagoditi.
		↔ 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)	
ŠČITNIČNI HORMONI						
levotiroksin Mehanizem: Zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ levotiroksin				Morda bo potrebno klinično nadziranje in sprememba odmerka levotiroksina.

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORAB LJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
1. Lopinavir/ritonavir 800mg/200 mg enkrat na dan (uporabljen zvečer) so uporabili tudi z dasabuvirjem z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem. Vpliv na C_{max} in AUC DAA in lopinavirja je bil podoben, kot ko sta bila lopinavir/ritonavir 400mg/100 mg dvakrat na dan uporabljena skupaj z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 2. V študiji je bil rilpivirin uporabljen tudi s hrano zvečer in 4 ure po večerji z dasabuvirjem + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Vpliv na izpostavljenost rilpivirinu je bil podoben, kot so ga opazili, če je bil rilpivirin uporabljen zjutraj s hrano z dasabuvirjem + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 3. Ciklosporin 100 mg, uporabljen sam, ali 30 mg skupaj z dasabuvirjem + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Za odmere normalizirana razmerja ciklosporina so prikazana za medsebojno delovanje z dasabuvirjem + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 4. C₁₂ = koncentracija merjena 12 ur po uporabi enkratnega odmerka everolimusa. 5. Sirolimus 2 mg je bil uporabljen samostojno, odmerek 0,5 mg pa skupaj z dasabuvirjem + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Za odmere normalizirana razmerja sirolimusa so prikazana za medsebojno delovanje z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 6. C₂₄ = koncentracija merjena 24 ur po uporabi enkratnega odmerka ciklosporina, takrolimusa ali sirolimusa. 7. Takrolimus 2 mg je bil uporabljen sam in 2 mg skupaj z dasabuvirjem + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Za odmere normalizirana razmerja takrolimusa so prikazana za medsebojno delovanje z dasabuvirjem + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. 8. Za metadon, buprenorfin in nalokson so navedeni za odmere normalizirani parametri. Opomba: Uporabljeni odmerki za dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir so bili: paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, ombitasvir 25 mg enkrat na dan in dasabuvir 400 mg dvakrat na dan ali 250 mg dvakrat na dan. Dasabuvir + kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir so uporabljali v večkratnih odmerkih v vseh študijah medsebojnega delovanja zdravil, razen v študijah s karbamazepinom, gemfibrozilom, ketokonazolom in kombinacijo sulfametoksazol/trimetoprim.						

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Če je dasabuvir uporabljen z ribavirinom, je potrebna skrajna previdnost, da bi preprečili nosečnost bolnic in partnerk bolnikov. Pri vseh živalskih vrstah, izpostavljenih ribavirinu, so ugotovili teratogene in/ali embriocidne učinke. Zato je ribavirin pri nosečih ženskah in partnerjih nosečih žensk kontraindiciran. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Bolnice: Ženske v rodni dobi ne smejo dobivati ribavirina, če med zdravljenjem z ribavirinom in še 4 mesece po zdravljenju ne uporabljajo učinkovite oblike kontracepcije.

Bolniki in njihove partnerice: Bolniki oz. njihove partnerice, ki so v rodni dobi, morajo uporabljati učinkovito obliko kontracepcije med zdravljenjem z ribavirinom in še 7 mesecev po njem.

Etinilestradiol je kontraindiciran v kombinaciji z dasabuvirjem (glejte poglavje 4.3). Za dodatne informacije o specifičnih hormonskih kontraceptivih glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Nosečnost

Podatki o uporabi dasabuvirja pri nosečnicah so zelo omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov, kar zadeva toksične vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnosti se je uporabi dasabuvirja med nosečnostjo bolje izogniti.

Če se ribavirin uporablja sočasno z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, je treba upoštevati kontraindikacije za uporabo ribavirina med nosečnostjo (glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin).

Dojenje

Ni znano, ali se dasabuvir in njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Farmakokinetični podatki, ki so na voljo za živali, so pokazali izločanje dasabuvirja in presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Ker ima zdravilo lahko neželene učinke na dojene otroke, se je treba odločiti, ali naj ženska prekine dojenje ali zdravljenje z dasabuvirjem, pri čemer je treba upoštevati pomen zdravljenja za mater. Pri osebah, ki prejemajo ribavirin, je treba upoštevati tudi povzetek glavnih značilnosti ribavirina.

Plodnost

Podatkov o vplivu dasabuvirja na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dasabuvir nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, da je bila med zdravljenjem z dasabuvirjem v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem in ribavirinom opisana utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Pri preiskovancih, ki so prejemali dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom, sta bila najpogostejše opisana neželena učinka (pri več kot 20 % preiskovancev) utrujenost in navzea. Zaradi neželenih učinkov je zdravljenje trajno prekinilo 0,2 % preiskovancev (5/2.044) in 4,8 % (99/2.044) preiskovancem so zaradi neželenih učinkov zmanjšali odmerek ribavirina.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Povzetek o varnosti temelji na kumulativnih podatkih kliničnih preskušanj 2. in 3. faze pri preiskovancih, ki so prejemali dasabuvir in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega. Večina neželenih učinkov, predstavljenih v preglednici 3, je bila v shemah z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 1. stopnje glede na resnost.

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskem sistemu in pogostnosti. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 3: Neželeni učinki ugotovljeni z dasabuvirjem v kombinaciji z ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ali z ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in ribavirinom

Pogostnost	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2.044	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		
Pogosti	anemija	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		
Neznana pogostnost	anafilaktične reakcije	anafilaktične reakcije
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		
Občasni	dehidracija	
<i>Psihiatrične motnje</i>		
Zelo pogosti	nespečnost	
<i>Bolezni prebavil</i>		
Zelo pogosti	navzea, diareja	
Pogosti	bruhanje	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		
Neznana pogostnost	dekompensacija jeter in okvara jeter	dekompensacija jeter in okvara jeter
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		
Zelo pogosti	pruritus	
Pogosti		pruritus
Redki	angioedem	angioedem
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
Zelo pogosti	astenija	
	utrujenost	

*Nabor podatkov obsega vse preiskovance, okužene z genotipom 1, vključene v preskušanja 2. in 3. faze, tudi preiskovance s cirozo. Opomba: Za laboratorijske nepravilnosti glejte preglednico 4.

Opis izbranih neželenih učinkov

V primerjavi s preiskovanci brez ciroze, je bil pri preiskovancih s kompenzirano cirozo povečan delež posredne hiperbilirubinemije ob jemanju z ribavirinom.

Laboratorijske nepravilnosti

Spremembe izbranih laboratorijskih vrednosti so opisane v preglednici 4. Za enostavnejšo predstavitev je tabeliranje vzporedno, vendar se ne sme neposredno primerjati preskušanj, ki so imela različne načrte.

Preglednica 4: Izbrane laboratorijske nepravilnosti, ki so se pojavile med zdravljenjem

Laboratorijski parametri	SAPPHIRE I in II	PEARL II, III in IV	TURQUOISE II (preiskovanci s cirozo)
	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 tednov N = 770 n (%)	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12 tednov N = 509 n (%)	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 ali 24 tednov N = 380 n (%)
ALT			
> 5-20 × ZNM* (3. stopnja)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × ZNM (4. stopnja)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hemoglobin			
< 100-80 g/l (2. stopnja)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80-65 g/l (3. stopnja)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (4. stopnja)	0	0	1/380 (0,3 %)
Celokupni bilirubin			
> 3-10 × ZNM (3. stopnja)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × ZNM (4. stopnja)	1/765 (0,1 %)	0	0
*ZNM: zgornja normalna meja			

Zvišanje ALT v serumu

V kumulativni analizi kliničnih preskušanih dasabuvirja s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom ali brez njega se je po začetku zdravljenja zvišanje ALT v serumu nad 5-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM) pojavilo pri 1 % preiskovancev. Ker je bila incidenca takšnih zvišanj med ženskami, ki so sočasno jemale zdravilo z etinilestradiolom, 26 %, so takšna zdravila med uporabo dasabuvirja in ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja kontraindicirana. Z drugimi vrstami sistemskih estrogenov, ki se pogosto uporabljajo za hormonsko nadomestno zdravljenje (npr. z estradiolom in konjugiranimi estrogeni), niso opazili večje incidence zvišanj ALT. Zvišanja ALT so bila praviloma asimptomatska, so se po navadi pojavila v prvih 4 tednih zdravljenja (povprečni čas 20 dni, razpon od 8 do 57 dni) in so večinoma minila med nadaljevanjem zdravljenja. Dve osebi sta prenehali uporabljati dasabuvir in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir zaradi zvišanja ALT, od teh ena, ki je jemala etinilestradiol. Tri so prekinile zdravljenje z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir za obdobje od enega do sedmih dni, med njimi ena, ki je jemala etinilestradiol. Večina teh zvišanj ALT je bila prehodnih in so jih ocenili kot povezane z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Zvišanja ALT običajno niso bila povezana z zvišanjem bilirubina. Ciroza ni bila dejavnik tveganja za zvišanje ALT (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje bilirubina v serumu

Pri preiskovancih, ki so dobivali dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom, so opazili prehodno zvišanje bilirubina v serumu (pretežno indirektnega), ki je povezano z zavrtjem bilirubinskih prenašalcev OATP1B1/1B3 s paritaprevirjem in s hemolizo zaradi ribavirina. Zvišanje bilirubina se je pojavilo po uvedbi zdravljenja, vrh je doseglo 1. teden študije in je med nadaljevanjem zdravljenja običajno izginilo. Zvišanje bilirubina ni bilo povezano z zvišanjem aminotransferaz. Zvišanje indirektnega bilirubina je bilo manj pogosto med preiskovanci, ki niso dobivali ribavirina.

Prejemniki presajenih jeter

Celotne varnostne značilnosti pri prejemnikih presadka, okuženih s HCV, ki so prejeli dasabuvir in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ter ribavirin (poleg imunosupresivnih zdravil), je bila podobna kot pri preiskovancih, zdravljenih z dasabuvirjem in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ter ribavirinom v kliničnih preskušanjih 3. faze, čeprav so bili nekateri neželeni učinki pogostejši. 10 preiskovancev (29,4 %) je imelo vsaj eno poizhodiščno vrednost hemoglobina pod 10 g/dl. 10 od 34 preiskovancev (29,4 %) so zaradi znižanja hemoglobina prilagodili odmere ribavirina, pri 2,9 % (1/34) pa so uporabo ribavirina začasno prekinili. Prilagoditev odmerka ribavirina ni vplivala na deleže SVR. 5 preiskovancev je potrebovalo eritropoetin; pri vseh te se je zdravljenje z ribavirinom začelo z odmerkom od 1000 do 1200 mg na dan. Noben preiskovanec ni dobil transfuzije krvi.

Bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV

Celotne varnostne značilnosti pri preiskovancih sočasno okuženih s HCV in HIV-1 so bile podobne kot so jih opazili pri preiskovancih, okuženih samo s HCV. Prehodna zvišanja celokupnega bilirubina (v glavnem indirektnega) na > 3-kratno ZNM so se pojavila pri 17 (27,0 %) preiskovancih; 15 teh preiskovancev je prejelo atazanavir. Noben preiskovanec s hiperbilirubinemijo ni imel sočasno zvišanih aminotransferaz.

Preiskovanci, okuženi z genotipom GT1, z ali brez ciroze s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo

Dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ali brez ribavirina je bil ovrednoten pri 68 preiskovancih z okužbo genotipa 1 z ali brez ciroze, ki so imeli hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpoved (glejte poglavje 5.1). Celotni varnostni profil pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic je bil podoben kot pri predhodnih študijah 3. faze pri preiskovancih brez hude okvare ledvic, z izjemo tega, da je večji del preiskovancev potreboval posredovanje zaradi z ribavirinom povezanih zmanjšanj hemoglobina v serumu. Povprečna izhodiščna vrednost hemoglobina je bila 12,1 g/dl in povprečni upad hemoglobina na koncu zdravljenja pri preiskovancih, ki so jemali ribavirin, je bil 1,2 g/dl. Devetintrideset od 50 preiskovancev, ki so prejeli ribavirin, je potrebovalo prekinitve jemanja ribavirina, od teh je 11 preiskovancev bilo zdravljenih tudi z eritropoetinom. Štirje preiskovanci so imeli raven hemoglobina < 8 g/dl. Dva preiskovanca sta prejela transfuzijo krvi. Pri 18 bolnikih, okuženih z GT1b, ki niso prejeli ribavirina, niso opazili neželenih učinkov anemije. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ali brez dasabuvirja je bil ovrednoten tudi brez ribavirina pri 18 bolnikih, okuženih z GT1a in GT4; pri teh preiskovancih niso opazili nobenih neželenih učinkov anemije.

Pediatrična populacija

Varnost dasabuvirja še ni ugotovljena pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let. Podatkov ni na voljo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji dokumentirani enkratni odmerek dasabuvirja, uporabljen pri zdravih prostovoljcih, je bil 2 g. Opazili niso nobenih neželenih učinkov, povezanih z raziskovanim zdravilom, ali klinično pomembnih laboratorijskih nepravilnosti. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika kontrolirati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in nemudoma je treba uvesti ustrezno simptomatsko

zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila z direktnim delovanjem na viruse; oznaka ATC: J05AP09

Mehanizem delovanja

Dasabuvir je nenukleoziden zaviralec od RNA-odvisne RNA-polimeraze HCV, kodirane z genom NS5B, ki je nujna za replikacijo virusnega genoma.

Sočasna uporaba dasabuvirja s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir združuje tri direktno delujoča protivirusna zdravila z različnimi mehanizmi delovanja. Profili odpornosti se med njimi ne prekrivajo in takšno zdravljenje je usmerjeno proti HCV na več stopnjah virusnega življenjskega ciklusa. Za njegove farmakološke lastnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Aktivnost v celični kulturi in biokemičnih študijah

V preizkusih z replikonsko celično kulturo HCV je bila EC_{50} dasabuvirja proti sevu genotipa 1a-H77 7,7 nM in proti sevu genotipa 1b-Con1 1,8 nM. V prisotnosti 40 % človeške plazme je replikonska aktivnost dasabuvirja oslabela za 12- do 13-krat. Povprečna EC_{50} dasabuvirja proti replikonu, ki so vsebovali NS5B iz skupine izolatov še nezdravljenih in z genotipom 1a in 1b, je bila v preizkusu replikonske celične kulture HCV 0,77 nM (razpon od 0,4 do 2,1 nM, $n = 11$) za 1a in 0,46 nM (razpon od 0,2 do 2 nM, $n = 10$) za 1b. V biokemičnih preizkusih je dasabuvir zavrl skupino polimeraz genotipa 1a in 1b s povprečno IC_{50} 4,2 nM (razpon od 2,2 do 10,7 nM, $n = 7$).

Presnovek dasabuvirja M1 je imel v preskusih z replikonsko celično kulturo HCV vrednosti EC_{50} proti sevu genotipa 1a-H77 39 nM in sevu genotipa 1b-Con1 8 nM; aktivnost presnovka M1 je bila v prisotnosti 40 % človeške plazme 3- do 4-krat zmanjšana. Dasabuvir je v biokemičnih preizkusih zmanjšal aktivnost proti NS5b polimerazam HCV genotipov 2a, 2b, 3a in 4a (vrednosti IC_{50} vrednosti od 900 nM do $> 20 \mu M$).

Odpornost

V celični kulturi

Odpornost proti dasabuvirju, povezana z variantami NS5B, selekcioniranih v celičnih kulturah ali identificiranih v kliničnih preskušanjih faze 2b in 3, so fenotipsko opredelili v ustreznih replikonih genotipa 1a ali 1b.

Pri genotipu 1a so substitucije C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R in Y561H v genu NS5B HCV zmanjšale občutljivost za dasabuvir. V replikonu genotipa 1a so substitucije M414T, S556G ali Y561H zmanjšale aktivnost dasabuvirja za 21- do 32-krat, substitucije A553T, G554S ali S556R za 152- do 261-krat in substituciji C316Y in Y448H za 1472- in 975-krat. G558R in D559G/N so opažali kot med zdravljenjem nastali substituciji, toda aktivnosti dasabuvirja proti tema variantama zaradi slabe replikacijske sposobnosti niso ocenili. Pri genotipu 1b so substitucije C316N, C316Y, M414T, Y448H in S556G v NS5B HCV zmanjšale občutljivost za dasabuvir. Aktivnost dasabuvirja se je s substitucijo C316N v replikonu genotipa 1b zmanjšala za 5-krat, s S556G za 11-krat, z M414T ali Y448H za 46-krat in s C316Y za 1569-krat. Dasabuvir je ohranil polno aktivnost proti replikonu, ki so imeli substitucije S282T na nukleozidnem vezavnem mestu, M423T na spodnjem palčevem mestu oziroma P495A/S, P496S ali V499A na zgornjem palčevem mestu.

Vpliv izhodiščnih substitucij/polimorfizmov HCV na odziv na zdravljenje

Opravljen je bila kumulativna analiza preiskovancev, okuženih s HCV genotipa 1, ki so bili v kliničnih preskušanjih faze 2b in 3 zdravljeni z dasabuvirjem, ombitasvirjem in paritaprevirjem, z ribavirinom ali brez njega, za preučitev povezanosti izhodiščnih substitucij/polimorfizmov NS3/4A, NS5A oziroma NS5B na izid zdravljenja pri teh priporočenih shemah.

V več kot 500 izhodiščnih vzorcih genotipa 1a v tej analizi sta bili najpogosteje opaženi z odpornostjo povezani varianti M28V (7,4 %) v genu NS5A in S556G (2,9 %) v genu NS5B. Q80K je sicer zelo razširjen polimorfizem NS3 (41,2 % vzorcev), vendar povzroča minimalno odpornost proti paritaprevirju. Z odpornostjo povezane variante na aminokislinskih mestih R155 in D168 v NS3 so izhodiščno opažali redko (manj kot 1 %). V več kot 200 izhodiščnih vzorcih genotipa 1b v tej analizi sta bili najpogosteje opaženi z odpornostjo povezani varianti Y93H (7,5 %) v NS5A in C316N (17,0 %) v NS5B. Glede na majhen delež neuspešnega zdravljenja, zabeležen ob uporabi priporočenih shem zdravljenja pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1a in 1b, prisotnost izhodiščnih variant le malo vpliva na verjetnost za doseganje trajnega virusnega odziva (SVR).

V kliničnih študijah

Virusna neodzivnost (primarni recidiv po zdravljenju) se je v kliničnih preskušanjih faze 2b in 3 pojavila pri skupno 74 od 2.510 preiskovancev (3 %), okuženih s HCV genotipa 1 in zdravljenih s shemami, ki so vsebovale dasabuvir, ombitasvir in paritaprevir z ribavirinom ali brez njega (v obdobju 8, 12 ali 24 tednov). Med zdravljenjem nastale variante in njihova prevalenca v teh populacijah z virusno neodzivnostjo so prikazane v preglednici 5. Pri 67 preiskovancih, okuženih z genotipom 1a, so variante NS3 opažali pri 50 preiskovancih, variante NS5A pri 46 preiskovancih, variante NS5B pri 37 preiskovancih; med zdravljenjem nastale variante so ugotovili pri vseh 3 tarčnih genih zdravil pri 30 preiskovancih. Pri 7 preiskovancih, okuženih z genotipom 1b, so med zdravljenjem nastale variante NS3 ugotovili pri 4 preiskovancih, variante NS5A pri 2 preiskovancih ter NS3 in NS5A pri 1 preiskovancu. Noben preiskovanec, okužen z genotipom 1b, ni imel med zdravljenjem nastalih variant pri vseh 3 tarčnih genih zdravil.

Preglednica 5: Med zdravljenjem nastale aminokislinske substitucije v kumulativni analizi shem z dasabuvirjem in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (z RBV ali brez njega) v kliničnih preskušanih faze 2b in 3 (N = 2510)

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

- a. Opažene pri vsaj 2 preiskovancih iste podvrste.
b. N = 66 za tarčni gen NS5B.
c. Substitucije so opažali v kombinaciji z drugimi nastalimi substitucijami na mestih R155 in D168 NS3.
d. Opaženo v kombinaciji pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1b.
e. Opaženo v kombinaciji pri 6 % (4/67) preiskovancev.

Opomba: Naslednje variante so bile selekcionirane v celični kulturi, vendar niso nastale med zdravljenjem: varianta gena NS3A156T v genotipu 1a ter R155Q in D168H v genotipu 1b; varianta gena NS5A Y93C/H v genotipu 1a in L31F/V ali Y93H v kombinaciji z L28M, L31F/V ali P58S v genotipu 1b; in Y448H NS5B v genotipu 1a in M414T in Y448H v genotipu 1b.

Trajnost z odpornostjo povezanih substitucij

Trajnost aminokislinskih substitucij v NS3, NS5A oziroma NS5B, povezanih z odpornostjo proti paritaprevirju, ombitasvirju oziroma dasabuvirju, so ocenili pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1a, v preskušanih faze 2b. Med zdravljenjem z dasabuvirjem nastale variante M414T, G554S, S556G, G558R ali D559G/N v genu NS5B so ugotovili pri 34 preiskovancih. Med zdravljenjem z ombitasvirjem nastale variante M28T, M28V ali Q30R v genu NS5A so ugotovili pri 32 preiskovancih. Med zdravljenjem s paritaprevirjem nastale variante V36A/M, R155K ali D168V v genu NS3 so ugotovili pri 47 preiskovancih.

Varianti V36A/M in R155K gena NS3 in varianti M414T in S556G gena NS5B so ostale zaznavne 48. teden po zdravljenju, medtem ko variante D168V gena NS3 in vseh drugih variant gena NS5B 48. teden po zdravljenju niso ugotovili. Vse med zdravljenjem nastale variante gena NS5A so ostale zaznavne 48. teden po zdravljenju. Zaradi visokih deležev SVR pri genotipu 1b trendov trajnosti med zdravljenjem nastalih variant pri tem genotipu ni bilo mogoče ugotoviti.

Nezaznava virusa, ki je nosilec z odpornostjo povezane substitucije, ne pomeni, da odporni virus ni več prisoten v klinično pomembni koncentraciji. Dolgoročni klinični vpliv pojava oziroma vztrajanja virusov s substitucijami, povezanimi z odpornostjo proti dasabuvirju in kombinaciji ombitasvir/paritaprevir/ritonavir na zdravljenje v prihodnje ni znan.

Navzkrižna odpornost

Po skupini je mogoče navzkrižno odpornost pričakovati med zaviralci NS5A, zaviralci proteaz NS3/4A in nenukleozidnimi zaviralci NS5B. Vpliv predhodnega zdravljenja z dasabuvirjem, ombitasvirjem ali paritaprevirjem na učinkovitost drugih zaviralcev NS5A, zaviralcev proteaz NS3/4A ali zaviralcev NS5B ni raziskan.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost dasabuvirja v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem (z ribavirinom ali brez njega) so preučili v osmih kliničnih preskušanjih 3. faze (vključno z dyema preskušanjema izključno pri bolnikih s kompenzirano cirozo (Child-Pugh A)) pri več kot 2.360 preiskovancih s kronično okužbo s hepatitisom C genotipa 1, kot povzema preglednica 6.

Preglednica 6: Globalna multicentrična preskušanja 3. faze z dasabuvirjem in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, z ribavirinom (RBV) ali brez njega.

Preskušanje	Število zdravljenih preiskovancev	Genotip (GT) HCV	Povzetek načrta študije
Še nezdravljeni, brez ciroze			
SAPPHIRE I	631	GT1	Skupina A: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Skupina B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Skupina A: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Skupina B: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Skupina A: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Skupina B: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
GARNET (odprta)	166	GT1b	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (8 tednov)
Že zdravljeni s peginteferonom+ribavirinom, brez ciroze			
SAPPHIRE II	394	GT1	Skupina A: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Skupina B: Placebo
PEARL II (odprta)	179	GT1b	Skupina A: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Skupina B: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Še nezdravljeni in že zdravljeni s peginteferonom+ribavirinom, s kompenzirano cirozo			
TURQUOISE II (odprta)	380	GT1	Skupina A: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 tednov) Skupina B: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 tednov)
TURQUOISE III (odprta)	60	GT1b	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 tednov)

V vseh osmih preskušanjih je bil odmerek dasabuvirja 250 mg dvakrat na dan in odmerek kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25/150/100 mg enkrat na dan. Preiskovanci, ki so dobivali ribavirin,

so dobivali odmerke 1000 mg ribavirina na dan, če so tehtali manj kot 75 kg, oziroma odmerke 1200 mg na dan, če so tehtali 75 kg ali več.

Trajna virusna neodzivnost (SVR – *sustained virologic response*) je bila v študijah 3. faze primarni opazovani dogodek za določitev deleža ozdravitve HCV. Opredeljen je bil kot nemogoča kvantifikacija ali nezaznavnost HCV RNA 12 tednov po koncu zdravljenja (SVR12). Trajanje zdravljenja je bilo v vsakem preskušanju fiksno in ga niso prilagajali koncentraciji HCV RNA pri preiskovancih (algoritem brez upoštevanja odziva). Koncentracijo HCV RNA v plazmi so v kliničnih preskušanjih merili s testom COBAS TaqMan HCV test (verzija 2.0), ki je namenjen za uporabo s sistemom High Pure System (razen pri GARNET študiji, kjer so uporabili COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV test v2.0). Preizkus s sistemom High Pure System je imel spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ) 25 i.e./ml in preizkus z AmpliPrep 15 i.e./ml.

Klinična preskušanja pri še nezdravljenih odraslih

SAPPHIRE-I – genotip 1, še nezdravljeni, brez ciroze

Oblika: randomizirano, globalno, multicentrično, dvojno slepo, nadzorovano s placebom
Zdravljenje: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom, odmerjenim glede na telesno maso, 12 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N = 631) so bili mediano stari 52 let (razpon: od 18 do 70); 54,5 % je bilo moških; 5,4 % je bilo črncev; 15,2 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 79,1 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 15,4 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 8,7 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3); 67,7 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1a; 32,3 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1b.

Preglednica 7: SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1, v preskušanju SAPPHIRE-I

Izid zdravljenja	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z RBV 12 tednov		
	n/N	%	95 % IZ
Celotni SVR12	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV genotip 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV genotip 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
Izid pri preiskovancih brez SVR12			
VN med zdravljenjem ^a	1/473	0,2	
Recidiv	7/463	1,5	
Drugo ^b	9/473	1,9	

a. Potrjen HCV ≥ 25 i.e./ml po HCV RNA < 25 i.e./ml med zdravljenjem, potrjeno zvečanje HCV RNA za 1 $\log_{10}$ i.e./ml od najnižje točke, ali HCV RNA stalno ≥ 25 i.e./ml ob vsaj 6 tednih zdravljenja.

b. "Drugo" vključuje zgodnjo ukinitve zdravljenja, ki ni posledica virusne neodzivnosti in manjkajoče vrednosti HCV RNA znotraj okna SVR12.

Virusna neodzivnost med zdravljenjem se ni pojavila pri nobenem preiskovancu, okuženem s HCV genotipa 1b, recidiv pa se je pojavil pri enem takšnem preiskovancu.

PEARL-III – genotip 1b, še nezdravljeni, brez ciroze

Oblika: randomizirano, globalno, multicentrično, dvojno slepo, s kontrolirano shemo
Zdravljenje: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir brez ribavirina ali z ribavirinom, odmerjenim glede na telesno maso, 12 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N = 419) so bili mediano stari 50 let (razpon: od 19 do 70); 45,8 % je bilo moških; 4,8 % je bilo črncev; 9,3 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 73,3 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 20,3 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 10,0 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3).

Preglednica 8: SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1b, v preskušanju PEARL III

Izid zdravljenja	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 tednov					
	Z RBV			Brez RBV		
	n/N	%	95 % IZ	n/N	%	95 % IZ
Celotni SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Izid pri preiskovancih brez SVR12						
VN med zdravljenjem	1/210	0,5		0/209	0	
Recidiv	0/210	0		0/209	0	
Drugo	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – genotip 1a, še nezdravljeni, brez ciroze

Oblika: randomizirano, globalno, multicentrično, dvojno slepo, s kontrolirano shemo
Zdravljenje: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir brez ribavirina ali z ribavirinom, odmerjenim glede na telesno maso, 12 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N = 305) so bili mediano stari 54 let (razpon: od 19 do 70); 65,2 % je bilo moških; 11,8 % je bilo črncev; 20,7 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 86,6 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 18,4 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 17,7 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3).

Preglednica 9: SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1a, v preskušanju PEARL IV

Izid zdravljenja	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 tednov					
	Z RBV			Brez RBV		
	n/N	%	95 % IZ	n/N	%	95 % IZ
Celotni SVR12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Izid pri preiskovancih brez SVR12						
VN med zdravljenjem	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidiv	1/98	1,0		10/194	5,2	
Drugo	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – genotip 1b, še nezdravljeni, brez ciroze

Oblika: odprto, z eno samo skupino, globalno, multicentrično
Zdravljenje: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 8 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N=166) so bili mediano stari 53 let (razpon: od 22 do 82); 56,6 % je bilo žensk; 3,0 % je bilo Azijcev; 0,6 % je bilo črncev; 7,2 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 6.000.000 i.e./ml; 9 % jih je imelo napredujočo fibrozo (F3) in 98,2 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1b (en preiskovanec je imel okužbo genotipa 1a, eden genotipa 1d in eden genotipa 6).

Preglednica 10: SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1b, brez ciroze

	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 8 tednov n/N (%)
SVR ₁₂	160/163 (98,2)
95 % IZ ^a	96,1, 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. Izračunano z uporabo normalnega približka za binomsko porazdelitev

b. En bolnik je prenehal z zdravljenjem zaradi nekompliance

c. Ponovitev pri 2/15 bolnikov (potrjena HCV RNA ≥ 15 i.e./mL po zdravljenju pred ali med SVR12 oknom med preiskovanci s HCV RNA < 15 i.e./mL pri zadnjem merjenju z najmanj 51 dnevi zdravljenja).

Klinična preskušanja pri odraslih, ki so že bili zdravljeni s peginterferonom+ribavirinom

SAPPHIRE-II – genotip 1, že zdravljeni s pegIFN + RBV, brez ciroze

Oblika: randomizirano, globalno, multicentrično, dvojno slepo, nadzorovano s placebom
Zdravljenje: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom, odmerjenim glede na telesno maso, 12 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N = 394) so bili mediano stari 54 let (razpon: od 19 do 71); 49,0 % jih predhodno ni imelo odziva na pegIFN/RBV; 21,8 % jih je predhodno imelo delen odziv na pegIFN/RBV in 29,2 % jih je predhodno imelo recidiv ob pegIFN/RBV; 57,6 % je bilo moških; 8,1 % je bilo črncev; 20,6 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 87,1 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./mL; 17,8 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 14,5 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3); 58,4 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1a; 41,4 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1b.

Preglednica 11: SVR12 pri preiskovancih, ki so bili že zdravljeni s peginterferonom+ribavirinom, okuženih z genotipom 1, v preskušanju SAPPHIRE-II

	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z RBV 12 tednov		
Izid zdravljenja	n/N	%	95 % IZ
Celotni SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
HCV genotip 1a	166/173	96,0	93,0, 98,9
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Predhodno delen odziv na pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
HCV genotip 1b	119/123	96,7	93,6, 99,9
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Predhodno delen odziv na pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
Izid pri preiskovancih brez SVR12			
VN med zdravljenjem	0/297	0	
Recidiv	7/293	2,4	
Drugo	4/297	1,3	

Nobeden izmed preiskovancev z okužbo s HCV genotipa 1b ni doživel virusne neodzivnosti med zdravljenjem in 2 preiskovanca z okužbo s HCV genotipa 1b sta doživela ponovitev bolezni.

PEARL-II – genotip 1b, že zdravljeni s pegIFN + RBV, brez ciroze

Oblika: randomizirano, globalno, multicentrično, odprto, s kontrolirano shemo
Zdravljenje: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir brez ribavirina ali z ribavirinom, odmerjenim glede na telesno maso, 12 tednov.

Zdravljeni preiskovanci (N = 179) so bili mediano stari 57 let (razpon: od 26 do 70); 35,2 % jih predhodno ni imelo odziva na pegIFN/RBV; 28,5 % jih je predhodno imelo delen odziv na pegIFN/RBV in 36,3 % jih je predhodno imelo recidiv ob pegIFN/RBV; 54,2 % je bilo moških; 3,9 % je bilo črncev; 12,8 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 87,7 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 17,9 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 14,0 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3).

Preglednica 12: SVR12 pri preiskovancih, ki so bili že zdravljeni s peginterferonom+ribavirinom, okuženih z genotipom 1b, v preskušanju PEARL II

Izid zdravljenja	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 tednov					
	Z RBV			Brez RBV		
	n/N	%	95 % IZ	n/N	%	95 % IZ
Celotni SVR12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Predhodno delen odziv na pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Izid pri preiskovancih brez SVR12						
VN med zdravljenjem	0/88	0		0/91	0	
Recidiv	0/88	0		0/91	0	
Drugo	2/88	2,3		0/91	0	

Klinično preskušanje pri preiskovancih s kompenzirano cirozo

TURQUOISE-II – še nezdravljeni ali že zdravljeni s pegIFN + RBV, s kompenzirano cirozo

Oblika: randomizirano, globalno, multicentrično, odprto
Zdravljenje: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom, odmerjenim glede na telesno maso, 12 ali 24 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N = 380) so bili mediano stari 58 let (razpon: od 21 do 71); 42,1 % jih še ni bilo zdravljenih; 36,1 % jih predhodno ni imelo odziva na pegIFN/RBV; 8,2 % jih je predhodno imelo delen odziv na pegIFN/RBV in 13,7 % jih je predhodno imelo recidiv ob pegIFN/RBV; 70,3 % je bilo moških; 3,2 % je bilo črncev; 14,7 % jih je imelo število trombocitov manj kot $90 \times 10^9/l$; 49,7 % jih je imelo albumin manj kot 40 g/l; 86,1 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 24,7 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 68,7 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1a, 31,3 % pa okužbo s HCV genotipa 1b.

Preglednica 13: SVR12 pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1, ki so imeli kompenzirano cirozo in še niso bili zdravljeni ali so bili predhodno zdravljeni s pegIFN/RBV.

Izid zdravljenja	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z RBV					
	12 tednov			24 tednov		
	n/N	%	IZ ^a	n/N	%	IZ ^a
Celotni SVR12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
HCV genotip 1a	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Še nezdravljeni	59/64	92,2		53/56	94,6	
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Predhodno delno odzivni na pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV genotip 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Še nezdravljeni	22/22	100		18/18	100	
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Predhodno delno odzivni na pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Izid pri preiskovancih brez SVR12						
VN med zdravljenjem	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidiv	12/203	5,9		1/164	0,6	
Drugo	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. Za primarne opazovane dogodke učinkovitosti (celotni delež SVR12) so uporabljeni 97,5 % intervali zaupanja; za dodatne opazovane dogodke učinkovitosti (deleži SVR12 pri preiskovancih, okuženih s HCV genotipov 1a in 1b) so uporabljeni 95 % intervali zaupanja.

Deleži recidivov pri preiskovancih z GT1a in cirozo so predstavljeni v preglednici 14 glede na izhodiščne laboratorijske vrednosti.

Preglednica 14: TURQUOISE-II: Deleži recidivov glede na izhodiščne laboratorijske vrednosti po 12 in 24 tednih zdravljenja pri preiskovancih s kompenzirano cirozo, okuženih z genotipom 1a

	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z RBV 12-tedenska skupina	dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z RBV 24-tedenska skupina
Število odzivnih na koncu zdravljenja	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombociti ≥ 90 x 10 ⁹ /l IN albumin ≥ 35 g/l pred zdravljenjem		
Da (za vse tri zgoraj našete parametre)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Ne (za kateri koli zgoraj našeti parameter)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP = alfa-fetoprotein v serumu		

Pri preiskovancih, ki so imeli izhodiščno ugodne vse tri laboratorijske vrednosti (AFP < 20 ng/ml, trombocite $\geq 90 \times 10^9/l$ in albumin ≥ 35 g/l), so bili deleži recidiva podobni pri tistih, ki so bili zdravljeni 12 tednov, in pri tistih, ki so bili zdravljeni 24 tednov.

TURQUOISE-III – še nezdravljeni ali že zdravljeni s pegIFN + RBV, s kompenzirano cirozo

Oblika: globalno, multicentrično, odprto

Zdravljenje: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir brez ribavirina, 12 tednov

60 bolnikov je bilo randomiziranih in zdravljenih in 60/60 (100 %) jih je doseglo SRV12. Glavne značilnosti so prikazane spodaj.

Preglednica 15: Glavne demografske značilnosti v TURQUOISE-III

Značilnosti	N = 60
Starost, mediana leta (razpon)	60.5 (26-78)
Moški spol, n (%)	37 (61)
Predhodno zdravljenje za HCV:	
nezdravljeni, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Izhodiščni albumin, median g/L	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Izhodiščno število trombocitov, mediana ($\times 10^9/L$)	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Kumulativne analize kliničnih preskušanj

Trajnost odziva

Skupno je imelo v kliničnih preskušanjih 2. in 3. faze rezultate HCV RNA za SVR12 in za SVR24 660 preiskovancev. Pri teh preiskovancih je bila pozitivna napovedna vrednost SVR12 za SVR24 99,8 %.

Kumulativna analiza učinkovitosti

V kliničnih preskušanjih 3. faze je 1075 preiskovancev (vključno z 181 s kompenzirano cirozo) prejelo priporočeno shemo (glejte poglavje 4.2). Preglednica 16 prikazuje deleže SVR za te preiskovance.

Od preiskovancev, ki so prejeli priporočeno shemo, jih je SVR skupno doseglo 97 % (med temi je 181 preiskovancev s kompenzirano cirozo doseglo 97 % SVR), medtem ko se je pri 0,5 % pojavil virusni preboj, pri 1,2 % pa recidiv po zdravljenju.

Preglednica 16: Deleži SVR12 glede na priporočene sheme zdravljenja in po populacijah bolnikov

Trajanje zdravljenja	HCV Genotip 1b dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		HCV Genotip 1a dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Z RBV	
	Brez ciroze	S kompenzirano cirozo	Brez ciroze	S kompenzirano cirozo
	12 tednov	12 tednov	12 tednov	12 ali 24 tednov
Še nezdravljeni	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Zdravljeni s pegIFN/RBV zdravljeni	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Predhoden recidiv	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Predhoden delni odziv	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Predhodno brez odziva	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Drugi neuspehi s pegIFN/RBV	0	100 % (18/18) ⁺	0	0
SKUPAJ	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+Druge vrste neuspehov s pegIFN/RBV vključuje slabše dokumentirane neodzive, recidive/preboje ali druge neuspehe s pegIFN.

Vpliv prilagoditve odmerka ribavirina na verjetnost SVR

V kliničnih preskušanjih 3. faze 91,5 % preiskovancev med zdravljenjem ni potrebovalo prilagoditve odmerka ribavirina. Med 8,5 % preiskovancev, ki so jim med zdravljenjem prilagodili odmerek ribavirina, je bil delež SVR (98,5 %) primerljiv tistemu med preiskovanci, ki so začetni odmerek ribavirina ohranili ves čas zdravljenja.

TURQUOISE-I – še nezdravljeni ali že zdravljeni s pegIFN + RBV, s sočasno HCV GT1 ali GT4/HIV-1 okužbo, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo

Oblika: randomizirano, globalno multicentrično, odprto

Zdravljenje: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ali brez dasabuvirja, z ali brez ribavirina, odmerjenega glede na telesno maso, 12 ali 24 tednov

Za priporočila o odmerjanju pri bolnikih, sookuženih s HCV/HIV-1, glejte poglavje 4.2. Preiskovanci so prejeli stabilno shemo antiretrovirusne terapije (ART) za HIV1, ki je vključevala z ritonavirjem okrepljeni atazanavir ali raltegravir, dolutegravir (samo del 2) ali darunavir (samo del 1b in del 2 GT4) uporabljen z osnovno shemo tenofovirja ter emtricitabina ali lamivudina. Prvi del študije je bila pilotna faza 2, sestavljena iz 2 delov; dela 1a (63 preiskovancev) in dela 1b (22 preiskovancev). Drugi del študije je bila faza 3, sestavljena iz 233 preiskovancev.

V delu 1a so vsi preiskovanci prejeli dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom 12 ali 24 tednov. Mediana starost zdravljenih preiskovancev (N = 63) je bila 51 let (razpon: od 31 do 69); 24 % je bilo črncev, 19 % jih je imelo kompenzirano cirozo, 67 % jih še ni bilo zdravljenih, 33 % jih je doživelo neuspeh predhodnega zdravljenja pegIFN/RBV, 89 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1a.

V delu 1b so vsi preiskovanci prejeli dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom 12 tednov. Mediana starosti zdravljenih preiskovancev (N = 22) je bila 54 let (razpon: od 34 do 68); 41 % je bilo črncev; 14 % jih je imelo kompenzirano cirozo; 86 % jih še ni bilo zdravljenih; 14 % jih je doživelo neuspeh predhodnega zdravljenja s pegIFN/RBV; 68 % jih je imelo okužbo HCV genotipa 1a.

V delu 2 so preiskovanci s HCV GT1 prejeli dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ali brez ribavirina 12 ali 24 tednov. Preiskovanci s HCV GT4 so prejeli ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom 12 ali 24 tednov. Mediana starosti zdravljenih preiskovalcev (N= 233) je bila 49 let (razpon: od 26 do 69); 10 % je bilo črncev, 12 % jih je imelo kompenzirano cirozo; 66 % jih še ni bilo zdravljenih; 32 % jih je doživelo neuspeh predhodnega zdravljenja s pegIFN/RBV, 2 % jih je doživelo neuspeh predhodnega zdravljenja s sofosbuvirjem.

Preglednica 17 prikazuje analizo primarne učinkovitosti SVR12 pri preiskovancih, sočasno okuženih s HCV GT1/HIV-1, ki so prejeli priporočen režim zdravljenja v delu 2 študije TURQUOISE-I.

Preglednica 17: Primarna SVR12 ocena za del 2, preiskovanci, sočasno okuženi s HCV GT1/HIV-1, v študiji TURQUOISE-I

dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ali brez ribavirina, 12 ali 24 tednov N = 200 ^a	
Opazovani dogodek	
SVR12, n/N (%) [95 % CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Izid pri preiskovancih, ki niso dosegli SVR12	
Virusna neodzivnost med zdravljenjem	1
Recidiv po zdravljenju	1
Drugo ^b	4

a. Vključuje vse preiskovance s HCV GT1 v delu 2 in izključuje preiskovance iz skupine G, ki niso prejeli priporočenega režima zdravljenja.

b. Vključuje preiskovance, ki so prenehali z zdravljenjem zaradi neželenih učinkov, ki so jih prenehali spremljati v zvezi z neželenimi učinki ali pa so sami odstopili, in preiskovance, ki so se ponovno okužili.

Analize učinkovitosti izvedene na drugih delih študije, so pokazale podobno visoke deleže SVR12. V delu 1a je bil SVR12 dosežen pri 29/32 (93,5 %) preiskovancih v 12-tedenski skupini (95 % CI: 79,3 % - 98,2 %) in pri 29/32 (90,6 %) preiskovancih v 24-tedenski skupini (95 % CI: 75,8 % - 96,8 %). Bil je 1 primer recidiva v 12-tedenski skupini in 1 primer virusne neodzivnosti na zdravljenje v 24-tedenski skupini. V delu 1b je bil SVR12 dosežen pri 22/22 (100 %) preiskovancih (95 % CI: 85,1 %, 100 %). V delu 2 je bil SVR12 dosežen pri 27/28 (96,4 %) preiskovancih s sočasno okužbo HCV GT4/HIV-1 (95 % CI: 82,3 %, 99,4 %) brez primerov virusne neodzivnosti na zdravljenje.

Deleži SVR12 pri preiskovancih, sočasno okuženih s HCV/HIV-1, so se skladali z deleži SVR12, ugotovljenimi v preskušanjih 3. faze pri preiskovancih, okuženih samo s HCV.

CORAL-1: še nezdravljeni ali že zdravljeni s pegIFN + RBV, okuženi z GT1 ali GT4, vsaj 3 mesece po presaditvi jeter ali 12 mesecev po presaditvi ledvic

Oblika: randomizirano, globalno, multicentrično, odprto
Zdravljenje: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 ali 24 tednov z ali brez ribavirina (odmerek je določil raziskovalec) za okužbo z GT1 in GT4

Preiskovanci s presajenimi jetri, brez ciroze in z okužbo GT1, so prejeli dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12-24 tednov, z ali brez RBV. Preiskovanci s presajenimi jetri z cirozo so prejeli dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z RBV (GT1a 24 tednov [n=4], GT1b 12 tednov [n=2]). Preiskovanci s presajenimi ledvicami in brez ciroze so zdravilo prejeli 12 tednov (z RBV za GT1a [n=9], brez RBV za GT1b [n=3]). Preiskovanci s presajenimi jetri in GT4 okužbo so prejeli ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z RBV (brez ciroze 12 tednov [n=2] in s cirozo 24 tednov [n=1]). Odmerek ribavirina je bil prilagojen individualno po raziskovalčevi presoji; večina bolnikov je kot začetni odmerek prejela od 600 do 800 mg in večina preiskovancev je tudi na koncu zdravljenja prejela od 600 do 800 mg na dan.

Zdravljenih je bilo 129 preiskovancev, 84 z GT1a, 41 z GT1b, 1 z drugim GT1 in 3 z GT4 okužbo. Celokupno jih je 61 % imelo fibrozo stopnje F0-F1, 26 % F2, 9 % F3 in 4 % F4. 61 % jih je bilo pred presaditvijo že zdravljenih za HCV. Kot imunosupresivno terapijo je večina preiskovancev prejela takrolimus (81 %), ostali pa ciklosporin.

Izmed vseh GT1 preiskovancev, ki so prestali presaditev jeter, jih je 111/114 (97,4 %) doseglo SVR12; z 2 primeroma ponovitve bolezni po zdravljenju in 1 primerom preboja med zdravljenjem. Izmed vseh GT1 preiskovancev, ki so prestali presaditev ledvic, jih je 9/12 (75 %) doseglo SVR12; vendar pa ni bilo virusne neodzivnosti. Vsi 3 (100 %) preiskovanci z okužbo GT4, ki so prestali presaditev jeter, so dosegli SVR12.

Klinična preskušanja pri bolnikih, ki so prejeli kronično opioidno nadomestno zdravljenje

V multicentrični, odprti študiji 2. faze z eno samo skupino je 38 še nezdravljenih bolnikov oz. bolnikov, že zdravljenih s pegIFN/RBV, brez ciroze in okuženih z genotipom 1, ki so dobivali stabilne odmerke metadona (N = 19) ali buprenorfina, z naloksonom ali brez njega, (N = 19) 12 tednov prejelo dasabuvir v kombinaciji z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem in ribavirinom. Mediana starost zdravljenih preiskovancev je bila 51 let (razpon: od 26 do 64); 65,8 % je bilo moških in 5,3 % je bilo črncev. Večina (86,6 %) jih je imela izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i.e./ml in večina (84,2 %) je bila okužena z genotipom 1a; 15,8 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 5,3 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3); 94,7 % jih predhodno še ni bilo zdravljenih za HCV.

Skupno je SVR12 doseglo 37 (97,4 %) od 38 preiskovancev. Pri nobenem preiskovancu se med zdravljenjem nista pojavila virusna neodzivnost ali recidiv.

RUBY-I – še nezdravljeni ali zdravljeni s pegIFN + RBV z ali brez ciroze, ki imajo hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpoved

Oblika: multicentrična, odprta

Zdravljenje: dasabuvir in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ali brez RBV 12 ali 24 tednov

Huda okvara ledvic ali končna ledvična odpoved vključuje CKD 4. stopnje, definirane kot eGFR <30-15 ml/min/1,73 m², ali CKD 5. stopnje, definirane kot <15 mL/min/1,73 m² ali če je potrebna hemodializa. Zdravljeni preiskovanci (N = 68) so imeli povprečno starost 58 let (razpon: 32-77 let); 83,8 % je bilo moških; 58,8 % je bilo črne rase; 73,5 % preiskovancev je bilo okuženih s HCV GT1a; 75,0 % je imelo CKD 5. stopnje in 69,1 % je bilo na hemodializi.

Štirinšestdeset od 68 (94,1 %) preiskovancev je doseglo SVR12. Pri enem preiskovancu je prišlo do ponovitve bolezni v 4. tednu po koncu zdravljenja, 2 preiskovanca sta predčasno prenehala z jemanjem proučevanega zdravila in 1 preiskovanec je imel manjkajoč SVR12 podatek.

Glejte tudi poglavje 4.8 glede razlage o varnostnih podatkih za RUBY-I.

V drugi odprti študiji faze 3b, ki je ocenila ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 tednov z ali brez dasabuvirja in brez RBV pri še nezdravljenih GT1a in GT4 bolnikih brez ciroze, s CKD stopnje 4 ali 5 (Ruby II), je bila stopnja SVR12 94,4 % (17/18); pri tem se pri nobenem preiskovancu nista pojavila virusna neodzivnost med zdravljenjem ali ponovitev bolezni.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z dasabuvirjem in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti kombinacije dasabuvirja in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir so ocenili pri zdravih odraslih in pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C. Preglednica 18 prikazuje povprečni C_{max} in AUC za dasabuvir 250 mg dvakrat na dan s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg enkrat na dan po večkratnih odmerkih s hrano pri zdravih prostovoljcih.

Preglednica 18: Geometrična sredina C_{max} in AUC večkratnih odmerkov dasabuvirja 250 mg dvakrat na dan in kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg enkrat na dan s hrano pri zdravih prostovoljcih.

	C_{max} (ng/ml) (KV %)	AUC (ng*hr/ml) (KV %)
Dasabuvir	1030 (31)	6840 (32)

Absorpcija

Dasabuvir se je po peroralni uporabi absorbiral s povprečnim t_{max} približno 4 do 5 ur. Izpostavljenost dasabuvirju se je povečevala sorazmerno odmerku in kopičenje je minimalno. Farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja dasabuvirja, uporabljenega sočasno z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem je doseženo po približno 12 dneh uporabe.

Vpliv hrane

Dasabuvir je treba jemati s hrano. Vsa klinična preskušanja z dasabuvirjem so bila izvedena po uporabi s hrano.

V primerjavi s stanjem na tešče je hrana zvečala izpostavljenost (AUC) dasabuvirju za do 30 %. Zvečanje izpostavljenosti je bilo podobno ne glede na vrsto obroka (npr. zelo masten obrok v primerjavi z zmerno mastnim) ali kalorično vrednost (približno 600 kcal v primerjavi s približno 1000 kcal). Da bi bila absorpcija čim večja, je treba dasabuvir vzeti s hrano, ne glede na vsebnost maščob in kalorij.

Porazdelitev

Dasabuvir je v zelo veliki meri vezan na beljakovine v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni pomembno spremenjena. Razmerje med koncentracijo v krvi in plazmi je pri človeku segalo od 0,5 do 0,7; to kaže, da se dasabuvir v prvi vrsti porazdeli v plazemskem razdelku polne krvi. Dasabuvir je bil v razponu koncentracij od 0,05 do 5 µg/ml več kot 99,5 % vezan na beljakovine v človeški plazmi in glavni presnovek M1 dasabuvirja je bil 94,5 % vezan na beljakovine v humani plazmi. V stanju dinamičnega ravnovesja je bil delež izpostavljenosti M1 v primerjavi z dasabuvirjem približno 0,6. Upošteva se vezavo na beljakovine in aktivnost M1 proti

HCV genotipa 1 in vitro je pričakovati, da je njegov prispevek k učinkovitosti podoben kot prispevek dasabuvirja. Poleg tega je M1 substrat prenašalcev jetrnega prevzema družine OATP in OCT1 in je tako lahko koncentracija hepatocitov ter s tem prispevek k učinkovitosti večji kot pri dasabuvirju.

Biotransformacija

Dasabuvir se pretežno presnovi s CYP2C8 in v manjši meri s CYP3A. Po uporabi 400-mg odmerka ¹⁴C-dasabuvirja pri človeku je bil nespremenjeni dasabuvir glavna sestavina (približno 60 %) z zdravilom povezane radioaktivnosti v plazmi. V plazmi so ugotovili sedem presnovkov. Največ je bilo v plazmi presnovka M1, ki je predstavljal 21 % z zdravilom povezane radioaktivnosti (AUC) v obtoku (AUC) po enkratnem odmerku; nastane z oksidativno presnovo, pretežno s CYP2C8.

Izločanje

Po uporabi dasabuvirja z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem je bil povprečni plazemski razpolovni čas dasabuvirja približno 6 ur. Po uporabi odmerka 400 mg ¹⁴C-dasabuvirja se je približno 94 % radioaktivnosti pojavilo v blatu in le malo radioaktivnosti (približno 2 %) v urinu. Na račun nespremenjenega dasabuvirja je šlo 26,2 % in na račun M1 31,5 % celotnega odmerka v blatu. M1 se v glavnem odstrani z neposrednim izločanjem skozi jetra s prispevkom glukuronidacije preko UGT in v manjši meri oksidativne presnove.

Dasabuvir *in vivo* ne zavira prenašalca organskih anionov (OAT1 – *organic anion transporter*). Prav tako ni pričakovati, da bi v klinično pomembnih koncentracijah zaviral prenašalce organskih kationov (OCT2 – *organic cation transporters*), prenašalce organskih anionov (OAT3) ali ekstruzijskih beljakovin več zdravil in toksinov (MATE1 in MATE2K – *multidrug and toxin extrusion proteins*). Zato dasabuvir ne prizadene prenašanja zdravil s temi proteini.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov kliničnih študij 3. faze bi 10-letno zvečanje ali zmanjšanje starosti od starosti 54 let (mediana starost v študijah 3. faze) povzročila < 10-odstotno spremembo izpostavljenosti dasabuvirju. Farmakokinetičnih informacij za bolnike, starejše od 75 let, ni.

Spol ali telesna masa

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov kliničnih študij 3. faze bi bila izpostavljenost preiskovank dasabuvirju približno 14 do 30 % večja kot izpostavljenost preiskovancev. Sprememba telesne mase za 10 kg od telesne mase 76 kg (mediana telesna masa v študijah 3. faze) bi povzročila < 10-odstotno spremembo izpostavljenosti dasabuvirju.

Rasa ali etnična pripadnost

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov kliničnih študij 3. faze so imeli azijski preiskovanci od 29 do 39 % večjo izpostavljenost dasabuvirju kot neazijski preiskovanci.

Okvara ledvic

Farmakokinetiko kombinacije 25 mg ombitasvirja, 150 mg paritaprevirja in 100 mg ritonavirja (s 400 mg dasabuvirja) so ocenili pri preiskovancih z blago (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min), zmerno (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min) in hudo (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min) okvaro ledvic glede na preiskovance z normalnim delovanjem ledvic.

Pri preiskovancih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic so bile v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic vrednosti AUC za 21 %, 37 % oziroma 50 % večje. Vrednosti AUC dasabuvirja M1 pa so bile 6 %, 10 % oziroma 13 % manjše.

Spremembe izpostavljenosti dasabuvirju pri preiskovancih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic ne veljajo za klinično pomembne. Omejeni podatki pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ne kažejo nobenih klinično pomembnih sprememb pri izpostavitvi tudi pri tej skupini bolnikov. Prilagoditev odmerka dasabuvirja ni potrebna pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo na dializi (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Farmakokinetiko kombinacije 400 mg dasabuvirja s 25 mg ombitasvirja, 200 mg paritaprevirja in 100 mg ritonavirja so ocenili pri preiskovancih z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) in hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter glede na preiskovance z normalnim delovanjem jeter.

Pri preiskovancih z blago okvaro jeter je bila AUC dasabuvirja 17 % večja, z zmerno okvaro 16 % manjša in s hudo okvaro jeter 325 % večja. AUC presnovka dasabuvirja M1 je bila pri prvih nespremenjena, pri drugih 57 % večja in pri tretjih 77 % večja. Vezava dasabuvirja in njegovega presnovka M1 na beljakovine v plazmi se pri preiskovancih z okvaro jeter nista bistveno razlikovali od tistih pri zdravih kontrolnih osebah (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Farmakokinetika dasabuvirja in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pri pediatričnih bolnikih ni raziskana (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dasabuvir ni bil genotoksičen v skupini preizkusov *in vitro* ali *in vivo*, vključno s preizkusom mutagenosti pri bakterijah, preizkusom kromosomskih aberacij na človeških limfocitih iz periferne krvi in v mikrojedrnem preizkusu *in vivo* pri podganah.

Dasabuvir v 6-mesečni študiji transgenskih miši ni bil kancerogen vse do največjega testiranega odmerka (2 g/kg/dan), ob čemer je bila izpostavljenost dasabuvirju glede na AUC 19-krat večja od izpostavljenosti pri človeku ob priporočenem odmerku 500 mg (250 mg dvakrat na dan).

Podobno, dasabuvir ni bil kancerogen v 2-letni študiji pri podganah vse do največjega testiranega odmerka (800 mg/kg/dan), ki je povzročil približno 19-krat večjo AUC izpostavljenost dasabuvirju, kot pri človeku pri 500 mg.

Dasabuvir pri glodalcih ni vplival na embrio-fetalno viabilnost ali na plodnost in pri dveh živalskih vrstah ni bil teratogen. Neželenih učinkov na vedenje, reprodukcijo ali razvoj potomstva niso zabeležili. Največji testirani odmerek dasabuvirja je povzročil izpostavljenost, ki je bila pri podganah od 16- do 24-kratnik in pri kuncih 12-kratnik izpostavljenosti pri človeku ob največjem priporočenem kliničnem odmerku.

Dasabuvir je bil glavna snov v mleku doječih podgan, brez vpliva na dojene mladiče. Razpolovni čas izločanja iz mleka podgan je bil rahlo krajši kot iz plazme in AUC je bila približno 2-krat tolikšna kot v plazmi. Ker je dasabuvir substrat BCRP, se porazdelitev v mleko lahko spremeni, če druga sočasno uporabljena zdravila zavrejo ali inducirajo ta prenašalec.

Iz dasabuvirja nastale snovi so minimalno prehajale skozi placento brejih podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E 460(i))

laktoza monohidrat
kopovidon
premreženi natrijev karmelozat
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E 551)
magnezijev stearat (E 470b)

Filmska obloga:

polivinilalkohol (E 1203)
titanov dioksid (E 171)
makrogol 3350
smukec (E 553b)
rumeni železov oksid (E 172)
rdeči železov oksid (E 172)
črni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PE/PCTFE aluminijaste folije.
Pakiranje po 56 tablet (večkratno pakiranje, ki vsebuje 4 škatle, vsaka s po 14 tabletami).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/983/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.01.2015

Datum zadnjega podaljšanja: 26.09.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
NEMČIJA

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Zunanja škatla (večkratno pakiranje) vsebuje 56 (4 škatle po 14) filmsko obloženih tablet – vključuje modro okence

1. IME ZDRAVILA

Exviera 250 mg filmsko obložene tablete
dasabuvir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg dasabuvirja (kot natrijev monohidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Dodatne informacije so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Večkratno pakiranje: 56 (4 škatle po 14) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Vzemite **eno** tableto zjutraj.
Vzemite **eno** tableto zvečer.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/983/001

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

exviera

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Notranja škatla (večkratno pakiranje) s 14 filmsko obloženimi tabletami – brez modrega okenca

1. IME ZDRAVILA

Exviera 250 mg filmsko obložene tablete
dasabuvir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg dasabuvirja (kot natrijev monohidrat).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
Komponente večkratnega pakiranja se ne sme izdati posebej.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Vzemite **eno** tableto zjutraj.
Vzemite **eno** tableto zvečer.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/983/001

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

exviera

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU
FOLIJA PRETISNEGA OMOTA**

1. IME ZDRAVILA

Exviera 250 mg tablete
dasabuvir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Exviera 250 mg filmsko obložene tablete dasabuvir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Exviera in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Exviera
3. Kako jemati zdravilo Exviera
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Exviera
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Exviera in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Exviera vsebuje učinkovino dasabuvir. Zdravilo Exviera je protivirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje odraslih s kroničnim (dolgotrajnim) hepatitisom C (nalezljiva bolezen, ki prizadane jetra in jo povzroča virus hepatitisa C).

Zdravilo Exviera deluje tako, da ustavi razmnoževanje virusa hepatitisa C in okužbo novih celic ter v določenem časovnem obdobju odstrani virus iz krvi.

Tablete zdravila Exviera ne delujejo samostojno. Vedno se jemljejo skupaj z drugim protivirusnim zdravilom, ki vsebuje kombinacijo ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja. Nekateri bolniki lahko jemljejo tudi protivirusno zdravilo, imenovano ribavirin. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, katero od teh dveh zdravil boste jemali z zdravilom Exviera.

Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo drugih protivirusnih zdravil, ki jih jemljete z zdravilom Exviera. Če imate kakršna koli vprašanja o vaših zdravilih, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Exviera

Ne jemljite zdravila Exviera:

- Če ste alergični na dasabuvir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če imate zmerno do hudo bolezen jeter, ki ni hepatitis C.
- Če jemljete katero koli od zdravil, navedenih v preglednici v nadaljevanju. To pa zato, ker se lahko pojavijo resni ali življenje ogrožajoči učinki, če se zdravilo Exviera in kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir jemljeta sočasno s temi zdravili. Ta zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Exviera in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in obratno; zdravilo Exviera in kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir lahko vplivata na delovanje teh zdravil.

Zdravila, ki jih ne smete jemati z zdravili Exviera
--

Zdravilo ali učinkovina	Namen uporabe zdravila
karbamazepin, fenitoin, fenobarbital	pri epilepsiji
efavirenz, etravirin, nevirapin	pri okužbi z virusom HIV
apalutamid, enzalutamid	pri raku prostate
zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot je večina kontracepcijskih tablet in vaginalnih obročkov, ki se uporabljajo kot kontracepcija	kontracepcija
gemfibrozil	za zniževanje holesterola in drugih maščob v krvi
mitotan	pri nekaterih tumorjih nadledvičnih žlez
rifampicin	pri bakterijskih okužbah
šentjanževka (<i>hypericum perforatum</i>)	zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje tesnobe in blage depresije. To zdravilo je na voljo brez recepta.

Ne jemljite zdravila Exviera, če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Exviera posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Exviera se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate tudi bolezen jeter, ki ni hepatitis C;
- imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda bolj skrbno spremljal;
- imate sladkorno bolezen. Po začetku jemanja zdravila Exviera morda potrebujete skrbno spremljanje ravni sladkorja v krvi in/ali prilagoditev zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Nekateri sladkorni bolniki so imeli po začetku zdravljenja z zdravili, kot je zdravilo Exviera, nizke ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija).

Če zdravilo Exviera jemljete s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, obvestite svojega zdravnika, če imate naslednje simptome, ki so lahko znak poslabšanja težav z jetri:

- občutite slabost (siljenje na bruhanje), bruha ali ste izgubili apetit;
- opazite porumenelost kože ali oči;
- je vaš urin temnejši kot običajno;
- zmedenost;
- opazite oteklino v predelu trebuha.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred začetkom jemanja zdravila Exviera posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Povejte svojemu zdravniku, če ste v preteklosti imeli depresijo ali psihiatrično bolezen. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo to zdravilo, so poročali o depresiji, vključno s samomorilnimi mislimi in vedenjem, zlasti pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli depresijo ali psihiatrično bolezen ali pri bolnikih, ki so s tem zdravilom jemali ribavirin. Vi ali vaš oskrbnik morate nemudoma obvestiti vašega zdravnika o kakršnih koli spremembah v vedenju ali razpoloženju in o morebitnih samomorilnih mislih.

Krvne preiskave

Vaš zdravnik bo opravil krvne preiskave pred in med zdravljenjem z zdravilom Exviera ter po njem. To pa zato, da lahko zdravnik:

- odloči, katera druga zdravila morate jemati z zdravilom Exviera in kako dolgo;
- potrdi, ali je bilo zdravljenje pri vas uspešno in nimate več virusa hepatitisa C;
- preveri neželene učinke zdravila Exviera ali drugih protivirusnih zdravil, ki vam jih je predpisal za uporabo skupaj z zdravilom Exviera (kot sta zdravili "ombitasvir/paritaprevir/ritonavir" in "ribavirin").

Otroci in mladostniki

Ne dajajte zdravila Exviera otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Uporaba zdravila Exviera pri otrocih in mladostnikih še ni bila raziskana.

Druga zdravila in zdravilo Exviera

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo nekatera zdravila, ki jih **ne smete** jemati z zdravilom Exviera – glejte prejšnjo preglednico “Zdravila, ki jih ne smete jemati z zdravilom Exviera”.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta preden boste začeli jemati zdravilo Exviera, če jemljete katero koli od zdravil v spodnji preglednici. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek teh zdravil. Pred začetkom jemanja zdravila Exviera svojemu zdravniku povejte, če jemljete hormonske kontraceptive. Glejte poglavje o kontracepciji v nadaljevanju.

Zdravila, o katerih morate obvestiti zdravnika, preden vzamete zdravilo Exviera	
Zdravilo ali učinkovina	Namen uporabe zdravila
Alprazolam, diazepam	pri tesnobi, napadih panike in težavah s spanjem
ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus	za zaviranje imunskega sistema
ciklobenzaprin, karisoprodol	pri mišičnih krčih
dabigatran	za redčenje krvi
deferasiroks	pomaga pri zmanjševanju ravni železa v krvi
digoksin, amlodipin	pri težavah s srcem in visokem krvnem tlaku
furosemid	pri prekomernem kopičenju tekočine v telesu
hidrokodon	proti bolečini
imatinib	za zdravljenje nekaterih krvnih rakov
levotiroksin	pri težavah s ščitnico
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirin	pri okužbah z virusom HIV
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	pri želodčnih razjedah in drugih težavah z želodcem
rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin	za zniževanje holesterola v krvi
s-mefenitoin	pri epilepsiji
teriflunomid	pri multipli sklerozi
sulfasalazin	za zdravljenje in nadziranje vnetne črevesne bolezni ali za zdravljenje revmatoidnega artritisa
varfarin in druga podobna zdravila imenovana antagonisti vitamina K*	za redčenje krvi

*Vaš zdravnik bo morda moral povečati pogostnost vaših krvnih preiskav, da preveri sposobnost strjevanja vaše krvi.

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred začetkom jemanja zdravila Exviera posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in kontracepcija

Učinki zdravila Exviera med nosečnostjo niso znani. Zdravilo Exviera se ne sme uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi brez učinkovite kontracepcije.

- Vi ali vaš partner morate med zdravljenjem uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Zdravila za kontracepcijo, ki vsebujejo etinilestradiol, se ne smejo uporabljati v kombinaciji z zdravilom Exviera. Vprašajte svojega zdravnika za najboljšo kontracepcijo za vas.

Posebna previdnost je potrebna, če se zdravilo Exviera jemlje skupaj z ribavirinom. Ribavirin lahko povzroči resne prirojene okvare. Ribavirin ostane v telesu dolgo časa po prenehanju zdravljenja in učinkovita kontracepcija je zato potrebna tako med zdravljenjem kot tudi še nekaj časa po tem.

- Pri dajanju ribavirina bolnicam, ki zanosijo, obstaja tveganje prirojenih okvar pri novorojenčku.
- Tveganje prirojenih okvar pri novorojenčku obstaja tudi, če ribavirin jemlje bolnik, katerega partnerica zanosi.
- V navodilih za uporabo za ribavirin natančno preberite poglavje »Kontracepcija«. Pomembno je, da informacije preberejo tako moški kot ženske.
- Če vi ali vaša partnerica zanosi med zdravljenjem z zdravilom Exviera in ribavirinom ali v naslednjih mesecih po zdravljenju, takoj obvestite svojega zdravnika.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Exviera ne smete dojiti. Ni znano ali učinkovina v zdravilu Exviera (dasabuvir) prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri bolniki so poročali o hudi utrujenosti med jemanjem zdravila Exviera in drugih zdravil za zdravljenje hepatitisa C. Če ste utrujeni, ne vozite ali upravljajte strojev.

Zdravilo Exviera vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Exviera

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Tablete zdravila Exviera ne delujejo samostojno. Vedno se jemljejo skupaj z drugim protivirusnim zdravilom kot je kombinacija ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Zdravnik vam lahko predpiše tudi protivirusno zdravilo, imenovano ribavirin.

Koliko jemati

Priporočeni odmerek je ena tableta dvakrat na dan. Vzemite eno tableto zjutraj in eno tableto zvečer.

Kako jemati

- Tablete vzemite s hrano. Vrsta hrane ni pomembna.
- Tablete pogoltnite cele z vodo.
- Tablet ne žvečite, drobite ali lomite, ker imajo lahko grenak okus.

Kako dolgo jemati zdravilo Exviera

Zdravilo Exviera boste jemali 8, 12 ali 24 tednov. Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo bo trajalo zdravljenje. Ne prenehajte jemati zdravila Exviera, razen če vam to naroči zdravnik. Zelo pomembno je, da v celoti zaključite postopek zdravljenja. Tako bodo možnosti, da zdravila ozdravijo okužbo z virusom hepatitisa C, najboljše.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Exviera, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli večji odmerek od priporočenega, takoj obvestite svojega zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Škatlo z zdravilom vzemite s seboj, tako da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Exviera

Pomembno je, da ne pozabite vzeti tega zdravila. Če ste pozabili vzeti odmerek in če je:

- **več kot 6 ur** do naslednjega odmerka - vzemite pozabljeni odmerek s hrano v najkrajšem možnem času;
- **manj kot 6 ur** do naslednjega odmerka - ne vzemite pozabljenega odmerka, ampak vzemite naslednji odmerek kot običajno s hrano.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte z jemanjem zdravila Exviera in se pogovorite z zdravnikom ali si nemudoma priskrbite zdravniško pomoč, če se pojavi kaj od naslednjega:

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri jemanju zdravila Exviera z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem z ali brez ribavirina:

Neznana pogostnost: ne more biti ocenjena na podlagi razpoložljivih podatkov

- Resne alergijske reakcije, znaki lahko vključujejo:
 - težave z dihanjem ali požiranjem,
 - vrtoglavica ali omotica, ki je lahko posledica nizkega krvnega tlaka
 - otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla
 - izpuščaj in srbečica kože
- Poslabšanje težav z jetri. Simptomi vključujejo:
 - občutek slabosti (siljenje na bruhanje), bruhanje ali izguba apetita
 - opazna porumenelost kože ali oči
 - vaš urin je temnejši od običajnega
 - zmedenost
 - opazno otekanje v predelu želodca

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite kateri koli neželeni učinek naveden v nadaljevanju:

Neželeni učinki pri jemanju zdravila Exviera s kombinacijo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- srbenje.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- Otekanje plasti kože, ki lahko prizadane katerikoli del telesa, vključno z obrazom, jezikom ali glom, in lahko povzroči oteženo požiranje ali dihanje (angioedem).

Neželeni učinki pri jemanju zdravila Exviera in kombinacije ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ribavirinom:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- občutek hude utrujenosti (utrujenost)
- občutek siljenja za bruhanje (navzea)
- srbenje

- težave s spanjem (insomnija)
- občutek šibkosti ali pomanjkanja energije (astenija)
- driska.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- anemija (majhno število rdečih krvnih celic)
- bruhanje.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- dehidracija.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- Otekanje plasti kože, ki lahko prizadane katerikoli del telesa, vključno z obrazom, jezikom ali grlom, in lahko povzroči oteženo požiranje ali dihanje (angioedem).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Exviera

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Exviera

- Ena tableta vsebuje 250 mg dasabuvirja (kot natrijev monohidrat).
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E 460(i)), laktoza monohidrat, kopovidon, premreženi natrijev karmelozat, koloidni brezvodni silicijev dioksid (E 551), magnezijev stearat (E 470b).
 - Filmska obloga tablete: polivinilalkohol (E 1203), titanov dioksid (E 171), makrogol 3350, smukec (E 553b), rumeni železov oksid (E 172), rdeči železov oksid (E 172), črni železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Exviera in vsebina pakiranja

Tablete zdravila Exviera so bež, ovaloidne filmsko obložene tablete velikosti 14,0 mm x 8,0 mm, z oznako "AV2". Tablete zdravila Exviera so pakirane v pretisne omote, ki vsebujejo 2 tableti. Ena škatla vsebuje 56 tablet (večkratno pakiranje, ki vsebuje 4 škatle s po 14 tabletami).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen

Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

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

Eesti

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie 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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +385 (0)10 2411 200

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.