

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exviera 250 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg дазабувир (dasabuvir) (като натриев монохидрат).

Помощно вещество с известно действие: всяка филмирана таблетка съдържа 44,94 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки (таблетки).

Бежови, овални, филмирани таблетки с размери 14 mm x 8 mm с вдлъбнато релефно означение „AV2“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Exviera е показан за лечение на хроничен хепатит С (chronic hepatitis C, CHC) в комбинация с други лекарствени продукти при възрастни (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

За специфичната активност в зависимост от генотипа на вируса на хепатит С (hepatitis C virus, HCV), вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Exviera трябва да се започне и да се наблюдава от лекар с опит в лечението на хроничен хепатит С.

Дозировка

Препоръчителната доза дазабувир е 250 mg (една таблетка) два пъти дневно (сутрин и вечер).

Exviera не трябва да се прилага като монотерапия. Exviera трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на HCV (вж. точка 5.1). Направете справка с Кратките характеристики на продукта на лекарствените продукти, които се използват в комбинация с Exviera.

Препоръчваният(те) лекарствен(и) продукт(и) за едновременно прилагане и продължителността на комбинираната терапия с Exviera са представени на таблица 1.

Таблица 1. Препоръчван(и) лекарствен(и) продукт(и) за едновременно прилагане с Exviera и продължителност на лечението, според популацията на пациентите

Популация пациенти	Лечение*	Продължителност
Генотип 1b, без цироза или с компенсирана цироза	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	12 седмици
Генотип 1a, без цироза	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир + рибавирин*	12 седмици
Генотип 1a, с компенсирана цироза	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир + рибавирин*	24 седмици (вж. точка 5.1.)
*Бележка: При пациенти с инфекция с неизвестен подтип на генотип 1 или със смесен генотип 1 да се спазват препоръките за дозиране за генотип 1a.		

Пропуснати дози

В случай на пропусната доза Exviera, предписаната доза може да се приеме до 6 часа. Ако са минали повече от 6 часа от времето, по което Exviera обикновено се приема, пропуснатата доза НЕ трябва да се приема, а пациентът трябва да приеме следващата доза, според обичайната схема за дозиране. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза.

Специални популации

Коинфекция с HIV-1

Следвайте препоръките за дозиране в Таблица 1. За препоръките за дозиране с HIV антивирусни средства, направете справка с точки 4.4 и 4.5. Вижте точки 4.8 и 5.1 за допълнителна информация.

Реципиенти след чернодробна трансплантация

При реципиенти след чернодробна трансплантация се препоръчва лечение с Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинация с рибавирин за 24 седмици. В началото може да бъде подходяща по-ниска доза рибавирин. В проучването за прилагане след чернодробна трансплантация, дозирането на рибавирин е индивидуализирано и повечето участници са получавали 600 до 800 mg на ден (вж. точка 5.1). За препоръките за дозиране с инхибитори на калциневрина, направете справка с точка 4.5.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата на Exviera при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата на Exviera при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозите Exviera при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A). Exviera не се препоръчва при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B) (вж. точки 4.4 и 4.8). Exviera не трябва да се използва от пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дазабувир при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на прилагане

Филмираните таблетки са за перорална употреба. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетките цели (т.е. пациентите не трябва да дъвчат, чупят или разтварят таблетката). За да се постигне максимална абсорбция, таблетките Exviera трябва да се приемат с храна, независимо от съдържанието на мазнини и калории (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употреба на лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол като тези, които се съдържат в повечето комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени (вж. точки 4.4 и 4.5).

Очаква се едновременното прилагане на Exviera с лекарствени продукти, които са мощни или умерени ензимни индуктори, да понижат плазмените концентрации на дазабувир и да намалят терапевтичния му ефект (вж. точка 4.5). Примери за противопоказаните индуктори са дадени по-долу.

Ензимни индуктори:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал
- ефавиренц, невирапин, етравирин
- ензалутамид
- митотан
- рифампицин
- жълт кантарион

Лекарствените продукти, които са мощни инхибитори на CYP2C8, могат да повишат плазмените концентрации на дазабувир и не трябва да се прилагат едновременно с Exviera (вж. точка 4.5). Примери за противопоказани инхибитори на CYP2C8 са дадени по-долу.

Инхибитор на CYP2C8:

- гемфиброзил

Exviera се прилага с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. За противопоказания с омбитасвир/паритапревир/ритонавир направете справка с кратката характеристика на продукта.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Ехвiera не се препоръчва за прилагане като монотерапия и трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на хепатит С инфекция (вж. точка 4.2 и 5.1).

Риск от чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност при пациенти с цироза

Чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност, включително чернодробна трансплантация или фатален изход, са докладвани в постмаркетинговия период при пациенти, лекувани с Ехвiera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, с и без рибавирин. При повечето пациенти с този тежък изход е имало доказателства за напреднала или декомпенсирана цироза преди започването на терапията. Въпреки, че е трудно да се установи причинно-следствена връзка в резултат на фоновото напреднало чернодробно заболяване, потенциален риск не може да бъде изключен.

Ехвiera не се препоръчва при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B). Ехвiera не трябва да се използва от пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

За пациенти с цироза:

- Наблюдение за клинични признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (като асцит, чернодробна енцефалопатия, варикозен кръвоизлив).
- Чернодробни лабораторни изследвания, включително нива на директен билирубин, трябва да се правят на изходното ниво, по време на първите 4 седмици от започването на лечението и по клинични показания след това.
- Преустановяване на лечението на пациенти, при които се развиват признаци за чернодробна декомпенсация.

Повишение на ALT

По време на клиничните изпитвания с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без рибавирин при приблизително 1 % от участниците (35 от 3039) са възникнали преходни повишения на ALT до повече от 5 пъти над горната граница на нормата. Повишението на ALT е асимптомно и обикновено настъпва през първите 4 седмици на лечение, без едновременно повишение на билирубина, като намалява в рамките на около две седмици от началото на непрекъснатото прилагане на дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без рибавирин.

Това повишение на ALT е значимо по-често при участниците в подгрупата, която е използвала лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол, като например комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени (6 от 25 участници) (вж. точка 4.3). За разлика от тях, честотата на повишение на ALT при участници, използващи други видове естрогени, които обикновено се използват при хормонално-заместителна терапия (т.е. естрадиол за перорално и локално приложение и конюгирани естрогени), е подобна на честотата, наблюдавана при участници, които не са използвали естроген-съдържащи продукти (приблизително 1 % във всяка група).

Пациентките, които са приемали етинилестрадиол-съдържащи лекарствени продукти (т.е. повечето комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени), трябва да ги преустановят или да преминат към алтернативен метод на контрацепция (например контрацепция само с прогестини или нехормонални методи), преди да започнат терапия с Ехвiera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир (вж. точки 4.3 и 4.5).

Въпреки че повишението на ALT, свързано с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, е безсимптомно, пациентите трябва да се инструктират да следят за ранни предупредителни

признаци на чернодробно възпаление като умора, слабост, липса на апетит, гадене и повръщане, както и за по-късни признаци като жълтеница и променен цвят на фекалиите и да се консултират с лекар незабавно при появата на такива симптоми. Рутинно проследяване на чернодробните ензими не е необходимо при пациенти, които нямат цироза (за пациенти с цироза, вижте по-горе). Ранното преустановяване може да доведе до лекарствена резистентност, но значението за бъдещата терапия не е известно.

Бременност и съпътстваща употреба с рибавирин

Вижте също точка 4.6.

Трябва да се вземат всички предпазни мерки, за да се избегне бременност при пациенти жени и партньорките на пациенти мъже, когато Eхviera се приема в комбинация с рибавирин, вижте точка 4.6 и направете справка с кратката характеристика на продукта рибавирин за допълнителна информация.

Генотип-специфична активност

Относно препоръчителните схеми на лечение при различните HCV генотипи, вижте точка 4.2. Относно генотип-специфичната вирусологична и клинична активност, вижте точка 5.1.

Ефикасността на дазабувир не е установена при пациенти с друг HCV генотип, освен генотип 1; Eхviera не трябва да се използва за лечение на пациенти, инфектирани с други генотипи, освен 1.

Едновременно приложение с други директно действащи антивирусни средства срещу HCV

Безопасността и ефикасността на Eхviera са установени в комбинация с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, с или без рибавирин. Едновременното приложение на Eхviera с други антивирусни средства не се препоръчва, тъй като не е проучвано.

Повторно лечение

Ефикасността на дазабувир не е доказана при пациенти, които вече са били лекувани с дазабувир или с лекарствени продукти, при които се очаква кръстосана резистентност.

Употреба със статини

Розувастатин

Дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир се очаква да повиши експозицията на розувастатин повече от 3 пъти. Ако по време на периода на лечение се наложи терапия с розувастатин, максималната дневна доза на розувастатин трябва да е 5 mg (вж. точка 4.5, Таблица 2).

Питавастатин и флувастатин

Взаимодействията с питавастатин и флувастатин не са изследвани. Теоретично се очаква дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир да увеличи експозицията на питавастатин и флувастатин. Препоръчва се временно преустановяване на питавастатин/флувастатин за периода на лечение с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Ако се налага лечение със статин по време на периода на лечение, е възможно преминаване към ниска доза правастатин/розувастатин (вж. точка 4.5, Таблица 2).

Лечение на пациенти с коинфекция с HIV

Тъй като Eхviera се препоръчва в комбинация с паритапревир/омбитасвир/ритонавир като ритонавир може да предизвика резистентност към протеазния инхибитор при пациенти, коинфектирани с HIV,, които не са на антиретровирусна терапия. Пациентите със съпътстваща

HIV инфекция без супресивна антиретровирусна терапия не трябва да се лекуват с дазабувир. Трябва внимателно да се вземат под внимание лекарствените взаимодействия в условията на коинфекция с HIV (за подробности вж. точка 4.5, Таблица 2).

Атазанавир може да се използва в комбинация с дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, ако се прилагат едновременно. Следва да се отбележи, че атазанавир трябва да се приема без ритонавир, тъй като ритонавир 100 mg веднъж дневно е предвиден като част от комбинацията омбитасвир/паритапревир/ритонавир с фиксирана доза. Комбинацията носи повишен риск от хипербилирубинемия (включително иктер на склерите), по-специално когато рибавирин е част от схемата за лечение на хепатит С.

Дарунавир, в доза от 800 mg веднъж дневно, може да се използва в комбинация с дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир при липса на силна резистентност към протеазния инхибитор (понижена експозиция на дарунавир). Следва да се отбележи, че дарунавир трябва да се приема без ритонавир, тъй като дозата от ритонавир 100 mg веднъж дневно е осигурена като част от комбинацията омбитасвир/паритапревир/ритонавир с фиксирана доза.

За употребата на HIV протеазни инхибитори, различни от атазанавир и дарунавир, направете справка с кратката характеристика на продукта на омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Експозицията на ралтегравир е съществено увеличена (2 пъти). Комбинацията не е свързана с никакви конкретни проблеми с безопасността в ограничен набор от пациенти, лекувани в продължение на 12-24 седмици.

Експозицията на рилпивирин е съществено увеличена (3 пъти), когато рилпивирин се прилага в комбинация с дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, с възможност за удължаване на QT-интервала. Ако се добави HIV протеазен инхибитор (атазанавир, дарунавир), експозицията на рилпивирин може да се увеличи още повече и поради това не се препоръчва. Рилпивирин трябва да се използва внимателно в условията на повторно ЕКГ мониториране.

Ненуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs), различни от рилпивирин (ефавиренц, етравирин и невирапин) са противопоказани (вж. точка 4.3).

Коинфекция с HCV/HBV (Вирус на хепатит В)

Безопасността и ефикасността на дазабувир не са установени при пациенти с HCV/HBV коинфекция.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дазабувир не са установени при деца под 18 години. Липсват данни.

Лактоза

Ехвiера съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Дазабувир трябва винаги да се прилага заедно с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Когато се прилагат едновременно, те имат синергичен ефект (вж. точка 5.2). Следователно за профила на взаимодействие трябва да се разглежда комбинацията.

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременното прилагане с ензимни индуктори може да доведе до повишен риск от нежелани реакции и повишение на ALT (вж. Таблица 2).

Едновременното приложение с етинилестрадиол може да доведе до увеличен риск от повишение на ALT (вж. точки 4.3 и 4.4). Противопоказаните ензимни индуктори са посочени в точка 4.3.

Фармакокинетични взаимодействия

Потенциал на Exviera да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Проучванията на лекарствените взаимодействия *in vivo* оценяват нетния ефект на комбинираното лечение, включително ритонавир. Следващата точка описва специфичните преносители и метаболизиращи ензими, които се повлияват от дазабувир, когато се комбинират с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Вижте Таблица 2 за указанията относно потенциалните лекарствени взаимодействия и препоръките за дозиране на Exviera, прилаган с омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4

Направете справка с кратката характеристика на продукта на омбитасвир/паритапревир/ритонавир за подробности. (вж. също Таблица 2)

Лекарствени продукти, транспортирани от семейството на OATP

Направете справка с КХП на омбитасвир/паритапревир/ритонавир за подробности относно субстратите на OATP1B1, OATP1B3 и OATP2B1 (вж. също Таблица 2).

Лекарствени продукти, транспортирани чрез BCRP

Дазабувир е инхибитор на BCRP *in vivo*. Едновременното прилагане на дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, съвместно с лекарствени продукти, които са субстрати на BCRP, може да повиши плазмените концентрации на тези субстрати на транспортерите. Това може да наложи коригиране на дозата/клинично проследяване. Тези лекарствени продукти включват сулфасалазин, иматиниб и някои от статините (вж. Таблица 2). Вижте също Таблица 2 за конкретна информация относно розувастатин, която е била оценена в проучване на лекарствените взаимодействия.

Лекарствени продукти, транспортирани чрез Pgp в червата

Въпреки че дазабувир е инхибитор на P-gp *in vitro*, не е наблюдавана значима промяна в експозицията на субстрата на P-gp, дигоксин, когато е приложен с Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Не се изключва, че системната експозиция на дабигатран етексилат се увеличава от дазабувир, поради инхибирането на P-gp в червата.

Лекарствени продукти, които се метаболизират чрез глюкурониране (UGT1A1)

Дазабувир е инхибитор на UGT1A1 *in vivo*. Едновременното прилагане на дазабувир с лекарствени продукти, които се метаболизират предимно от UGT1A1, води до повишени плазмени концентрации на такива лекарствени продукти; при лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс (т.е. левотироксин) се препоръчва рутинно клинично проследяване. Вижте също Таблица 2 за конкретна информация относно ралтегравир и бупренорфин, които са били оценени в проучвания на лекарствените взаимодействия. Дазабувир също така е установено, че инхибира UGT1A4, 1A6 и чревната UGT2B7 *in vitro* в съответните *in vivo* концентрации.

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19

Едновременното прилагане на дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир може да намали експозицията на лекарствените продукти, които се метаболизират чрез CYP2C19 (например ланзопразол, езомепразол, s-мефенитоин). Това може да наложи коригиране на дозата/клинично проследяване. Субстратите на CYP2C19, оценени в проучванията на лекарствените взаимодействия, включват омепразол и есциталопрам (Таблица 2).

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C9

Дазабувир, приложен с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, не повлиява експозицията на субстрата на CYP2C9 варфарин. Не се очаква при други субстрати на CYP2C9 (НСПВС (например ибупрофен), антидиабетни средства (например глимепирид, глипизид) да се наложи коригиране на дозата.

Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2D6 или CYP1A2

Дазабувир, приложен с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, не повлиява експозицията на субстрата на CYP2D6 /CYP1A2, дулоксетин. Експозициите на циклобензаприн, субстрат на CYP1A2, са намалели. Възможно е да са необходими клинично наблюдение и корекция на дозата на другите субстрати на CYP1A2 (например ципрофлоксацин, циклобензаприн, теофилин и кофеин). Не се очаква при други субстрати на CYP2D6 (например дезипрамин, метопролол и декстрометорфан) да се наложи коригиране на дозата.

Лекарствени продукти екскретирани през бъбреците чрез транспортни протеини

Дазабувир не инхибира преносителя на органични аниони (organic anion transporter, OAT1) *in vivo*, както се вижда от липсата на взаимодействие с тенофовир (OAT1 субстрат). *In vitro* проучванията показват, че дазабувир не е инхибитор на преносителите на органични катиони (organic cation transporters, OCT2), преносителите на органични аниони (OAT3) или протеините за елиминиране на множество лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion proteins, MATE1 и MATE2K) в клинично значими концентрации.

Не се очаква дазабувир да повлияе лекарствените продукти, които се екскретират предимно по бъбречен път чрез тези транспортни системи (вж. точка 5.2).

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияват фармакокинетиката на дазабувир

Лекарствени продукти, които инхибират CYP2C8

Едновременно прилагане на дазабувир с лекарствени продукти, които инхибират CYP2C8 (например терифлуномид, деферазирокс), може да повиши плазмените концентрации на дазабувир. Мощните инхибитори на CYP2C8 са противопоказани за приложение с дазабувир (вж. точка 4.3 и Таблица 2).

Ензимни индуктори

Очаква се едновременното прилагане на дазабувир с лекарствени продукти, които са умерени или мощни ензимни индуктори, да понижи плазмените концентрации на дазабувир и да намали терапевтичния му ефект. Противопоказаните ензимни индуктори са дадени в точка 4.3 и Таблица 2.

Дазабувир е субстрат на P-gp и BCRP. Неговият основен метаболит М1 е субстрат на OCT1 *in vitro*. Не се очаква инхибирането на P-gp и BCRP да доведе до клинично значимо увеличение на експозицията на дазабувир (Таблица 2).

Метаболитът М1 на дазабувир е определян количествено във всички проучвания на лекарствените взаимодействия. Промените в експозицията на метаболита обикновено съответстват на наблюдаваните при дазабувир с изключение на проучванията с инхибитора на CYP2C8, гемфиброзил, където експозицията на метаболита намалява с до 95 % и на индуктора на CYP3A карбамазепин, където експозицията на метаболита намалява само с до 39 %.

Проучвания за лекарствени взаимодействия

Препоръките за едновременно прилагане на Ехвиега и омбитасвир/ паритапревир /ритонавир с редица лекарствени продукти са представени в Таблица 2.

Ако пациентът вече приема лекарствен(и) продукт(и) или започва лечение, за което се очаква лекарствено взаимодействие, докато приема Ехвиега и омбитасвир/паритапревир/ритонавир,

трябва да се обсъди коригиране на дозата на едновременно приемания(те) лекарствен(и) продукт(и) или да се предприеме подходящ клиничен мониторинг (Таблица 2).

Ако дозите на едновременно приеманите лекарствени продукти са определени спрямо лечението с Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, те трябва да бъдат обратно коригирани, след като приключи приемът на Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Таблица 2 показва съотношението на най-малките средни квадрати (90% доверителен интервал) на ефекта на концентрацията на дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Посоката на стрелката показва посоката на промяна в експозицията (C_{max} и AUC) на паритапревир, омбитасвир, дазабувир и едновременно прилагания лекарствен продукт ($\uparrow$ = повишаване повече от 20%, $\downarrow$ = понижаване повече от 20%, $\leftrightarrow$ = няма промяна или промяна по-малко от 20%).

Това не е изчерпателен списък. Eхviera се прилага с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. За взаимодействия с омбитасвир/паритапревир/ритонавир направете справка с кратката характеристика на продукта.

Таблица 2. Взаимодействия между Eхviera с омбитасвир/паритапревир/ритонавир и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАНА С	ДЕЙСТВИЕ	C_{max}	AUC	C_{trough}	Клинични коментари
АМИНОСАЛИЦИЛАТИ						
Сулфасалазин Механизъм: Инхибиране на BCRP от омбитасвир, паритапревир, ритонавир и дазабувир.	Eхviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: $\uparrow$ сулфасалазин				Необходимо е повишено внимание, когато сулфасалазин се прилага едновременно с Eхviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
АНТИАРИТМИЧНИ						
Дигоксин 0,5 mg единична доза Механизъм: инхибиране на P-gp от дазабувир, паритапревир и ритонавир.	Eхviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	$\leftrightarrow$ дигоксин	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Въпреки че не е необходимо коригиране на дозата за дигоксин, се препоръчва подходящо мониториране на серумните нива на дигоксин.
		$\leftrightarrow$ дазабувир	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		$\leftrightarrow$ омбитасвир	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		$\leftrightarrow$ паритапревир	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
АНТИБИОТИЦИ (СИСТЕМНА АДМИНИСТРАЦИЯ)						
Сулфаметоксазол, триметоприм 800/160 mg два пъти дневно Механизъм : повишение при дазабувир, вероятно поради инхибиране на CYP2C8 от триметоприм	Exviera + омбитасвир/ паритапревир /ритонавир	↑ Сулфаметоксазол,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Не е необходимо коригиране на дозата на Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↑ триметоприм	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ дасабувир	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	Неприложимо	
		↔ омбитасвир	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	Неприложимо	
		↓ паритапревир	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	Неприложимо	
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ						
Ензалутамид Митотан Механизъм : индукция на CYP3A4 от ензалутамид или митотан	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↓ дазабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Иматиниб Механизъм :Инхибиране на BCRP от паритапревир, ритонавир и	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ иматиниб				Препоръчва се клинично проследяване и по-ниски дози на иматиниб.

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГА Н С	ДЕЙСТВИ Е	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
дазабувир.						
АНТИКОАГУЛАНТИ						
Варфарин 5 mg единична доза	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир	↔ R-варфарин ↔ S-варфарин ↔ Дазабувир ↔ омбитасвир ↔ паритапревир	1,05 (0,95-1,17) 0,96 (0,85-1,08) 0,97 (0,89-1,06) 0,94 (0,89-1,00) 0,98 (0,82-1,18)	0,88 (0,81-0,95) 0,88 (0,81-0,96) 0,98 (0,91-1,06) 0,96 (0,93-1,00) 1,07 (0,89-1,27)	0,94 (0,84-1,05) 0,95 (0,88-1,02) 1,03 (0,94-1,13) 0,98 (0,95-1,02) 0,96 (0,85-1,09)	Въпреки че не е необходимо коригиране на дозата за варфарин, се препоръчва подходящо мониториране на международния коефициент на нормализиране (international normalised ratio, INR).
Дабигатран етаксилат Механизъм : инхибиране на P-gp от паритапревир и ритонавир	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ дабигатран етаксилат				Exviera + омбитасвир/ паритапревир /ритонавир може да повиши плазмената концентрация на дабигатран етаксилат. Да се използва с внимание.
АНТИКОНВУЛСАНТИ						
Карбамазепин 200 mg веднъж дневно, последвано от 200 mg два пъти дневно Механизъм : индукция на CYP3A4 от карбамазепин	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир	↔ карбамазепин ↓ карбамазепин 10, 11-епоксид ↓ дазабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир	1,10 (1,07-1,14) 0,84 (0,82-0,87) 0,45 (0,41-0,50) 0,69 (0,61-0,78) 0,34 (0,25-0,48)	1,17 (1,13-1,22) 0,75 (0,73-0,77) 0,30 (0,27-0,33) 0,69 (0,64-0,74) 0,30 (0,23-0,38)	1,35 (1,27-1,45) 0,57 (0,54-0,61) Неприложимо Неприложимо Неприложимо	Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Фенобарбитал Механизъм : индукция на CYP3A4 от фенобарбит	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↓дазабувир ↓омбитасвир ↓паритапревир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодей ствие	ПРИЛАГА НС	ДЕЙСТВИ Е	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
ал.						
Фенитоин Механизъм : индукция на CYP3A4 от фенитоин.	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	Не е изследвано. Очаква се: ↓ дазабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
S- мефенитоин Механизъм : индукция на CYP2C19 от ритонавир.	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	Не е изследвано. Очаква се: ↓ S-мефенитоин				Може да е необходимо клинично проследяване и коригиране на дозата на S-мефенитоин
АНТИДЕПРЕСАНТИ						
Есциталопрам 10 mg единична доза	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	↔ есциталопрам	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата есциталопрам.
		↑ S- десметилциталограм	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	Неприложимо	
		↔ дазабувир	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ омбитасвир	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ паритапревир	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Дулоксетин 60 mg единична доза	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	↓ дулоксетин	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Не е необходимо коригиране на дозата Дулоксетин.
		↔ дазабувир	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Не е необходимо коригиране на дозата Exviera + омбитасвир/ паритапревир /ритонавир.
		↔ омбитасвир	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ паритапревир	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
ПРОТИВОГЪБИЧНИ СРЕДСТВА						
Кетоконазол 400 mg	Exviera + омбитасвир/ паритапрев	↑ кетоконазол	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	Неприложимо	Едновременната употреба е противопоказана (вж.
		↑	1,16	1,42	Неприложимо	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАНЕ	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
веднъж дневно Механизъм : инхибиране на CYP3A4/P-gp от кетоконазол и паритапревир/ритонавир/омбитасвир.	ир/ритонавир	дазабувир ↔ омбитасвир ↑ паритапревир 	(1,03-1,32) 0,98 (0,90-1,06) 1,37 (1,11-1,69) 	(1,26-1,59) 1,17 (1,11-1,24) 1,98 (1,63-2,42) 	мо Неприложимо Неприложимо 	кратката характеристика на продукта омбитасвир/паритапревир/ритонавир).
АНТИХИПЕРЛИПИДИМИЧНИ СРЕДСТВА						
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно Механизъм : Повишаване на експозицията на дазабувир, дължащо се на инхибиране на CYP2C8, а повишаването на паритапревир вероятно се дължи на инхибиране на ОАТР от гемфиброзил.	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ дазабувир ↑ Паритапревир 	2,01 (1,71-2,38) 1,21 (0,94-1,57) -- 	11,25 (9,05-13,99) 1,38 (1,18-1,61) -- 	Неприложимо Неприложимо 	Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ						
Рифампицин Механизъм : индукция на CYP3A4/CYP2C8 от	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↓ дазабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
рифампицин						
БИГВАНИДНИ ПЕРОРАЛНИ АНТИХИПЕРГЛИКЕМИЧНИ СРЕДСТВА						
Метформин 500 mg единична доза	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	↓ метформин	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на метформин при едновременна употреба с Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ омбитасвир	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ паритапревир	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ						
Амлодипин 5 mg единична доза Механизъм : инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	↑ амлодипин	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	Неприложимо	Препоръчва се намаляване на дозата амлодипин с 50% и мониториране на клиничните ефекти на пациентите.
		↔ дазабувир	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
		↔ омбитасвир	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ паритапревир	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
ПРОТИВОЗАЧАТЪЧНИ						
етинилестрадиол/норгестимат 0,035/0,25 mg веднъж дневно Механизъм : вероятно се дължи на инхибиране на UGT от паритапревир, омбитасвир и дазабувир.	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	↔ етинилестрадиол	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Пероралните контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол, са противопоказани (вж. точка 4.3).
		Производни на норгестимат:				
		↑ норгестрел	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ норелгестромин	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↓ дазабувир	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
		↔ омбитасвир	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ паритапревир	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
норетиндрон (само прогестиново хапче) 0,35 mg веднъж дневно	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир	↔ норетиндрон	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Не е необходимо коригиране на дозата норетиндрон или Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ омбитасвир	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
		↑ паритапревир	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
ДИУРЕТИЦИ						
Фуросемид 20 mg единична доза Механизъм : вероятно се дължи на инхибиране на UGT1A1 от паритапрев ир, омбитасвир и дазабувир.	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонавир	↑ фуросемид	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	--	Мониториране на пациентите за клинична ефекти; може да се наложи намаляване на дозата на фуросемид с до 50%. Не е необходимо коригиране на дозата за Exviera + омбитасвир/паритапрев ир/ритонавир.
		↔ дазабувир	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ омбитасвир	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ паритапрев ир	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
НСV АНТИВИРУСНИ АГЕНТИ						
Софосбувир 400 mg веднъж дневно Механизъм : Инхибиране на BCRP and P-gp от паритапрев ир, ритонавир и дазабувир	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонавир	↑ софосбувир	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на софосбувир при приложение с Exviera + омбитасвир/паритапрев ир/ритонавир.
		↑ GS- 331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	Неприложимо	
		↔ дазабувир	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ омбитасвир	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ паритапрев ир	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ						
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) Механизъм : индукция на CYP3A4 от жълт кантарион	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↓дазабувир ↓омбитасвир ↓паритапревир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
HIV АНТИВИРУСНИ АГЕНТИ: ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ						
За общ коментар на лечението на коинфектирани с HIV пациенти, включително обсъждане на различни антиретровирусни схеми, които могат да се използват, моля, вижте точка 4.4 (Лечение на пациенти с коинфекция с HIV) и кратката характеристика на продукта на омбитасвир/паритапревир/ритонавир						

Лекарств ен продукт/В ъзможен механизъм на взаимодей ствие	ПРИЛАГА Н С	ДЕЙСТВИ Е	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
Абакавир/ ламивудин 600/300 mg веднъж дневно	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	↔ абакавир	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	Неприложи мо	Не е необходимо коригиране на дозата на абакавир или ламивудин при приложение с Exviera + омбитасвир/паритапрев ир/ритонавир.
		↓ ламивудине	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)		
		↔ дазабувир	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)		
		↔ омбитасвир	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)		
		↔ паритапрев ир	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)		
Атазанавир 300 mg веднъж дневно (давани по едно и също време) Механизъм : повишаван ето на експозиция та на паритапрев ир може да се дължи на инхибиране на ОАТР от атазанавир	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	↔ атазанавир	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Препоръчителната доза атазанавир е 300 mg, без ритонавир, в комбинация с Exviera + омбитасвир/паритапрев ир/ритонавир. Дозата ритонавир в омбитасвир/паритапрев ир/ритонавир ще осигури усилване на фармакокинетиката на атазанавир. Не е необходимо коригиране на дозата Exviera + омбитасвир/паритапрев ир/ритонавир. Комбинацията атазанавир и омбитасвир/паритапрев ир/ритонавир + дазабувир повишава нивата на билирубин, особено когато рибавирин е част от схемата на лечение на хепатит С, вижте точки 4.4 и 4.8.
		↓ дазабувир	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ омбитасвир	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ паритапрев ир	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
Атазанавир /ритонавир 300/100 mg веднъж дневно (прилаган вечер)	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	↔ атазанавир	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ дасабувир	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ омбитасвир	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑	2,19	3,16	11,95	

Лекарств ен продукт/В ъзможен механизъм на взаимодей ствие	ПРИЛАГА Н С	ДЕЙСТВИ Е	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
Механизъм : Повишаван ето на експозиция та на паритапрев ир може да се дължи на инхибиране на OATP1B1/ B3 и CYP3A от атазанавир и инхибиране то на CYP3A от допълнител ната доза ритонавир		паритрапре вир	(1,61-2,98)	(2,40-4,17)	(8,94-15,98)	
Дарунавир 800 mg веднъж дневно Механизъм : неизвестен	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	↓дарунавир	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Препоръчителната дневна доза дарунавир е 800 mg веднъж дневно, без ритонавир, в комбинация с омбитасвир/паритапрев ир/ритонавир + дазабувир (доза ритонавир в омбитасвир/паритапрев ир/ритонавир ще осигури усилване на фармакокинетиката на дарунавир). Тази схема на лечение може да се използва при липса на силна резистентност на протеазния инхибитор (т.е. resistance- associated mutations, RAM, свързаните с липса на дарунавир), вижте също точка 4.4 Дарунавир, комбиниран с омбитасвир/паритапрев ир/ритонавир + дазабувир не се препоръчва при пациенти със силна
		↔ дазабувир	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ омбитасвир	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ паритапрев ир	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	

Лекарств продукт/В ъзможен механизъм на взаимодей ствие	ПРИЛАГА Н С	ДЕЙСТВИ Е	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
						резистентност към протеазния инхибитор. Не е необходимо коригиране на дозата Exviera + омбитасвир/паритапрев ир/ритонавир.
Дарунавир/ ритонавир 600/100 mg два пъти дневно Механизъм : неизвестен	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	↔ дарунавир ↓ дазабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапрев ир	0,87 (0,79-0,96) 0,84 (0,67-1,05) 0,76 (0,65-0,88) 0,70 (0,43-1,12)	0,80 (0,74-0,86) 0,73 (0,62-0,86) 0,73 (0,66-0,80) 0,59 (0,44-0,79)	0,57 (0,48-0,67) 0,54 (0,49-0,61) 0,73 (0,64-0,83) 0,83 (0,69-1,01)	
Дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно (прилаган вечер) Механизъм : неизвестен	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	↑ дарунавир ↓ дазабувир ↔ омбитасвир ↓ паритапрев ир	0,79 (0,70-0,90) 0,75 (0,64-0,88) 0,87 (0,82-0,93) 0,70 (0,50-0,99)	1,34 (1,25-1,43) 0,72 (0,64-0,82) 0,87 (0,81-0,93) 0,81 (0,60-1,09)	0,54 (0,48-0,62) 0,65 (0,58-0,72) 0,87 (0,80-0,95) 1,59 (1,23-2,05)	
Долутеграв ир 50 mg веднъж дневно Механизъм : вероятно се дължи на инхибиране на UGT1A1 от паритапрев ир, дазабувир и омбитасвир и на инхибиране на CYP3A4 от	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	↑ долутеграви р ↔ дазабувир ↔ омбитасвир ↔ паритапрев ир	1,22 (1,15-1,29) 1,01 (0,92-1,11) 0,96 (0,89-1,03) 0,89 (0,69-1,14)	1,38 (1,30-1,47) 0,98 (0,92-1,05) 0,95 (0,90-1,00) 0,84 (0,67-1,04)	1,36 (1,19-1,55) 0,92 (0,85-0,99) 0,92 (0,87-0,98) 0,66 (0,59-0,75)	Не е необходимо коригиране на дозата на долутегравир при приложение с Exviera + омбитасвир/паритапрев ир/ритонавир.

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАНС	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
ритонавир						
лопинавир/ритонавир	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ лопинавир	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно или 800/200 mg веднъж дневно не се препоръчва с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, поради повишаване на експозицията на паритапревир (вж. кратката характеристика на продукта на омбитасвир/паритапревир/ритонавир).
400/100 mg, два пъти дневно		↔ дазабувир	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
Механизъм : Повишаването на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибиране на CYP3A/ефлуксните транспортери от лопинавир и по-високата доза ритонавир.		↔ омбитасвир	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ паритапревир	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
НIV АНТИВИРУСНИ АГЕНТИ: НЕ-НУКЛЕОЗИДНИ ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА						
Рилпивирин ²	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ рилпивирин	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Едновременното прилагане на Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рилпивирин веднъж дневно трябва да се обмисля само при пациенти без данни за удължаване на QT-интервала и без едновременното прилагане на други лекарствени продукти, които удължават QT-интервала. Ако се прилага комбинацията, трябва да се извършва и многократно ЕКГ-проследяване, вижте точка 4.4.
25 mg веднъж дневно сутрин с храна		↔ дазабувир	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
Механизъм : инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.		↔ омбитасвир	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ паритапревир	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАНЕ	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
						Не е необходимо коригиране на дозата Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксилен фумарат 600/300/200 mg веднъж дневно Механизъм: вероятна индукция на CYP3A4 от ефавиренц.	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Едновременно прилагане на основани на ефавиренц (индуктор на CYP3A4) режими с паритапревир/ритонавир + дазабувир е довело до повишаване на ALT и следователно до прекратяване на проучването.				Едновременно прилагане с ефавиренц е противопоказано (вж. точка 4.3).
Невирапин етравирин	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↓ дазабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
HIV АНТИВИРУСНИ АГЕНТИ: ИНХИБИТОРИ НА ТРАНСФЕРА НА ИНТЕГРАЗНАТА ВЕРИГА						
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно Механизъм: инхибиране на UGT1A1 от паритапревир, омбитасвир и дазабувир.	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ ралтегравир Не са наблюдавани клинично значими промени в експозициите на дазабувир, паритапревир и омбитасвир (въз основа на сравнение с исторически данни) по време на едновременно прилагане.	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Не е необходимо коригиране на дозата ралтегравир или Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
HIV АНТИВИРУСНИ АГЕНТИ: НУКЛЕОЗИДНИ ИНХИБИТОРИ						
Емтрицитабин/тенофовир 200 mg веднъж	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ емтрицитабин ↔ тенофовир ↔ дазабувир	1,05 (1,00-1,12) 1,07 (0,93-1,24) 0,85 (0,74-0,98)	1,07 (1,00-1,14) 1,13 (1,07-1,20) 0,85 (0,75-0,96)	1,09 (1,01-1,17) 1,24 (1,13-1,36) 0,85 (0,73-0,98)	Не е необходимо коригиране на дозата емтрицитабин/тенофовир и Exviera + омбитасвир/паритапревир.

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
дневно/300 mg веднъж дневно						ир/ритонавир.
		↔ омбитасвир	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ паритапревир	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
ИНХИБИТОРИ НА HMG CoA РЕДУКТАЗА						
Розувастатин	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир	↑ розувастатин	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Максималната дневна доза на розувастатин трябва да е 5 mg (вж. точка 4.4). Не е необходимо коригиране на дозата Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
↔ дазабувир		1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)		
Механизъм : инхибиране на OATP от паритапревир и инхибиране на BCRP от дазабувир, паритапревир и ритонавир.		↔ омбитасвир	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ паритапревир	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Правастатин	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир	↑ правастатин	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	Неприложимо	Намалете дозата на правастатин с 50%. Не е необходимо коригиране на дозата Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
10 mg веднъж дневно		↔ дазабувир	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
Механизъм : инхибиране на OATP от паритапревир и ритонавир		↔ омбитасвир	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ паритапревир	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
Флувастатин	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ флувастатин ↑ питавастатин ↔ дазабувир ↔ омбитасвир ↔ паритапревир				Не се препоръчва едновременната употреба на флувастатин и питавастатин (вж. точка 4.4). Временното преустановяване на флувастатин и питавастатин се

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГА НС	ДЕЙСТВИ Е	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
Питавастанин Механизъм: инхибиране на ОАТР1В от паритапревир						препоръчва за периода на лечението. Ако се налага лечение със статин по време на периода на лечение, е възможно преминаването към намалена доза розувастанин. Не е необходимо коригиране на дозата на Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
ИМУНОСУПРЕСОРИ						
Циклоспорин 30 mg веднъж дневно единична доза ³ Механизъм: ефектът върху циклоспорин се дължи на инхибиране на СYP3A4 от ритонавир, а повишаването на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибиране на ОАТР/BCRP/P-gp от циклоспорин.	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ циклоспорин	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4, 73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	При започване на едновременното прилагане с Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир дайте една пета от общата дневна доза циклоспорин веднъж дневно, с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Следете нивата на циклоспорин и коригирайте дозата и/или честотата на приемите, ако е необходимо. Не е необходимо коригиране на дозата Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↓ дазабувир	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ омбитасвир	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ паритапревир	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
Такролимус	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ такролимус	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	При започване на едновременното прилагане с дазабувир и омбитасвир/
		↔ дазабувир	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГА Н С	ДЕЙСТВИ Е	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
2 mg единична доза ⁴	р					паритапревир /ритонавир прилагайте 0,5 mg такролимус веднъж всяка седмица. Проследявайте нивата на такролимус и коригирайте дозата и/или дозовата честота както е необходимо. Не е необходимо коригиране на дозата Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
Механизъм : ефектът върху такролимус се дължи на инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.		↔ омбитасвир	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ паритапревир	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
ХЕЛАТОРИ НА ЖЕЛЯЗО						
Деферазирокс	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ дазабувир				Деферазирокс може да повиши експозицията на дазабувир и трябва да се използва с повишено внимание.
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ИЗПОЛЗВАНИ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА						
Терифлуномид	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ дазабувир				Терифлуномид може да повиши експозицията на дазабувир и трябва да се използва с повишено внимание.
ОПИОИДИ						
Метадон	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↔ R-метадон	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Не е необходимо коригиране на дозата метадон и Exviera+ омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
20-120 mg веднъж дневно ⁵		↔ S-метадон	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ омбитасвир/паритапревир и дазабувир (основано на сравнения на кръстосани проучвания)				
бупренорфин/налуксон	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ бупренорфин	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Не е необходимо коригиране на дозата бупренорфин/налуксон и Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
4-24 mg/1-6 mg веднъж дневно ⁵		↑ норбупренорфин	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49- 2,97)	
		↑ налуксон	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	Неприложимо	
Механизъм		↔ омбитасвир/паритапревир и дазабувир (основано на сравнения на кръстосани проучвания)				

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАНЕ	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
: инхибиране на CYP3A4 от ритонавир и инхибиране на UGT от паритапревир, омбитасвир и дазабувир.						
МУСКУЛНИ РЕЛАКСАНТИ						
Каризопродол 250 mg единична доза Механизъм : индукция на CYP2C19 от ритонавир	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир	↓ Каризопродол	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на каризопродол; увеличете дозата при клинични показания.
		↔ дазабувир	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
		↔ омбитасвир	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ паритапревир	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
Циклобензаприн 5 mg единична доза Механизъм : намаляване вероятно поради индукция на CYP1A2 от ритонавир	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир	↓ циклобензаприн	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на циклобензаприн; увеличете дозата при клинични показания.
		↔ дазабувир	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
		↔ омбитасвир	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ паритапревир	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ						
Парацетамол (даван като фиксирана доза хидрокодон /парацетамол) 300 mg единична доза	Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир	↔ Парацетамол	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на парацетамол при приложение с Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ омбитасвир	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ паритапревир	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Хидрокодон (даван	Exviera + омбитасвир/	↑ хидрокодон	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	Неприложимо	Трябва да се има предвид намаляване на

Лекарств ен продукт/В ъзможен механизъм на взаимодей ствие	ПРИЛАГА Н С	ДЕЙСТВИ Е	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
като фиксирана доза хидрокодон /парацетам ол) 5 mg единична доза Механизъм : инхибиране на CYP3A4 от ритонавир	паритапрев ир/ритонави р	Промените при дазабувир, омбитасвир и паритапревир са същите, както при парацетамол по-горе.				дозата хидрокодон с 50% и/или клинично наблюдение при приложение с Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА						
Омепразол 40 mg веднъж дневно Механизъм : индуциране на CYP2C19 от ритонавир.	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	↓ омепразол ↔ дазабувир ↔ омбитасвир ↔ паритапрев ир	0,62 (0,48-0,80) 1,13 (1,03-1,25) 1,02 (0,95-1,09) 1,19 (1,04-1,36)	0,62 (0,51-0,75) 1,08 (0,98-1,20) 1,05 (0,98-1,12) 1,18 (1,03-1,37)	Неприложи мо 1,05 (0,93-1,19) 1,04 (0,98-1,11) 0,92 (0,76-1,12)	Ако е клинично показано, използвайте по-високи дози омепразол. Не е необходимо коригиране на дозата Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
Езомепразол Ланзопразол Механизъм : индуциране на CYP2C19 от ритонавир.	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	Не е изследвано. Очаква се: ↓ езомепразол, ланзопразол				Ако е клинично показано, може да са необходими по-високи дози езомепразол/ланзопразол
СЕДАТИВИ/ХИПНОТИЦИ						
Золпидем 5 mg единична доза	Exviera + омбитасвир/ паритапрев ир/ритонави р	↔ золпидем ↔ дазабувир	0,94 (0,76-1,16) 0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,74-1,23) 0,95 (0,84-1,08)	Неприложи мо 0,92 (0,83-1,01)	Не е необходимо коригиране на дозата золпидем. Не е необходимо

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГА Н С	ДЕЙСТВИ Е	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
		↔ омбитасвир	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	коригиране на дозата на Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↓ паритапревир	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Диазепам 2 mg единична доза Механизъм : индукция на CYP2C19 от ритонавир	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↓ диазепам	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	Неприложимо	Не е необходимо коригиране на дозата на диазепам; увеличете дозата при клинични показания.
		↓ нордиазепам	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	Неприложимо	
		↔ дазабувир	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ омбитасвир	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ паритапревир	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Алпразолам 0,5 mg единична доза Механизъм : инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.	Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир	↑ алпразолам	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	Неприложимо	Препоръчва се клинично мониториране на пациентите. Трябва да се предвиди понижаване на дозата на алпразолам въз основа на клиничния отговор. Не е необходимо коригиране на дозата Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир.
		↔ дазабувир	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ омбитасвир	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ паритапревир	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	

Лекарствен продукт/Възможен механизъм на взаимодей- ствие	ПРИЛАГА- НА С	ДЕЙСТВИ- Е	C _{max}	AUC	C _{trough}	Клинични коментари
ТИРОИДНИ ХОРМОНИ						
Левотироксин Механизъм: инхибиране на UGT1A1 от паритапреви- р, омбитасвир и дазабувир.	Exviera + омбитасвир/п- аритапревир/ ритонавир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ левотироксин				Клинично проследяване и коригиране на дозата може да е необходимо за левотироксин.
1. Лопинавир/ритонавир 800/200 mg веднъж дневно (прилаган вечер) също е прилаган с дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Ефектът върху C_{max} и AUC на директно действащите антивирусни средства (ДАС) и лопинавир е подобен на този, наблюдаван при прилагане на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно с дазабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир. 2. Рилпивирирн също е прилаган в проучването вечер с храна и 4 часа след вечеря с Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Ефектът върху експозицията на рилпивирирн е подобен на този, наблюдаван при прилагане на рилпивирирн сутрин с храна с Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир. 3. Циклоспорин 100 mg, прилаган самостоятелно и 30 mg, прилаган с Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Коригираните съотношения на дозата на циклоспорин са показани за взаимодействие с Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир. 4. Такролимус 2 mg е прилаган самостоятелно или в комбинация с Exviera + омбитасвир/ паритапревир/ритонавир. Коригираните съотношения на дозата на такролимус са показани за взаимодействие с Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир. 5. Параметри, коригирани за доза, за метадон, бупренорфин и налоксон. Бележка: Дозите, използвани за Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир са били: омбитасвир 25 mg, паритапревир 150 mg, ритонавир 100 mg, веднъж дневно и дазабувир 400 mg два пъти дневно или 250 mg два пъти дневно. Експозициите на дазабувир постигнати с лекарствената форма от 400 mg и с таблетки от 250 mg са подобни. Exviera + омбитасвир/паритапревир/ритонавир е прилаган като многократни дози във всичките проучвания на лекарствените взаимодействия, освен при проучванията на лекарствените взаимодействия с карбамазепин, гемфиброзил, кетоконазол и сулфаметоксазол/триметоприм.						

Педиатрична популация

Проучванията за лекарствените взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Трябва да се предприемат изключителни мерки, за да се избегне бременност при пациенти-жени и партньорките на пациенти-мъже, когато Exviera се прилага с рибавирин. Установени са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти при всички животински видове, експонирани на рибавирин; поради това рибавирин е противопоказан при бременни жени и при техните партньори. За допълнителна информация направете справка с кратката характеристика на продукта рибавирин.

Пациенти жени: Жените с детероден потенциал не трябва да приемат рибавирин, освен ако не използват ефективни форми на контрацепция по време на лечението и за период от 4 месеца след приключването му.

Пациенти мъже и техните партньорки: И пациентите мъже, и техните партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективни форми на контрацепция по време на лечението с рибавирин и за период от 7 месеца след приключването му.

Етинилестрадиол е противопоказан в комбинация с Exviera (вж. точка 4.3). Вижте допълнителната информация за специфични хормонални контрацептиви в точки 4.3 и 4.4.

Бременност

Данните от употребата на Exviera при бременни жени са много ограничени. Проучванията при животни не показват вреден директен или индиректен ефект по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на Exviera по време на бременност.

Ако рибавирин се прилага едновременно с Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, валидни са противопоказанията при употреба на рибавирин по време на бременност (вж. също кратката характеристика на продукта рибавирин).

Кърмене

Не е известно дали дазабувир и метаболитите му се екскретират в човешката кърма. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на дазабувир и метаболитите му в млякото (вж. точка 5.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с Exviera като се има предвид значението на терапията за майката, поради възможността за нежелани реакции към лекарствения продукт при кърмачета на естествено хранене. Пациентите, приемащи рибавирин, трябва да направят справка и с кратката характеристика на продукта рибавирин.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на дазабувир върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вреден ефект върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат информирани, че има случаи на умора по време на лечение с Exviera в комбинация с омбитасвир/ паритапревир /ритонавир и рибавирин (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Обобщението на безопасността се основава на сборни данни от клинични изпитвания фаза 2 и 3, при повече от 2 600 лица, които са получили Eхvіегa и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без рибавирин.

При лицата, приемащи Eхvіегa и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин, най-често съобщаваните нежелани реакции (повече от 20% от участниците) са изтощение и гадене. Процентът на лицата, които са прекратили окончателно лечението поради нежелани реакции е бил 0,2% (5/2 044), а при 4,8% (99/2 044) от лицата, дозата на рибавирин е намалена, поради нежелани реакции.

При лица, приемащи Eхvіегa и омбитасвир/паритапревир/ритонавир без рибавирин, нежеланите събития, обикновено свързани с рибавирин (например гадене, безсъние, анемия), са по-малко чести и няма лица (0/588), които да са преустановили окончателно лечението, поради нежелани реакции.

Профилът на безопасност на Eхvіегa и омбитасвир/паритапревир/ритонавир е подобен при лица без цироза и с компенсирана цироза, с изключение на повишената честота на преходна хипербилирубинемия, когато рибавирин е част от схемата на лечение.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В таблица 3 са изброени нежеланите реакции, при които съществува поне умерена възможност за причинно-следствена връзка между прилагане на дазабувир в комбинация с омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без рибавирин и нежеланото събитие. Повечето от нежеланите реакции, представени в Таблица 3, са с тежест от степен 1 в схемите на лечение, съдържащи Eхvіегa и омбитасвир/паритапревир/ритонавир.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системно-органен клас и честота. Честотата е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 3. Нежелани реакции, установени при прием на Eхviera в комбинация с омбитасвир/ паритапревир /ритонавир или омбитасвир/ паритапревир /ритонавир и рибавирин

Честота	Ехviera и омбитасвир/ паритапревир /ритонавир + рибавирин* N = 2044	Ехviera и омбитасвир/ паритапревир /ритонавир N = 588
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		
Чести	Анемия	
<i>Психични нарушения</i>		
Много чести	Безсъние	
<i>Стомачно-чревни нарушения</i>		
Много чести	Гадене	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		
Много чести	Пруритус	
Чести		Пруритус
Редки	ангиоедем	ангиоедем
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане</i>		
Много чести	Астения	
	Умора	

*Получените данни включват всички лица, инфектирани с генотип 1 във фази 2 и 3 на изпитванията, включително лица с цироза. Бележка: за лабораторните аномалии направете справка с Таблица 4.

Описание на избрани нежелани реакции

Лабораторни аномалии

Промените в избрани лабораторни параметри са описани в Таблица 4. Представени са успоредно, за да се опрости представянето; не трябва да се прави директно сравнение между изпитвания с различен дизайн.

Таблица 4. Избрани новопоявили се лабораторни аномалии при лечението

Лабораторни параметри	SAPPHIRE I и II	PEARL II, III, и IV	TURQUOISE II (лица с цироза)
	Exviera и омбитасвир/ паритапревир /ритонавир+ рибавирин 12 седмици N = 770 n (%)	Exviera и омбитасвир/ паритапревир /ритонавир12 седмици N = 509 n (%)	Exviera и омбитасвир/ паритапревир /ритонавир+ рибавирин 12 или 24 седмици N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × ULN* (степен 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ULN (степен 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Хемоглобин			
<100-80 g/l (степен 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (степен 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (степен 4)	0	0	1/380 (0,3%)
Общ билирубин			
>3-10 × ULN (степен 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ULN (степен 4)	1/765 (0,1%)	0	0
*ULN: горна граница на нормата			

Повишения на серумната ALT

В един сборен анализ от клиничните изпитвания с Exviera и омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир с и без рибавирин, след започване на лечението, 1% от лицата са получили нива на серумната ALT над 5 пъти по-високи от горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN). Тъй като честотата на това повишение е 26% сред жените, приемащи едновременно етинилестрадиол-съдържащо лекарство, такива лекарствени продукти са противопоказани за прилагане с Exviera и омбитасвир/ паритапревир/ритонавир. Не е наблюдавано увеличение на честотата на повишение на ALT при другите видове системни естрогени, които обикновено се използват при хормонално-заместителна терапия (напр. естрадиол и конюгирани естрогени). Типично, повишението на ALT е безсимптомно и обикновено настъпва през първите 4 седмици на лечение (средно време 20 дни, граници 8-57 дни) като в повечето случаи отзвучава при продължаване на терапията. Двама пациенти са прекратили приема на Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир поради повишение на ALT, единият от които е бил на етинилестрадиол. Трима пациенти са прекъснали приема на Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир за период от един до седем дни, включително пациент на етинилестрадиол. Повечето от тези повишения на ALT са преходни и се оценяват като свързани с Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Повишението на ALT обикновено не е свързано с повишение на билирубина. Цирозата не е рисков фактор за повишена ALT (вж. точка 4.4).

Повишаване на серумния билирубин

Преходни повишавания на серумния билирубин са били наблюдавани (обикновено индиректно) при лица, получаващи Exviera и омбитасвир/ паритапревир /ритонавирс рибавирин, което е свързано с инхибирането на транспортерите на билирубин OATP1B1/1B3 от паритапревир и индуцираната от рибавирин хемолиза. Повишението на билирубин настъпва след започване на лечението, достига максимум при седмица 1 и обикновено отзвучава в процеса на лечението.

Повишението на билирубин не се асоциира с повишаване на аминотрансферазата. Честотата на индиректното повишаване на билирубин е по-малка при лицата, които не получават рибавирин.

Реципиенти с чернодробна трансплантация

Общият профил на безопасност при реципиентите с чернодробна трансплантация, инфектирани с HCV, на които е прилаган Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и рибавирин (в допълнение към тяхното имunosупресорно лекарство), е подобен на този при лицата, лекувани с Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир и рибавирин в клиничните изпитвания фаза 3, въпреки че някои нежелани реакции са с по-голяма честота. 10 лица (29,4%) след изходно ниво имат най-малко една стойност на хемоглобина под 10 g/dL. При 10 от 34 лица (29,4%) дозата на рибавирин е изменена поради понижение на хемоглобина, а при 2,9% (1/34) прилагане на рибавирин е прекъснато. Изменението на дозата на рибавирин не повлиява честотата на SVR. 5 лица са имали нужда от еритропоедин, като всички те са започнали рибавирин с начална доза от 1 000 до 1 200 mg дневно. Никой от участниците не е получил кръвопреливане.

Пациенти с HIV/HCV коинфекция

Общият профил на безопасност при лицата, инфектирани едновременно с HCV/HIV-1, е подобен на този, наблюдаван при лица, инфектирани само с HCV. Преходно повишение на общия билирубин > 3 пъти горната граница на нормата (предимно индиректния) настъпва при 17 (27,0%) лица; 15 от тези лица са получавали атазанавир. Нито едно от лицата с хипербилирубинемия не е имало едновременно повишение на аминотрансферазите.

Нежелани реакции, докладвани в постмаркетинговия период

Хепатобилиарни нарушения: чернодробна декомпенсация, чернодробна недостатъчност са наблюдавани по време на лечението с Eхviera с омбитасвир/паритапревир/ритонавир, с или без рибавирин (вж. точка 4.4). Тези събития са с неизвестна честота.

Педиатрична популация

Безопасността на Eхviera при деца и юноши на възраст < 18 години още не е установена. Липсват данни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Най-високата документирана еднократна доза дазабувир, приложена на здрави доброволци, е била 2 g. Не са наблюдавани нежелани реакции, свързани с проучваното лекарство или клинично значими лабораторни отклонения. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се наблюдава за всякакви признаци и симптоми на нежелани реакции или ефекти и веднага да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение; директно действащи антивирусни средства, АТС код: J05AX16

Механизъм на действие

Дазабувир е не-нуклеозиден инхибитор на HCV РНК-зависимата РНК полимераза, кодиран от гена NS5B, който е жизненоважен за репликацията на вирусния геном.

Едновременното прилагане на дазабувир с омбитасвир/паритапревир/ритонавир комбинира три директно действащи антивирусни средства с различни механизми на действие и неприпокриващи се профили на резистентност към таргетния HCV на различни етапи на жизнения цикъл на вируса. Направете справка с кратката характеристика на продукта на омбитасвир/паритапревир/ритонавир за неговите фармакологични свойства.

Активност в клетъчни култури и биохимични проучвания

EC₅₀ на дазабувир срещу генотипи 1a-H77 и 1b-Con1 щамове в изследвани клетъчни култури на HCV репликон е бил съответно 7,7 и 1,8 nM. Репликоновата активност на дазабувир отслабва 12 до 13 пъти при наличие на 40% човешка плазма. Средната EC₅₀ на дазабувир срещу репликони, съдържащи NS5B от панел на нелекувани досега генотипи 1a и 1b изолати в изследване на клетъчни култури от HCV репликон е била съответно 0,77 nM (обхват 0,4 до 2,1 nM; n=11) и 0,46 nM (обхват 0,2 до 2 nM; n=10). При биохимични изследвания дазабувир инхибира панел от полимерази на генотипи 1a и 1b със средна IC₅₀ стойност 4,2 nM (обхват 2,2 до 10,7 nM; n=7).

Метаболитът М1 на дазабувир има стойности на EC₅₀ от 39 и 8 nM съответно срещу генотип 1a-H77 и 1b-Con1 щамове при изследване на клетъчни култури от HCV репликон, а активността на метаболита М1 отслабва 3 до 4 пъти при наличие на 40% човешка плазма. В биохимични изследвания дазабувир има намалена активност срещу NS5B полимерази от HCV генотипи 2a, 2b, 3a и 4a (стойностите на IC₅₀ варират от 900 nM до >20 µM).

Резистентност

В клетъчна култура

Резистентността към дазабувир, отнесена към вариантите NS5B, подобрена от клетъчни култури, или установена във фаза 2b и 3 клинични изпитвания е фенотипно характеризирана в съответните репликони на генотип 1a или 1b.

При генотип 1a, субституциите C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R и Y561H в HCV NS5B намаляват чувствителността към дазабувир. В реплика на генотип 1a, активността на дазабувир намалява съответно 21 до 32 пъти от M414T, S556G или Y561H субституциите; 152 до 261 пъти от A553T, G554S или S556R субституциите и 1472 и 975 пъти от C316Y и Y448H субституциите. G558R и D559G/N са наблюдавани като новопоявили се субституции, но активността на дазабувир срещу тези варианти не може да бъде установена поради слаб репликационен капацитет. В генотип 1b субституциите C316N, C316Y, M414T, Y448H и S556G в HCV NS5B редуцират възприемчивостта към дазабувир. Активността на дазабувир е редуцирана съответно 5 и 11 пъти от C316N и S556G, 46 пъти от M414T или Y448H и 1569 пъти от C316Y субституциите в генотип 1b реплика. Дазабувир запазва пълната си активност срещу репликоните, съдържащи субституции S282T в нуклеозид-свързващото място, M423T в мястото на долния палец и P495A/S, P496S или V499A в мястото на горния палец.

Ефект на HCV субституции/полиморфизъм на изходно ниво върху терапевтичния отговор

Проведен е сборен анализ на участниците с генотип 1 HCV инфекция, които са лекувани с дазабувир, омбитасвир и паритапревир с или без рибавирин в клинични изпитвания фаза 2b и 3, за изследване на връзката между NS3/4A, NS5A или NS5B субституции/полиморфизми и изхода от лечение при тези препоръчани режими на лечение.

В проби на изходно ниво на повече от 500 генотипа 1a в този анализ, най-често срещаните, свързани с резистентност варианти, са били M28V (7,4%) в NS5A и S556G (2,9%) в NS5B. Q80K, въпреки че е преобладаващ полиморфизъм в NS3 (41,2% от пробите), дава минимална резистентност към паритапревир. Свързаните с резистентност варианти при аминокиселинни позиции R155 и D168 в NS3 са наблюдавани рядко (по-малко от 1%) при изходно ниво. В проби на изходно ниво на повече от 200 генотипа 1b в този анализ, най-често наблюдаваните, свързани с резистентност варианти са били Y93H (7,5%) в NS5A и C316N (17,0%) и S556G (15%) в NS5B. Имайки предвид ниските степени на вирусологичен неуспех, наблюдавани с препоръчаните схеми на лечение за инфектирани с HCV генотипи 1a- и 1b лица, наличието на варианти при изходно ниво изглежда има малко влияние върху прогнозата за постигане на SVR.

В клинични проучвания

От 2 510 инфектирани с HCV генотип 1 участници, лекувани в клинични изпитвания фази 2b и 3, със схеми, съдържащи дазабувир, омбитасвир и паритапревир, с или без рибавирин (в продължение на 8, 12 или 24 седмици) общо 74 участници (3%) са имали вирусологичен неуспех (предимно рецидив след лечението). Новопоявилите се варианти по време на лечението и тяхното честота в популациите с вирусологичен неуспех са показани в Таблица 5. При 67 инфектирани участници с генотип 1a, NS3 варианти са наблюдавани в 50 случая, NS5A варианти — в 46 случая, NS5B варианти — в 37 случая, и новопоявили се варианти е имало във всички 3 останали прицелни участъци на лекарството при 30 участници. При 7 инфектирани с HCV генотип 1b участници са наблюдавани новопоявили се варианти по време на лечението при 4 участници в NS3, при 2 участници в NS5A и при 1 участник едновременно в NS3 и NS5A. Никои от участниците, инфектирани с генотип 1b, не са имали варианти, възникващи по време на лечението при 3-те прицелни участъка на лекарството.

Таблица 5. Аминокиселинни субституции, възникнали по време на лечението, в сборния анализ на схеми на лечение с Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, с и без RBV в клинични изпитвания фаза 2b и фаза 3 (N=2510)

Цел	Новопоявили се аминокиселинни субституции ^a	Генотип 1a N=67 ^b % (n)	Генотип 1b N=7 % (n)
NS3	V551 ^c	6 (4)	--
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5%	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V ^e	9 (6)	--
	Q30R ^e	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	<5%	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	--

- Наблюдавани при поне 2 участници от един и същ субтип.
- N=66 за мишената NS5B.
- Субституциите са наблюдавани в комбинация с други новопоявили се субституции при NS3 позиция R155 или D168.
- Наблюдавани в комбинация при участници, инфектирани с генотип 1b.
- Наблюдавани в комбинация при 6% (4/67) от участниците.

Забележка: следните варианти са избрани в клетъчни култури, но не са новопоявили се: NS3 варианти A156T при генотип 1a и R155Q и D168H при генотип 1b; NS5A варианти Y93C/H при генотип 1a и L31F/V или Y93H в комбинация с L28M, L31F/V или P58S при генотип 1b; и NS5B варианти Y448H при генотип 1a и M414T и Y448H при генотип 1b.

Персистиране на субституциите, свързани с резистентност

Персистирането на аминокиселинните субституции, свързани с резистентност към дазабувир, омбитасвир и паритапревир, съответно при NS5B, NS5A и NS3, е изследвано при участници, инфектирани с генотип 1a в изпитвания фаза 2b. Свързаните с дазабувир новопоявили се варианти M414T, G554S, S556G, G558R или D559G/N в NS5B са наблюдавани при 34 участници. Свързаните с омбитасвир новопоявили се варианти M28T, M28V или Q30R в NS5A са наблюдавани при 32 участници. Свързаните с паритапревир новопоявили се варианти V36A/M, R155K или D168V са наблюдавани в NS3 при 47 участници.

NS3 вариантите V36A/M и R155K, и NS5B варианти M414T и S556G, остават откриваеми през седмица 48 след лечението, докато NS3 варианти D168V и всички други NS5B варианти не се наблюдават през седмица 48 след лечението. Всички новопоявили се варианти в NS5A остават откриваеми през седмица 48 след лечението. Поради високата степен на SVR при генотип 1b, не може да се установи тенденция за наличие на новопоявили се варианти при този генотип.

Липсата на откриване на вируси, съдържащи субституции, свързани с резистентност, не означава, че резистентните вируси повече не присъстват в клинично значими нива. Дългосрочното клинично въздействие на вирусите, съдържащи новопоявили се или

присъстващи резистентни субституции на Eхvіегa и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, върху бъдещото лечение, не е известно.

Кръстосана резистентност

Очаква се кръстосана резистентност между инхибиторите на NS5A, NS3/4A протеазните инхибитори и не-нуклеозидните NS5B инхибитори по класове. Въздействието от предишния опит в лечението с дазабувир, омбитасвир или паритапревир върху ефикасността на други NS5A инхибитори, NS3/4A протеазни инхибитори или NS5B инхибитори, не е проучвано.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Eхvіегa в комбинация с омбитасвир/паритапревир/ритонавир с и без рибавирин, е оценена в седем клинични изпитвания фаза 3, включително две изпитвания само при участници с компенсирана цироза (Child-Pugh A), при повече от 2 360 участници с генотип 1 хронична хепатит С инфекция, както е обобщено в Таблица 6.

Таблица 6. Фаза 3 общи мултицентрови изпитвания, проведени с Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без рибавирин (RBV).

Изпитване	Брой лекувани участници	HCV генотип (GT)	Обобщен дизайн на проучването
Нелекувани досега, без цироза			
SAPPHIRE I	631	GT1	Рамо А: Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV Рамо В: плацебо
PEARL III	419	GT1b	Рамо А: Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV Рамо В: Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир
PEARL IV	305	GT1a	Рамо А: Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV Рамо В: Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир
Лекувани преди с пегинтерферон+рибавирин, без цироза			
SAPPHIRE II	394	GT1	Рамо А: Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV Рамо В: плацебо
PEARL II (отворено)	179	GT1b	Рамо А: Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV Рамо В: Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир
Нелекувани и лекувани преди с пегинтерферон+рибавирин, с компенсирана цироза			
TURQUOISE II (отворено)	380	GT1	Рамо А: Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV (12 седмици) Рамо В: Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир + RBV (24 седмици)
TURQUOISE III (отворено)	60	GT1b	Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир (12 седмици)

Във всички седем изпитвания, дозата Exviera е била 250 mg два пъти дневно, а дозата на омбитасвир/паритапревир/ритонавир е била 25 mg/150 mg/100 mg веднъж дневно. За всички участници, получавали рибавирин, дозата рибавирин е била 1000 mg дневно за участници с тегло по-малко от 75 kg или 1200 mg дневно за участници с тегло по-голямо или равно на 75 kg.

Траен вирусологичен отговор (Sustained virologic response, SVR) е бил първичната крайна точка, за определяне на степента на излекуване на HCV, в проучванията фаза 3, и е дефиниран като количествено неопределима или неоткриваема HCV РНК, 12 седмици след края на лечението (SVR12). Продължителността на лечението е фиксирана за всяко изпитване и не се ръководи от нивата на HCV РНК на участниците (алгоритъм, който не се влияе от отговора). Плазмените стойности на HCV РНК по време на изпитването са измервани посредством

COBAS TaqMan HCV тест (версия 2.0), за използване с High Pure System. Изпитванията имат долна граница на количествено определяне (lower limit of quantification, LLOQ) 25 IU за ml.

Клинични изпитвания при нелекувани досега възрастни

SAPPHERE-I – нелекувани досега участници с генотип 1

SAPPHERE-I е рандомизирано, глобално мултицентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване, проведено при 631 нелекувани досега възрастни, без цироза, с хронична инфекция с вируса на хепатит с генотип 1. Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир са прилагани в продължение на 12 седмици на лечение, в комбинация с рибавирин. Участниците, рандомизирани към рамото на плацебо, са получавали плацебо в продължение на 12 седмици, след което са получили открито Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, в комбинация с рибавирин, в продължение на 12 седмици.

Лекуваните участници (N=631) са били на средна възраст 52 години (диапазон: 18 до 70); 54,5% мъже; 5,4% от черната раса; 16,2% са имали индекс на телесната маса най-малко 30 kg/m²; 15,2% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 69,3% са имали генотип IL28B non-CC; 79,1% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 15,4% са имали портална фиброза (F2) и 8,7% са имали мостова фиброза (F3); 67,7% са имали HCV генотип 1a инфекция; 32,3% са имали HCV генотип 1b инфекция.

Таблица 7 показва SVR12 за генотип 1-инфектирани, нелекувани участници, получаващи Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинация с рибавирин, в продължение на 12 седмици в SAPPHERE-I.

Таблица 7. SVR12 за генотип 1-инфектирани, нелекувани досега участници в SAPPHERE-I

Резултат от лечението ¹	Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV за 12 седмици		
	n/N	%	95% CI
Всички SVR12	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV генотип 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV генотип 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
Резултат за пациенти без SVR12			
ВН по време на лечението ^a	1/473	0,2	
Рецидив	7/463	1,5	
Друго ^b	9/473	1,9	

a. Потвърдена HCV $\geq$ 25 IU/ml след HCV РНК $<$ 25 IU/ml по време на лечението, потвърдено 1 log₁₀ IU/ ml повишение на HCV РНК от най-ниската точка, или персистираща HCV РНК $\geq$ 25 IU/ ml при поне 6 седмично лечение.

b. Друго включва ранно спиране на лекарството, което не се дължи на вирусологичен неуспех и липсващи HCV РНК стойности в прозореца на SVR12.

Няма участници с HCV генотип 1b инфекция, претърпели неуспех на лечението и един участник с HCV генотип 1b инфекция е получил рецидив.

PEARL-III – нелекувани досега участници с генотип 1b

PEARL-III е рандомизирано, глобално мултицентрово, двойносляпо, контролирано изпитване, проведено при 419 нелекувани възрастни с хронична инфекция с вируса на хепатит С с генотип 1b, без цироза. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, с или без рибавирин за 12 седмично лечение.

Лекуваните участници (N=419) са били със средна възраст 50 години (диапазон: 19 до 70); 45,8% мъже; 4,8% чернокожи; 16,5% са имали индекс на телесната маса най-малко 30 kg/m²;

9,3% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 79,0% са имали генотип IL28B non-CC; 73,3% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 20,3% са имали портална фиброза (F2) и 10,0% са имали мостова фиброза (F3).

Таблица 8 показва степените на SVR12 за генотип 1b-инфектирани, нелекувани участници, получавали Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без рибавирин, в продължение на 12 седмици, в PEARL III. В това проучване Eхviera и омбитасвир/ паритапревир/ритонавир без рибавирин са имали сходни степени на SVR12 (100%) в сравнение с Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин (99,5%).

Таблица 8. SVR12 за генотип 1b-инфектирани, нелекувани досега участници в PEARL III

Резултат от лечението	Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир за 12 седмици					
	с RBV			без RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Общ SVR12	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Резултат за пациенти без SVR12						
ВН по време на лечението	1/210	0,5		0/209	0	
Рецидив	0/210	0		0/209	0	
Друго	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV– нелекувани досега участници с генотип 1a

PEARL-IV е рандомизирано, глобално мултицентрово, двойносляпо, контролирано изпитване, проведено при 305 нелекувани възрастни с генотип 1a хронична хепатит С вирусна инфекция, без цироза. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:2 да получават Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без рибавирин, за 12 седмичнолечение.

Лекуваните участници (N=305) са били на средна възраст 54 години (диапазон: 19 до 70); 65,2% мъже; 11,8% чернокожи; 19,7% са били с индекс на телесната маса най-малко 30 kg/m²; 20,7% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 69,2% са имали генотип IL28B non-CC; 86,6% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 18,4% са имали портална фиброза (F2) и 17,7% са имали мостова фиброза (F3).

Таблица 9 показва SVR12 за генотип 1a-инфектирани, нелекувани досега участници, получавали Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без рибавирин, в продължение на 12 седмици, в PEARL IV. Eхviera и омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир без рибавирин има не по-малък ефект от хviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин.

Таблица 9. SVR12 за генотип 1a-инфектирани, нелекувани досега участници в PEARL IV

Резултат от лечението	Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир за 12 седмици					
	С RBV			Без RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Общ SVR12	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Резултат за пациенти без SVR12						
ВН по време на лечението	1/100	1,0		6/205	2,9	
Рецидив	1/98	1,0		10/194	5,2	
Друго	1/100	1,0		4/205	2,0	

Клинични изпитвания при възрастни, вече лекувани с пегинтерферон+рибавирин

SAPPHIRE-II – участници с генотип 1, вече лекувани с пегинтерферон+рибавирин

SAPPHIRE-II е рандомизирано, глобално мултицентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване, проведено при 394 участници с генотип 1 хронична хепатит С вирусна инфекция, без цироза, които не са постигнали SVR при предшестващо лечение с pegIFN/RBV. Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинация с рибавирин са прилагани в продължение на 12-седмици. Участниците, рандомизирани към рамото на плацебо, са получавали плацебо в продължение на 12 седмици, след което са получавали Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинация с рибавирин в продължение на 12 седмици.

Лекуваните участници (N=394) са били на средна възраст 54 години (диапазон: 19 до 71); 49,0% са били с нулев отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; 21,8% са били с частичен отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; и 29,2% са с предходен рецидив към pegIFN/RBV; 57,6% мъже; 8,1% чернокожи; 19,8% с индекс на телесната маса поне 30 kg/m²; 20,6% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 89,6% са имали генотип IL28B non-CC; 87,1% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 17,8% са имали портална фиброза (F2) и 14,5% са имали мостова фиброза (F3); 58,4% са били с HCV генотип 1a инфекция; 41,4% са имали HCV генотип 1b инфекция.

Таблица 10 показва степените на SVR12 за генотип 1-инфектирани участници, с предходно лечение, получавали Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинация с рибавирин в продължение на 12 седмици в SAPPHIRE-II.

Таблица 10. SVR12 за инфектирани с генотип 1, лекувани преди участници с пегинтерферон+рибавирин в SAPPHIRE-II

Резултат от лечението	Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV за 12 седмици		
	n/N	%	95% CI
Общ SVR12	286/297	96,3	94,1; 98,4
HCV генотип 1a	166/173	96,0	93,0; 98,9
С предходен нулев отговор към pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
С предходен частичен отговор към pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
С предходен рецидив към pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
HCV генотип 1b	119/123	96,7	93,6; 99,9
С предходен нулев отговор към pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
С предходен частичен отговор към pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
С предходен рецидив към pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
Резултат за участници без SVR12			
ВН по време на лечението	0/297	0	
Рецидив	7/293	2,4	
Друго	4/297	1,3	

При нито един от участниците с HCV инфекция генотип 1b, лекувани преди, не се е наблюдавал вирусологичен неуспех, като само при двама участници се появява рецидив.

PEARL-II – участници с генотип 1b, вече лекувани с пегинтерферон+рибавирин

PEARL-II е рандомизирано, глобално мултицентрово, отворено изпитване, проведено сред 179 възрастни с генотип 1b хронична хепатит С вирусна инфекция, без цироза, които не са постигнали SVR при предшествашо лечение с pegIFN/RBV. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без рибавирин, за 12 седмично лечение.

Лекуваните участници (N=179) са били на средна възраст 57 години (диапазон: 26 до 70); 35,2% са били с нулев отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; 28,5% са били с частичен отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; и 36,3% са с предходен рецидив към pegIFN/RBV; 54,2% мъже; 3,9% чернокожи; 21,8% с индекс на телесната маса поне 30 kg/m²; 12,8% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 90,5% са имали генотип IL28B non-CC; 87,7% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 17,9% са имали портална фиброза (F2) и 14,0% са имали мостова фиброза (F3).

Таблица 11 показва SVR12 за генотип 1b-инфектирани участници, с предходно лечение, получавали Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинация с или без рибавирин, в продължение на 12 седмици, в PEARL II. В това проучване Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир без рибавирин са имали сходни нива на SVR12 (100%), в сравнение с Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин (96,6%).

Таблица 11. SVR12 за инфектирани с генотип 1b, лекувани преди с пегинтерферон+рибавирин участници в PEARL II

Резултат от лечението	Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир за 12 седмици					
	С RBV			Без RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Overall SVR12	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
С предходен нулев отговор към pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
С предходен частичен отговор към pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
С предходен рецидив към pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Резултат за участници без SVR12						
ВН по време на лечението	0/88	0		0/91	0	
Рецидив	0/88	0		0/91	0	
Друго	2/88	2,3		0/91	0	

Клинични изпитвания при участници с компенсирана цироза

TURQUOISE-II– участници с генотип 1, с компенсирана цироза, нелекувани досега или вече лекувани с пегинтерферон+рибавирин

TURQUOISE-II е рандомизирано, глобално мултицентрово, отворено изпитване, проведено изключително при 380 инфектирани с генотип 1 участници с компенсирана цироза (Child-Pugh A), нелекувани досега или които не са постигнали SVR при предишно лечение с pegIFN/RBV. Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в комбинация с рибавирин са прилагани в продължение на 12 или 24 седмици на лечение.

Лекуваните участници (N=380) са на средна възраст 58 години (диапазон: 21 до 71); 42,1% не са лекувани преди; 36,1% са били с нулев отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; 8,2% са били с частичен отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV, 13,7% са с предходен рецидив към pegIFN/RBV; 70,3% мъже; 3,2% чернокожи; 28,4% с индекс на телесната маса поне

30 kg/m²; 14,7% са имали брой на тромбоцитите по-малък от 90 x 10⁹/l; 49,7% са били с хемоглобин по-малко от 40 g/l; 86,1% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 81,8% са имали генотип IL28B поп-СС; 24,7% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 68,7% са били с генотип 1a HCV инфекция, 31,3% са били с генотип 1b HCV инфекция.

Таблица 12 показва степените на SVR12 за генотип 1b-инфектирани участници, с компенсирана цироза, нелекувани или лекувани преди с pegIFN/RBV.

Таблица 12. SVR12 за генотип 1-инфектирани участници с компенсирана цироза, нелекувани или лекувани преди с pegIFN/RBV

Резултат от лечението	Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV					
	12 седмици			24 седмици		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Общ SVR12	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
HCV генотип 1a	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Нелекувани преди	59/64	92,2		53/56	94,6	
С предходен нулев отговор към pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
С предходен частичен отговор към pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
С предходен рецидив към pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV генотип 1b	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Нелекувани преди	22/22	100		18/18	100	
С предходен нулев отговор към pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
С предходен частичен отговор към pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
С предходен рецидив към pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Резултат за участници без SVR12						
ВН по време на лечението	1/208	0,5		3/172	1,7	
Рецидив	12/203	5,9		1/164	0,6	
Друго	4/208	1,9		2/172	1,21	

- а. 97,5% доверителен интервал е използван за първичните крайни точки за ефикасност (обща степен на SVR12); 95% доверителен интервал е използван за допълнителни крайни точки за ефикасност (степени на SVR12 при участници, съответно инфектирани с HCV генотип 1a и 1b).

Честотата на рецидив при пациенти с GT1a цироза, спрямо изходните нива на лабораторни показатели, е представена в таблица 13.

Таблица 13. TURQUOISE-II: Честота на рецидив при пациенти с инфекция с генотип 1a и компенсирана цирроза след 12 или 24 седмици лечение спрямо изходните нива на лабораторните показатели

	Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV 12-седмично рамо	Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир без RBV 24-седмично рамо
Брой отговорили пациенти в края на лечението	135	113
АФП* < 20 ng/mL, тромбоцити $\geq 90 \times 10^9/L$ И албумин ≥ 35 g/l преди лечението		
Да (за трите параметъра, изброени по-горе)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Не (за нито един параметър, изброен по- горе)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*АФП= серумен алфа-фетопротейн		

При участници с благоприятни изходни нива и на трите лабораторни показателя (АФП < 20 ng/mL, тромбоцити $\geq 90 \times 10^9/L$ и албумин ≥ 35 g/l), честотата на рецидив е сходна при тези, лекувани в продължение на 12 или 24 седмици.

TURQUOISE-III: клинично изпитване при генотип 1b-инфектирани участници с цирроза без RBV

TURQUOISE-III е отворено, многоцентрово изпитване фаза 3b с едно рамо за оценка на ефикасността и безопасността на Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир (без рибавирин), прилагани за 12 седмици при възрастни с HCV генотип 1b инфекция, нелекувани преди или лекувани с pegIFN/RBV.

60 пациенти са рандомизирани и лекувани, и 60/60 (100%) са постигнали SVR12. Основните характеристики са показани по-долу.

Таблица 14. Основни демографски особености в TURQUOISE-III

Характеристики	N = 60
Възраст, медиана (диапазон) години	60.5 (26-78)
Мъжки пол, n (%)	37 (61)
Генотип IL28B non-CC, n (%)	50 (83)
Преди лечение за HCV:	
Нелекувани досега, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Изходно ниво на албумин, медиана g/L	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Изходно ниво на брой на тромбоцитите, медиана ($\times 10^9/L$)	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Сборен анализ на клиничните изпитвания

Стабилност на отговора

Общо 660 участници, в клинични изпитвания фази 2 и 3, са имали резултати за HCV РНК за двата момента на отчитане SVR12 и SVR24. Сред тези участници, предвижданата положителна стойност при SVR12 за SVR24 е била 99,8%.

Сборен анализ за ефикасност

В клинични проучвания фаза 3, 1 075 участници (включително 181 с компенсирана цироза) са получили режим на лечение (вж. точка 4.2). Таблица 15 показва степените на SVR за тези участници.

При участниците, получавали препоръчаната схема, 97% са постигнали SVR като цяло (сред тях 181 участници с компенсирана цироза са постигнали 97% SVR), докато 0,5% са получили вирусологичен пробив и 1,2% са получили рецидив след лечението.

Таблица 15. Честота на SVR12 за препоръчаните схеми на лечение при популация пациенти

Продължителност на лечението	HCV Генотип 1b Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир		HCV Генотип 1a Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с RBV	
	Без цироза	С компенсирана цироза	Без цироза	С компенсирана цироза
	12 седмици	12 седмици	12 седмици	24 седмици
Нелекувани преди	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Лекувани преди с pegIFN+RBV	100% (91/91)	100% (3/3)	96% (166/173)	95% (62/65)
Предходен рецидив	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Предходен частичен отговор	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Предходен нулев отговор	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Друго неуспешно лечение с pegIFN/RBV	0	100% (18/18) ⁺	0	0
ОБЩО	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+ Друго неуспешно лечение с pegIFN/RBV включва недостатъчно документирана липса на отговор, рецидив/пробив или друго неуспешно лечение с pegIFN.

Въздействие на коригирането на дозата рибавирин върху вероятността на SVR

В клинични проучвания фаза 3, 91,5% от участниците не са имали нужда от коригиране на дозата рибавирин, по време на лечението. При 8,5% от участниците, които са имали нужда от коригиране на дозата рибавирин по време на лечението, степента на SVR (98,5%) е била сравнима с тази на участниците, които са запазили началната доза рибавирин по време на лечението.

Клинично изпитване при участници с инфекция с HCV генотип 1 /HIV-1 коинфекция

В едно открито клинично изпитване (TURQUOISE-I) са оценявани безопасността и ефикасността при 12 или 24 седмици на лечение с Exviera и омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир и рибавирин при 63 участници с хроничен хепатит С генотип 1, инфектирани едновременно с HIV-1. Вижте точка 4.2 за препоръките за дозиране при участници, инфектирани едновременно с HCV/HIV-1. Участниците са на стабилна HIV-1 антиретровирусна терапия (ART) със схема на лечение, включваща ритонавир-подсилени атазанавир или ралтегравир, прилагани едновременно с основна терапия от тенофовир плюс емтрицитабин или ламивудин.

Лекуваните участници (N = 63) са с медиана на възрастта 51 години (границы: 31 до 69); 24% от участниците са чернокожи; 81% от участници имат генотип IL28B non-CC; 19% от участниците имат компенсирана цироза; 67% от участници не са лекувани дотогава за HCV; при 33% от участниците предишното лечение с pegIFN/RBV е неуспешно; 89% от участниците имат инфекция с HCV генотип 1a.

Таблица 16 показва честотата на SVR12 при участници с HCV генотип 1 инфекция и HIV-1 коинфекция, в TURQUOISE-I.

Таблица 16. SVR12 при участници, коинфектирани с HIV-1, в TURQUOISE-I

Крайна точка	Рамо А 12 Седмици N = 31	Рамо В 24 Седмици N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93.5) [79.3, 98.2]	29/32 (90.6) [75.8, 96.8]
Резултат при лица, непостигнали SVR12		
Вирусологичен неуспех по време на лечение ^а	0	1
Рецидив след лечението	1	2 ^а
Други	1	0

а. Тези случаи на вирусологичен неуспех изглежда са в резултат на повторна инфекция въз основа на изходните анализи и пробите за вирусологичен неуспех

В TURQUOISE-I, нивата на SVR12 при участници, коинфектирани с HCV/HIV-1, съответства на SVR12 в клиничните изпитвания фаза 3 при участници, инфектирани само с HCV. 7 от 7 участника с инфекция с генотип 1b и 51 от 56 участника с инфекция с генотип 1a постигат SVR12. Пет от 6 участника с компенсирана цирроза във всяко рамо постигат SVR12.

Клинично изпитване при реципиенти на чернодробна трансплантация

В проучването CORAL-1, в продължение на 24 седмици е изследвана безопасността и ефикасността на Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин при 34 реципиенти с чернодробна трансплантация, инфектирани с HCV генотип 1, които при включване в проучването са най-малко 12 месеца след трансплантацията. Дозата на рибавирин е индивидуализирана по преценка на изследователя, като повечето от пациентите са получавали 600 до 800 mg дневно като начална доза и повечето пациенти са получавали същата доза от 600 до 800 mg на ден в края на лечението.

Включени са 34 участници (29 с инфекция с HCV генотип 1a и 5 с инфекция с HCV генотип 1b), които не са получавали лечение за HCV инфекция след трансплантацията и са имали METAVIR скор за фиброза от F2 или по-малко. 33 от 34-те участника (97,1%) са постигнали SVR12 (96,6% при участниците с инфекция с генотип 1a и 100% при участниците с инфекция с генотип 1b). Един участник с инфекция с HCV генотип 1a е получил рецидив след лечението.

Клинично изпитване при пациенти, получаващи хронична опиоид-заместителна терапия

В едно открито многоцентрово проучване фаза 2 с едно рамо, 38 участници нелекувани дотогава или лекувани с regIFN/RBV, с инфекция с генотип 1 без цирроза, , които са били на стабилни дози метадон (N=19) или бупренорфин с или без налоксон (N=19), са получавали Eхviera в комбинация с омбитасвир/паритапревир/ритонавир и рибавирин в продължение на 12 седмици. Лекуваните учасници са били на средна възраст 51 години (граница: 26 до 64); 65,8% са били мъже и 5,3% са чернокожи. Повечето (86,8%) са имали изходни нива на HCV РНК най-малко 800 000 IU/mL и мнозинството (84,2%) са били с генотип 1a инфекция; 68,4% са били IL28B поп-СС генотип; 15,8% са били с портална фиброза (F2) и 5,3% са били с мостова фиброза (F3); 94,7% не са лекувани дотогава с лечение за HCV.

Като цяло, 37 (97,4%) от 38 участници са достигали SVR12. Никой от участниците не е имал вирусологичен неуспех по време на лечението или рецидив.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Exviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир в една или повече подгрупи на педиатричната популация, при лечението на хроничен хепатит С (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на комбинацията на Exviera с омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир са установени при здрави възрастни участници и при участници с хроничен хепатит С. Таблица 17 показва средните C_{max} и AUC на Exviera 250 mg два пъти дневно с омбитасвир/паритапревир/ритонавир 25 mg/150 mg/100 mg веднъж дневно след многократни дози с храна при здрави доброволци.

Таблица 17. Средна геометрична C_{max} AUC при многократни дози Exviera 250 mg два пъти дневно и омбитасвир/паритапревир/ритонавир 25 mg/150 mg/100 mg веднъж дневно след многократни дози с храна при здрави доброволци

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

Абсорбция

Дазабувир се абсорбира след перорално приложение със средно T_{max} приблизително 4 до 5 часа. Експозицията на дазабувир и омбитасвир се повишава пропорционално на дозата и кумулирането е минимално. Фармакокинетично равновесие за дазабувир при едновременно приложение с омбитасвир/паритапревир/ритонавир се постига след приблизително 12-дневна дозировка.

Ефект на храната

Дазабувир трябва да се приема с храна. Всички клинични изпитвания с дазабувир са провеждани след прием на храна.

Храната повишава експозицията (AUC) на дазабувир до 30% в сравнение с приема на гладно. Повишаването на експозицията е сходно, независимо от вида на храната (например с високо спрямо умерено съдържание на мазнини) или калорийното съдържание (приблизително 600 kcal спрямо приблизително 1000 kcal). За максимизиране на абсорбцията, Exviera трябва да се приема с храна, без оглед на мастното или калорийно съдържание.

Разпределение

Дазабувир се свързва във висока степен с плазмените протеини. Свързването с плазмените протеини не се повлиява значително при пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания. Съотношението на кръвните и плазмените концентрации при хора варира от 0,5 до 0,7, което показва, че дазабувир се разпределя предимно в плазмените компартименти на цялата кръв. Дазабувир е свързан повече от 99,5%, както и основния метаболит на дазабувир - М1 в 94,5%, към човешките плазмени протеини, при концентрационен обхват от 0,05 до 5 µg/ml. В стационарно състояние, съотношението на експозиция на М1, спрямо дазабувир е приблизително 0,6. Като се има предвид свързването с протеини и *in vitro* активността на М1 срещу HCV генотип, приносът му за ефикасността се очаква да бъде сходен с този на дазабувир. В допълнение, М1 е субстрат на транспортерите на чернодробното захващане на ОАТР семейството и ОСТ1, следователно на хепатоцитната концентрация. Във връзка с това, ефикасността може да бъде по-голяма в сравнение с дазабувир.

Биотрансформация

Дазабувир се метаболизира предимно от CYP2C8 и в по-малка степен от CYP3A. След прилагане на доза от 400 mg ¹⁴C-дазабувир при хора, непромененият дазабувир е бил главната съставна част (приблизително 60%) на свързаната с лекарството радиоактивност в плазмата. В плазмата са установени седем метаболита. Най-разпространеният метаболит е бил М1, който съдържал 21% от свързаната с лекарството радиоактивност (AUC) в кръвотока след единична доза; формира се чрез окислително метаболизиране, предимно от CYP2C8.

Елиминиране

След прилагане на дазабувир с омбитасвир/ паритапревир /ритонавир, средният плазмен полуживот на дазабувир е бил приблизително 6 часа. След прилагане на доза от 400 mg ¹⁴C-дазабувир, приблизително 94% от радиоактивността се е възстановявала в изпражненията, с ограничена радиоактивност (приблизително 2%) в урината. Непроменен дазабувир се отчита в 26,2% и М1 в 31,5% от общата доза в изпражненията. М1 е най-често срещаният компонент в урината, което представлява 0,9% от дозата. М1 се очисти основно чрез директна билиарна екскреция, с участието на UGT-медираната конюгация и окислително метаболизиране в малка степен.

Дазабувир не инхибира транспортера на органични аниони (ОАТ1) *in vivo* и не се очаква да инхибира транспортерите на органични катиони (ОСТ2), транспортерите на органични аниони (ОАТ3) или протеините за елиминиране на множество лекарства и токсини (МАТЕ1 и МАТЕ2К) в клинично значими концентрации; поради това, *Echivera* не повлиява транспорта на лекарствения продукт чрез тези протеини.

Специални популации

Старческа възраст

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данните от клиничните проучвания фаза 3, увеличението или намалението от 10 години на възраст от 54 години (медиана на възрастта в проучванията фаза 3) би довело до промяна < 10% в експозицията на дазабувир. Няма фармакокинетична информация при пациенти > 75 години.

Пол или телесно тегло

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данните от клиничните проучвания фаза 3, жените биха имали около 14 до 30% по-висока експозиция на дазабувир, отколкото мъжете. Промяната с 10 kg в телесното тегло от 76 kg (средното тегло в проучванията фаза 3), би довела до промяна < 10% в експозицията на дазабувир.

Раса или етническа принадлежност

На базата на популационния фармакокинетичен анализ на данни от клиничните проучвания фаза 3, в Азия лицата имат от 29% до 39% по-висока експозиция на дазабувир от лицата от неазиатски произход.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на комбинацията омбитасвир 25 mg, паритапревир 150 mg и ритонавир 100 mg с дазабувир 400 mg, е установена при лица с лека (CrCl: 60 до 89 ml/min), умерена (CrCl: 30 до 59 ml/min) и тежка степен (CrCl: 15 до 29 ml/min) на бъбречно увреждане, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция.

При участниците с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, средните стойности на AUC за дазабувир са съответно по-високи с 21%, 37% и 50%. Стойностите на AUC за M1 на дазабувир са по-ниски съответно с 6%, 10% и 13%.

Промените в експозицията на дазабувир, при лица с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, не се считат за клинично значими. Eхviera не е проучван при пациенти на диализа (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на комбинацията дазабувир 400 mg с омбитасвир 25 mg, паритапревир 200 mg и ритонавир 100 mg е установена при участници с лека (Child-Pugh A), умерена (Child-Pugh B) и тежка степен (Child-Pugh C) на чернодробно увреждане, в сравнение с участници с нормална чернодробна функция.

При участниците с лека, умерена и тежка степен на чернодробно увреждане, стойностите на AUC за дазабувир са по-високи съответно със 17%, по-ниски с 16% и по-високи с 325%. Стойностите на AUC за M1 метаболита на дазабувир, са съответно непроменени, 57% по-ниски и 77% по-високи. Свързването на дазабувир и неговият метаболит M1 с плазмените протеини, не са значимо различни, при лица с чернодробно увреждане, в сравнение с контролни участници с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на Eхviera с омбитасвир/паритапревир/ритонавир не е изследвана при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дазабувир не е бил токсичен в батерия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност и хромозомна аберация с използване на човешки периферни кръвни лимфоцити и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Дазабувир не е бил канцерогенен в 6-месечно проучване при трансгенни мишки, до най-високата изпитвана дози (2 g/kg/ден), водеща до експозиции (AUC) на дазабувир приблизително 19 пъти по-висока, отколкото препоръчаната за хора доза от 500 mg (250 mg два пъти дневно).

Също така, при 2-годишно проучване при плъхове, дазабувир не е бил канцерогенен до най-високата изпитвана доза (800 mg/kg/ден), довела до експозиция на дазабувир приблизително 19 пъти по-висока в сравнение с тази при хора при 500 mg.

Дазабувир няма ефект върху ембриофеталната жизнеспособност или върху фертилитета при гризачи и не е тератогенен при двата вида. Няма съобщени нежелани ефекти върху

поведението, размножаването или развитието на потомството. Най-високата тествана доза дазабувир дава експозиция, равна на 16 до 24 пъти (плъхове) или 6 пъти (зайци) по-голяма от тази при хора, при максималната препоръчителна клинична доза.

Дазабувир е бил преобладаващата съставка, наблюдаван в млякото на лактиращи плъхове, без ефект върху малките. Времето на полуживот в млякото на плъхове е малко по-кратко, отколкото в плазмата; AUC е около 2 пъти от тази в плазмата. Тъй като дазабувир е субстрат на BCRP, разпределението в млякото може да се промени, ако този транспортер се инхибира или индуцира от едновременното прилагане на други лекарствени продукти. В плацентата на бременни плъхове преминава минимално количество материал, произведен на дазабувир.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза (E460(i))

Лактоза монохидрат

Коповидон

Кроскармелоза натрий

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол (E1203)

Титанов диоксид (E171)

Полиетиленгликол 3350

Талк (E553b)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Exviera филмирани таблетки се доставят в PVC/PE/PCTFE блистерни опаковки от алуминиево фолио.

56 таблетки (групова картонена опаковка, съдържаща 4 вътрешни кутии всяка с по 14 таблетки).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Обединено Кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/983/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 януари 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание (вж. Приложение I: кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена кутия на груповая опаковка, съдържаща 56 (4 опаковки по 14) филмирани таблетки, включваща blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exviera 250 mg филмирани таблетки
дазабувир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg дазабувир (като натриев монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза. Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Груповая опаковка: 56 (4 опаковки по 14) филмирани таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Приемайте **една** таблетка сутрин.
Приемайте **една** таблетка вечер.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/983/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ексвиера

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вътрешна картонена кутия на груповая опаковка от 14 филмирани таблетки, без blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exviera 250 mg филмирани таблетки
дазабувир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg дазабувир (като натриев монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Част от груповая опаковка. Не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Приемайте **една** таблетка сутрин.
Приемайте **една** таблетка вечер.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА)

EU/1/14/983/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ексвиера

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ ОТ ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Exviera 250 mg таблетки
дазабувир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Exviera 250 mg филмирани таблетки дазабувир (*dasabuvir*)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Exviera и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Exviera
3. Как да приемате Exviera
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Exviera
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Exviera и за какво се използва

Exviera е антивирусно лекарство, използвано за лечение на възрастни пациенти с хроничен (продължителен) хепатит С (инфекциозна болест, която засяга черния дроб, причинена от вируса на хепатит С). Той съдържа активното вещество дазабувир.

Exviera действа като спира размножаването на вируса на хепатит С и заразяването на нови клетки. По този начин, вирусът се изчиства от кръвта, след известен период от време.

Таблетките Exviera не действат самостоятелно. Те се приемат винаги с други антивирусни лекарства, съдържащи омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Някои пациенти може също да приемат антивирусно лекарство, наречено рибавирин. Вашият лекар ще Ви каже кое от тези лекарства да приемате с Exviera.

Много е важно да прочетете и листовките на другите антивирусни лекарства, които приемате с Exviera. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Exviera

Не приемайте Exviera:

- Ако сте алергични към дазабувир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате тежки чернодробни нарушения, различни от хепатит С.

- Ако приемате някое от лекарствата, изброени в следващата таблица. Това се налага, защото може да настъпят сериозни или животозастрашаващи реакции, когато Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир се приемат заедно с тези лекарства. Тези лекарства могат да повлияят начина, по който Eхviera и омбитасвир/ паритапревир/ритонавир действат, както и Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир могат да повлияят начина на действие на други лекарства.

Лекарства, които не трябва да приемате едновременно с Eхviera	
Лекарство или активно вещество	Предназначение на лекарството
карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал	за епилепсия
ефавиренц, етравирин, невирапин	за инфекция с HIV
ензалутамид	за рак на простатата
Лекарства, съдържащи етинилестрадиол, като например съставките в повечето контрацептивни хапчета и вагинални пръстени, използвани за предпазване от забременяване	за контрацепция
гемфиброзил	за понижаване на холестерола и другите мазнини в кръвта
митотан	за някои тумори на надбъбречните жлези
рифампицин	за бактериални инфекции
жълт кантарион	растителен лекарствен продукт за безпокойство и лека депресия. Това лекарство е достъпно без рецепта

Не приемайте Eхviera, ако някое от горепосочените се отнася до Вас. Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Eхviera.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Eхviera, ако имате чернодробно заболяване, различно от хепатит С.

По време на лечение с Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир, информирайте Вашия лекар, ако имате следните симптоми, тъй като те могат да бъдат признак за влошаване на чернодробни проблеми:

- чувствате се болни (гади Ви се), болни сте (повръщате) или нямате апетит;
- забелязвате пожълтяване на кожата или очите;
 - урината Ви стане по-тъмна от нормалното;
 - обърканост;
 - забелязвате подутина в областта на стомаха.

Ако някое от гореописаните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Eхviera.

Кръвни изследвания

Вашият лекар ще изследва кръвта Ви преди, по време на и след лечението с Eхviera. Това се налага, за да може Вашият лекар да:

- реши какви други лекарства ще приемате с Eхviera и за колко дълго време;
- потвърди дали лечението действа и дали нямате вирус на хепатит С;
- провери за нежелани реакции на Eхviera или на другите антивирусни лекарства, които Вашият лекар е предписал да приемате заедно с Eхviera (като „омбитасвир/ паритапревир/ритонавир“ и „рибавирин“).

Деца и юноши

Не давайте Exviera на деца и юноши под 18-годишна възраст. Употребата на Exviera при деца и юноши още не е проучена.

Други лекарства и Exviera

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Има някои лекарства, **които не трябва да приемате** с Exviera – вижте предишната таблица „Лекарства, които не трябва да приемате едновременно с Exviera“.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Exviera, ако приемате някое от лекарствата, изброени в таблицата по-долу. Може да е необходимо лекарят да промени дозата на тези лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Exviera, ако също така приемате хормонални контрацептиви. Вижте точката за контрацепция по-долу.

Лекарства, за които трябва да информирате Вашия лекар, преди да приемете Exviera	
Лекарство или активно вещество	Предназначение на лекарството
Алпразолам, диазепам	за тревожност, панически атаки и нарушения на съня
циклоспорин, такролимус	за потискане на имунната система
циклобензаприн, каризопродол	за мускулни спазми
дабигартан, варфарин	за разреждане на кръвта
деферазирокс	помага за намаляване на нивата на желязо в кръвта
дигоксин, амлодипин	за проблеми със сърцето или при високо кръвно налягане
фуросемид	ако има образувана много течност в организма
хидрокодон	за болка
иматиниб	за лечение на някои видове рак на кръвта
левотироксин	за заболявания на щитовидната жлеза
дарунавир/ритонавир, атазанавир/ритонавир, рилпивириин	за инфекции с HIV
Омепразол, ланзопразол, езомепразол	за стомашна язва или други стомашни проблеми
розувастатин, правастатин, флувастатин, питавастатин	за понижаване на холестерола в кръвта
s-мефенитоин	за епилепсия
терифлуномид	за множествена склероза
сулфасалазин	за лечение и контрол на възпалително чревно заболяване или за лечение на ревматоидни артрити

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Exviera.

Бременност и контрацепция

Ефектите на Eхviera по време на бременност не са известни. Eхviera не трябва да се приема по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват ефективен метод за контрацепция.

- Вие или Вашата партньорка трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението. Контрацептивно лекарство, което съдържа етинилестрадиол не може да се приема едновременно с Eхviera. Попитайте Вашия лекар коя е най-добрата контрацепция за Вас.

Необходими са допълнителни предпазни мерки, ако Eхviera се приема едновременно с рибавирин. Рибавирин може да причини тежки вродени дефекти. Рибавирин остава за дълго време в организма след спиране на лечението и затова е необходима ефективна контрацепция по време на лечението и известно време след това.

- Съществува риск от вродени дефекти, когато рибавирин се дава на пациенти жени, които забременеят.
- Може също да има риск от вродени дефекти, когато рибавирин се приема от пациенти мъже, чиито партньорки забременеят.
- Прочетете много внимателно точка „Контрацепция“ в листовката на рибавирин. Важно е както мъжете, така и жените да прочетат информацията.
- Ако забременеете/Вашата партньорка забременее по време на лечението с Eхviera и рибавирин или в следващите месеци, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечението с Eхviera. Не е известно дали активното вещество в Eхviera (дазабувир) преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Някои пациенти съобщават, че се чувстват много уморени, когато приемат Eхviera с други лекарства за инфекция с хепатит С. Ако се почувствате изморени, не шофирайте и не работете с машини.

Eхviera съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Eхviera

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Таблетките Eхviera не действат самостоятелно. Те винаги се приемат с други антивирусни лекарства като омбитасвир/паритапревир/ритонавир. Вашият лекар може да Ви предпише и друго антивирусно лекарство, наречено рибавирин.

Колко да приемете

Препоръчаната доза е една таблетка, два пъти дневно. Приемайте една таблетка сутрин и една вечер.

Как да приемате

- Приемайте таблетките с храна. Видът на храната няма значение.
- Погълчайте таблетките цели.
- Не дъвчете, не раздробявайте и не чупете таблетките, тъй като те може да имат горчив вкус.

Колко дълго да приемате Eхviera

Вие ще приемате Eхviera в продължение на 12 или 24 седмици. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще продължи лечението Ви. Не спирайте приема на Eхviera, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Много е важно е да завършите пълния курс на лечение. Това ще даде най-добрата възможност на лекарствата да изчистят инфекцията с вируса на хепатит С.

Ако сте приели повече от необходимата доза Eхviera

Ако случайно сте приели повече от препоръчаната доза, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар или да отидете до най-близката болница. Запазете опаковката от лекарството с Вас, за да може по-лесно да обясните какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Eхviera

Важно е да не пропускате доза от това лекарство. Ако все пак пропуснете доза и има:

- **повече от 6 часа** до следващата доза – приемете пропуснатата доза възможно най-скоро с храна.
- **по-малко от 6 часа** до следващата доза – не приемайте пропуснатата доза; приемете следващата доза както обикновено, с храна.

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Нежелани реакции при прием на Eхviera с омбитасвир/паритапревир/ритонавир:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Сърбеж.

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- Подуване на слоевете на кожата, което може да засегне всяка част на тялото, включително лицето, езика или гърлото и може да причини затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем)

Нежелани реакции при прием на Eхviera и омбитасвир/паритапревир/ритонавир с рибавирин:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Чувство на силна умора (изтощение)
- Чувство за гадене (повръщане)
- Сърбеж
- Проблеми със съня (безсъние)
- Чувство на слабост или липса на енергия (астения).

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Анемия (нисък брой червените кръвни клетки).

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- Подуване на слоевете на кожата, което може да засегне всяка част на тялото, включително лицето, езика или гърлото и може да причини затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Exviera

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Exviera

- Всяка таблетка съдържа 250 mg дазабувир (като натриев монохидрат).
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E460(i)), лактоза монохидрат, коповидон, кроскармелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид (E551), магнезиев стеарат (E470b).
 - Филмово покритие: поливинилов алкохол (E1203), титанов диоксид (E171), полиетиленгликол 3350, талк (E553b), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172).

Как изглежда Exviera и какво съдържа опаковката

Таблетките Exviera са бежови, овални, филмирани таблетки с размери от 14,0 mm x 8,0 mm, обозначени с „AV2“. Таблетките Exviera са опаковани в блистери от фолио, съдържащи 2 таблетки. Всяка картонена кутия съдържа 56 таблетки (групова картонена опаковка, съдържаща 4 вътрешни кутии с по 14 таблетки).

Притежател на разрешението за употреба и производител

AbbVie Ltd
M Maidenhead
SL6 4UB
Обединено Кралство

Производител

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG,
Knollstrasse,
67061 Ludwigshafen,
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

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

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finln

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.