

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exviera 250 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 250 mg dazabuwiru (w postaci dazabuwiru sodowego jednowodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 44,94 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Beżowa, owalna tabletki powlekana, o wymiarach 14,0 mm x 8,0 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „AV2” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Exviera w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Swoista dla genotypu aktywność przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV), patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapię produktem Exviera powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Dawkowanie

Zalecana dawka dazabuwiru to 250 mg (jedna tabletki) dwa razy na dobę (rano i wieczorem).

Produktu Exviera nie wolno stosować w monoterapii. Produkt Exviera należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV (patrz punkt 5.1). Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem Exviera.

W Tabeli 1 wymieniono produkt(y) leczniczy(e) zalecany(e) do podawania w skojarzeniu z produktem Exviera i czas trwania leczenia.

Tabela 1. Zalecany(e) produkt(y) leczniczy(e) do podawania w skojarzeniu z produktem Exviera i czas trwania leczenia w określonych populacjach pacjentów

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
Genotyp 1b, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir	12 tygodni Stosowanie przez 8 tygodni można rozważyć u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b z minimalnym do umiarkowanego zwłóknieniem wątroby** (patrz punkt 5.1, badanie GARNET).
Genotyp 1a, bez marskości wątroby	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna*	12 tygodni
Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna*	24 tygodnie (patrz punkt 5.1)
<p>*Uwaga. U pacjentów z zakażeniem wirusem o nieznanym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1, postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w zakażeniu wirusem o genotypie 1a. **W ocenie nasilenia choroby wątroby przy użyciu metod nieinwazyjnych skojarzenie biomarkerów oznaczanych we krwi lub skojarzenie pomiaru sztywności wątroby i badania krwi zwiększa dokładność oceny i badania takie powinny być wykonane u wszystkich pacjentów z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby przed leczeniem trwającym 8 tygodni.</p>		

Pominięcie przyjęcia dawki

W przypadku pominięcia dawki produktu Exviera, przepisana dawkę należy przyjąć w ciągu 6 godzin. Jeśli od czasu, w którym pacjent zwykle przyjmuje produkt Exviera minęło więcej niż 6 godzin, NIE należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Pacjentów należy poinformować, aby nie przyjmowali dawki podwójnej.

Specjalne grupy pacjentów

Współistniejące zakażenie HIV-1

Postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania podanymi w Tabeli 1. Zalecenia dotyczące dawkowania leków przeciw wirusowych działających na HIV podano w punktach 4.4 i 4.5. Dodatkowe informacje, patrz punkty 4.8 i 5.1.

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby

U pacjentów z przeszczepioną wątrobą zaleca się stosowanie produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z rybawiryną przez 24 tygodnie. W początkowym okresie może być konieczne zmniejszenie dawki rybawiryny. W badaniu prowadzonym u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, dawkowanie rybawiryny ustalano indywidualnie i większość pacjentów otrzymywała 600 mg do 800 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Zalecenia dotyczące dawkowania z inhibitorami kalcyneuryny, patrz punkt 4.5.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u dializowanych pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (patrz punkt 5.2). W przypadku pacjentów, u których konieczne jest stosowanie rybawiryny, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego rybawirynę.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha). Produktu Exviera nie należy stosować u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stopień B lub C wg klasyfikacji Childa-Pugha), patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dazabuwiru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki powlekane przeznaczone są do podawania doustnego. Należy poinformować pacjentów, aby połykali tabletki w całości (tzn. pacjenci nie powinni rozgryzać, łamać, ani rozpuszczać tabletek). W celu zapewnienia maksymalnego wchłaniania, produkt Exviera tabletki należy przyjmować podczas posiłku, bez względu na zawartość w nim tłuszczu i wartość kaloryczną (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol, takich jak większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjnych systemów terapeutycznych dopochwowych (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Oczekuje się, że podawanie produktu Exviera w skojarzeniu z produktami leczniczymi będącymi silnymi lub umiarkowanymi induktorami enzymów, spowoduje zmniejszenie stężeń dazabuwiru w osoczu i osłabienie jego działania leczniczego (patrz punkt 4.5). Poniżej podano przykłady induktorów, których stosowanie jest przeciw wskazane.

Induktory enzymów:

- karbamazepina, fenytoina, fenobarbital,
- efawirenz, newirapina, etrawiryna,
- apalutamid, enzalutamid,
- mitotan,
- ryfampicyna,
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Produkty lecznicze będące silnymi inhibitorami CYP2C8 mogą zwiększać stężenia dazabuwiru w osoczu i nie wolno ich podawać w skojarzeniu z produktem Exviera (patrz punkt 4.5). Przykład przeciwwskazanego inhibitora CYP2C8 podano poniżej.

Inhibitor CYP2C8:

- gemfibrozyl.

Produkt Exviera podawany jest z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem. Informacje dotyczące przeciwwskazań dla ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Nie zaleca się stosowania produktu Exviera w monoterapii. W leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C musi być on zawsze stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Ryzyko dekompensacji czynności wątroby i niewydolności wątroby u pacjentów z marskością wątroby

Po wprowadzeniu do obrotu informowano o dekompensacji czynności wątroby i niewydolności wątroby, w tym przeszczepieniu wątroby lub zgonach, u pacjentów leczonych produktem Exviera z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem i rybawiryną lub bez rybawiryny. U większości pacjentów z takimi ciężkimi skutkami zdrowotnymi występowały dowody na zaawansowaną lub niewyrównaną marskość wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Ze względu na występowanie zaawansowanej choroby wątroby jest jednak trudno ustalić związek przyczynowy, nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka.

Produkt Exviera jest przeciwskazany u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeń czynności wątroby (stopień B lub C wg klasyfikacji Childa-Pugha), patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2.

Pacjentów z marskością wątroby należy:

- monitorować czy nie występują u nich kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe dekompensacji czynności wątroby (takie jak wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwotok z żyłaków przełyku),
- wykonywać u tych pacjentów badania laboratoryjne czynności wątroby, w tym oznaczenia stężenia bezpośredniej bilirubiny, przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie pierwszych 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia i następnie tak, jak to jest wskazane ze względów klinicznych,
- zaprzestać leczenia jeśli u pacjenta wystąpią objawy dekompensacji czynności wątroby.

Zwiększenie aktywności AlAT

W czasie badań klinicznych dazabuwiru i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, u około 1% pacjentów (35 z 3039) wystąpiło przemijające zwiększenie aktywności AlAT, do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Zwiększenie aktywności było bezobjawowe i na ogół występowało w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, bez równoczesnego zwiększenia stężeń bilirubiny oraz ustępowało w ciągu około dwóch tygodni po wystąpieniu przy kontynuacji stosowania dazabuwiru i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z rybawiryną lub bez rybawiryny.

Takie zwiększenie aktywności ALAT występowało istotnie częściej w podgrupie pacjentek przyjmujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone doustne środki antykoncepcyjne lub antykoncepcyjne systemy terapeutyczne dopochwowe (6 z 25 pacjentek) (patrz punkt 4.3). Jednak, częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT u pacjentek przyjmujących estrogeny innego rodzaju, takie jak stosowane w hormonalnej terapii zastępczej (to znaczy stosowany doustnie i miejscowo estradiol oraz skoniugowane estrogeny), była podobna do częstości obserwowanej u pacjentek niestosujących produktów zawierających estrogeny (około 1% w każdej z grup).

Pacjentki, które stosują produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol (to znaczy większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjne systemy terapeutyczne dopochwowe) muszą je zastąpić innymi metodami zapobiegania ciąży (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestynę lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem terapii produktem Exviera z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem lub bez ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Mimo, że zwiększenie aktywności ALAT związane ze stosowaniem dazabuwiru i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru jest bezobjawowe, pacjentów należy poinformować, aby obserwowali, czy nie występują u nich wczesne objawy zapowiadające zapalenie wątroby, takie jak uczucie zmęczenia, osłabienie, brak łaknienia, nudności i wymioty oraz późniejsze objawy przedmiotowe, takie jak żółtaczka i przebarwienia stolca. W razie wystąpienia takich objawów pacjenci powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. Nie jest konieczne rutynowe monitorowanie enzymów wątrobowych u pacjentów bez marskości wątroby (pacjenci z marskością wątroby, patrz powyżej). Wczesne zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie oporności na lek, ale skutki tego dla terapii w przyszłości nie są znane.

Ciąża i jednoczesne stosowanie z rybawiryną

Patrz również punkt 4.6.

Należy zachować szczególną ostrożność, aby leczone pacjentki i partnerki leczonych pacjentów uniknęły zajścia w ciążę, gdy produkt Exviera stosuje się z rybawiryną, patrz punkt 4.6, ponadto dodatkowe informacje znaleźć można w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Stosowanie z takrolimusem, syrolimusem i ewerolimusem

Podawanie produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z działającym ogólnoustrojowo takrolimusem, syrolimusem lub ewerolimusem, zwiększa stężenia leku immunosupresyjnego w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir (patrz punkt 4.5). Obserwowano ciężkie i (lub) zagrażające życiu zdarzenia w związku z podawaniem produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z działającym ogólnoustrojowo takrolimusem i podobnego ryzyka można oczekiwać w przypadku stosowania z syrolimusem i ewerolimusem.

Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu lub syrolimusu z produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem. W przypadku stosowania takrolimusu lub syrolimusu z produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem zaleca się zachowanie ostrożności. Informacje o zalecanych dawkach i strategii monitorowania znaleźć można w punkcie 4.5. Nie można stosować ewerolimusu, ponieważ nie ma odpowiednich mocy pozwalających na dostosowanie dawki.

Stężenia takrolimusu lub syrolimusu w krwi pełnej należy monitorować po rozpoczęciu i przez cały okres stosowania w skojarzeniu z produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem oraz w razie potrzeby dostosować dawkę i (lub) częstość podawania. Pacjentów należy często monitorować w celu wykrycia ewentualnych zmian w czynności nerek lub związanych z takrolimusem lub syrolimusem zdarzeń niepożądanych. Dodatkowe informacje odnośnie

dawkowania i monitorowania znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego takrolimusu lub syrolimusu.

Depresja lub choroba psychiczna

Informowano o przypadkach depresji i znacznie rzadziej o myślach samobójczych oraz próbach samobójczych w związku z leczeniem produktem Exviera z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem lub bez tych leków, w większości przypadków w skojarzeniu z rybawiryną. Mimo, że w niektórych przypadkach występowała wcześniej depresja, choroba psychiczna oraz (lub) nadużywanie substancji psychoaktywnych, nie można wykluczyć związku przyczynowego z leczeniem produktem Exviera z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem lub bez tych leków. Należy zachować ostrożność u pacjentów z wcześniej występującą depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie. Pacjentów i ich opiekunów należy poinformować o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego o wszelkich zmianach w zachowaniu lub nastroju oraz o myślach samobójczych.

Aktywność swoista dla genotypu

Zalecane schematy leczenia w zakażeniach HCV o różnych genotypach, patrz punkt 4.2. Swoista dla genotypu aktywność wirusologiczna i kliniczna, patrz punkt 5.1.

Nie określono skuteczności dazabuwiru u pacjentów zakażonych HCV o innych genotypach niż genotyp 1. Produktu Exviera nie należy stosować w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem o innym genotypie niż genotyp 1.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami przeciw wirusowymi działającymi bezpośrednio na HCV

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Exviera w terapii skojarzonej z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem i rybawiryną lub bez rybawiryny. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu Exviera z innymi lekami przeciw wirusowymi i dlatego nie można zalecać takiej terapii.

Ponowne leczenie

Nie wykazano skuteczności dazabuwiru u pacjentów uprzednio narażonych na dazabuwir lub produkty lecznicze o przewidywanej oporności krzyżowej.

Stosowanie ze statynami

Rozuwastatyna

Oczekuje się, że podawanie dazabuwiru z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem zwiększy ponad trzykrotnie narażenie na rozuwastatynę. Jeśli w okresie leczenia jest wskazane podawanie rozuwastatyny, maksymalna dawka dobową rozuwastatyny powinna wynosić 5 mg (patrz punkt 4.5, Tabela 2).

Pitawastatyna i fluwastatyna

Nie badano interakcji z pitawastatyną i fluwastatyną. Teoretycznie, oczekuje się, że podawanie dazabuwiru z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem zwiększy narażenie na pitawastatynę i fluwastatynę. Zaleca się czasowe wstrzymanie stosowania pitawastatyny lub fluwastatyny w okresie leczenia ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem. Jeśli w okresie leczenia jest konieczne stosowanie statyny, możliwa jest zamiana na prawastatynę lub rozuwastatynę w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.5, Tabela 2).

Leczenie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV

Produkt Exviera zalecany jest do stosowania w skojarzeniu z parytaprewirem/ombitaswirem/rytonawirem, a rytonawir może się przyczyniać do powstawania selektywnej oporności na inhibitory proteazy u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV, którzy nie otrzymują aktualnie terapii przeciwretrowirusowej. Dlatego dazabuwiru nie należy podawać pacjentom ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których nie stosuje się przeciwretrowirusowego leczenia supresyjnego.

Należy koniecznie uwzględnić interakcje leków w sytuacji współistniejącego zakażenia HIV (szczegółowe informacje, patrz punkt 4.5, Tabela 2).

Atazanawir można stosować w skojarzeniu z dazabuwirem z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem, jeśli podane są w tym samym czasie. Należy pamiętać, że atazanawir należy przyjmować bez rytonawiru, ponieważ rytonawir 100 mg raz na dobę dostarczany jest w ustalonej dawce jako składnik połączenia ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru. Stosowanie tego połączenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hiperbilirubinemii (w tym żółtaczki ocznej) zwłaszcza wtedy, gdy rybawiryna jest składnikiem schematu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Jeśli darunawir w dawce 800 mg raz na dobę, podawany jest w tym samym czasie co ombitaswir/parytaprewir/rytonawir, można zastosować go w przypadku niewystępowania wzmoczonej oporności na inhibitory proteazy (zmniejszone narażenie na darunawir). Należy pamiętać, że darunawir należy przyjmować bez rytonawiru, ponieważ rytonawir 100 mg raz na dobę dostarczany jest w ustalonej dawce jako składnik połączenia ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru.

Informacje o stosowaniu inhibitorów proteazy HIV innych niż atazanawir i darunawir, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.

Narażenie na raltegrawir jest znacznie zwiększone (dwukrotnie). Stosowanie takiego skojarzenia leków nie wiązało się z żadnymi szczególnymi zagrożeniami bezpieczeństwa stosowania w ograniczonej populacji pacjentów leczonych przez okres 12-24 tygodni.

Narażenie na ryłpiwiryne jest znacznie zwiększone (trzykrotnie), gdy ryłpiwiryne jest podawana w skojarzeniu z dazabuwirem i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem, z czym wiąże się możliwość wydłużenia odstępu QT. Jeśli dodatkowo podawany jest inhibitor proteazy HIV (atazanawir, darunawir), narażenie na ryłpiwiryne może być jeszcze większe i dlatego nie jest ona zalecana. Ryłpiwiryne należy stosować z zachowaniem ostrożności i regularnie monitorować zapis EKG.

Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) inne niż ryłpiwiryne (efawirenz, etrawiryne i newirapina) są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B

W trakcie leczenia lekami przeciw wirusowymi o działaniu bezpośrednim i po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Stosowanie u pacjentów z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, po rozpoczęciu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C lekiem przeciw wirusowym o działaniu bezpośrednim, może nastąpić poprawa regulacji stężenia glukozy,

mogąca prowadzić do objawowej hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą rozpoczynających leczenie lekiem przeciw wirusowym o działaniu bezpośrednim, należy ściśle kontrolować stężenie glukozy, zwłaszcza przez pierwsze 3 miesiące, i modyfikować leczenie cukrzycy w razie konieczności. Lekarza prowadzącego leczenie cukrzycy należy poinformować, kiedy pacjent rozpoczyna leczenie lekiem przeciw wirusowym o działaniu bezpośrednim.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dazabuwiru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Laktoza

Produkt Exviera zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dazabuwir musi być zawsze stosowany z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem. Podawane w skojarzeniu oddziałują nawzajem na siebie (patrz punkt 5.2). Dlatego należy rozważyć profil interakcji tych substancji stosowanych w skojarzeniu.

Interakcje farmakodynamiczne

Podawanie w skojarzeniu z induktorami enzymów może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych i zwiększenia aktywności AlAT (patrz Tabela 2). Podawanie w skojarzeniu z etynyloestradiolem może zwiększać ryzyko zwiększenia aktywności AlAT (patrz punkty 4.3 i 4.4). Induktory enzymów, których stosowanie jest przeciw wskazane podano w punkcie 4.3.

Interakcje farmakokinetyczne

Możliwy wpływ produktu Exviera na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych

W badaniach interakcji leków *in vivo* oceniano wynik netto skojarzonego leczenia, w tym rytonawirem.

Poniżej opisano swoiste transportery i enzymy metabolizujące, na które oddziałuje dazabuwir, gdy podawany jest w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem. Informacje dotyczące możliwych interakcji z innymi produktami leczniczymi i zaleceń odnośnie dawkowania produktu Exviera stosowanego w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem, patrz Tabela 2.

Produkty lecznicze metabolizowane z udziałem CYP3A4

Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (patrz również Tabela 2).

Produkty lecznicze transportowane przez rodzinę OATP

Szczegółowe informacje o substratach OATP1B1, OATP1B3 i OATP2B1 - patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (patrz również Tabela 2).

Produkty lecznicze transportowane przez BCRP

Dazabuwir jest inhibitorem BCRP *in vivo*. Jednoczesne podawanie dazabuwiru z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z produktami leczniczymi, które są substratami BCRP, może zwiększać stężenia tych substratów transportera w osoczu z potencjalną koniecznością dostosowania dawki i (lub) monitorowania klinicznego. Do tych produktów leczniczych zalicza się

sulfasalazyne, imatynib i niektóre statyny (patrz Tabela 2). Szczególne zalecenia dotyczące rozuwastatyny ocenionej w badaniu interakcji leków - patrz Tabela 2.

Produkty lecznicze transportowane przez P-gp w jelicie

Dazabuwir jest inhibitorem P-gp *in vitro*, ale nie zaobserwowano istotnych zmian w narażeniu na digoksynę będącą substratem P-gp, gdy podawano ją z produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem. Nie można wykluczyć zwiększenia przez dazabuwir układowego narażenia na eteksylan dabigatranu, w wyniku hamowania P-gp w jelicie.

Produkty lecznicze metabolizowane w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym

Dazabuwir jest inhibitorem UGT1A1 *in vivo*. Jednoczesne podawanie dazabuwiru z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez UGT1A1, powoduje zwiększenie stężeń w osoczu tych produktów leczniczych. Zaleca się rutynowe monitorowanie kliniczne produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym (np. lewotyroksyna). Szczególne zalecenia dotyczące raltegrawiru i buprenorfiny ocenianych w badaniach interakcji leków - patrz Tabela 2. Stwierdzono również, że dazabuwir hamuje UGT1A4, 1A6 oraz jelitowe UGT2B7 *in vitro* w stężeniach, które mają znaczenie *in vivo*.

Produkty lecznicze metabolizowane z udziałem CYP2C19

Podawanie dazabuwiru w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem może powodować zmniejszenie narażenia na produkty lecznicze, które są metabolizowane z udziałem CYP2C19 (np. lanzoprazol, ezomeprazol, S-mefenytolina) i konieczność dostosowania dawki i (lub) monitorowania klinicznego. Do substratów CYP2C19 ocenianych w badaniach interakcji leków zalicza się omeprazol i escytalopram (patrz Tabela 2).

Produkty lecznicze metabolizowane z udziałem CYP2C9

Dazabuwir podawany z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem nie zmieniał narażenia na warfarynę będącą substratem CYP2C9. Nie oczekuje się, że będzie konieczne dostosowanie dawek innych substratów CYP2C9 [NLPZ (np. ibuprofen), leki przeciw cukrzycowe (np. glimepiryd, glipizyd)].

Produkty lecznicze metabolizowane z udziałem CYP2D6 lub CYP1A2

Dazabuwir podawany z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem nie wpływał na narażenie na duloksetynę będącą substratem CYP2D6/CYP1A2. Narażenie na cyklobenzaprynę, substrat CYP1A2, było zmniejszone. Monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku innych substratów CYP1A2 (np. cyprofloksacyny, cyklobenzapryny, teofiliny i kofeiny). Nie oczekuje się, że będzie konieczne dostosowanie dawek substratów CYP2D6 (np. dezypraminy, metoprololu i dekstrometofanu).

Produkty lecznicze wydalone przez nerki przy udziale białek transportujących

Dazabuwir nie hamuje transportera anionów organicznych (OAT1) *in vivo*, co pokazuje brak interakcji z tenofowirem (substrat OAT1). Badania *in vitro* wykazują, że w istotnych klinicznie stężeniach dazabuwir nie jest inhibitorem transporterów kationów organicznych (OCT2), transporterów anionów organicznych (OAT3) lub nośników usuwania wielu leków i toksyn MATE1 i MATE2K (ang. *multidrug and toxin extrusion proteins*).

Nie oczekuje się zatem, że dazabuwir będzie wpływał na produkty lecznicze wydalone głównie przez nerki przy udziale tych transporterów (patrz punkt 5.2).

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne dazabuwiru

Produkty lecznicze, które hamują CYP2C8

Jednoczesne podawanie dazabuwiru z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami CYP2C8 (np. teryflunomid, deferazyroks) może zwiększyć stężenie dazabuwiru w osoczu. Stosowanie silnych inhibitorów CYP2C8 z dazabuwirem jest przeciw wskazane (patrz punkt 4.3 i Tabela 2).

Induktory enzymów

Oczekuje się, że podawanie dazabuwiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są umiarkowanymi lub silnymi induktorami enzymów, spowoduje zmniejszenie stężeń dazabuwiru w osoczu i osłabi jego działanie lecznicze. Induktory enzymów, które są przeciw wskazane wymieniono w punkcie 4.3 i Tabeli 2.

Dazabuwir jest substratem P-gp i BCRP, a jego główny metabolit M1 jest substratem OCT1 *in vitro*. Nie oczekuje się, że hamowanie P-gp i BCRP będzie powodowało istotne klinicznie zwiększenie narażenia na dazabuwir (patrz Tabela 2).

Metabolit M1 dazabuwiru oznaczano ilościowo we wszystkich badaniach interakcji leków. Zmiany w narażeniu na ten metabolit na ogół odpowiadały zmianom obserwowanym dla dazabuwiru, z wyjątkiem badań gemfibrozylu – inhibitora CYP2C8, w których narażenie na metabolit zmniejszyło się o do 95% i badań karbamazepiny – induktora CYP3A, w których narażenie na metabolit zmniejszyło się zaledwie o do 39%.

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

Ponieważ podczas leczenia produktem Exviera podawanym z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem dojdzie może do zmian czynności wątroby zaleca się ściśle monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*ang.* International Normalised Ratio, INR).

Badania interakcji leków

Zalecenia dotyczące stosowania dazabuwiru i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z pewną liczbą produktów leczniczych podano w Tabeli 2.

Jeśli w czasie leczenia produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem pacjent już przyjmuje produkt(y) leczniczy(e) lub rozpoczyna stosowanie produktu leczniczego, z którym oczekuje się interakcji, należy rozważyć konieczność dostosowania dawki(ek) podawanego(ych) równocześnie produktu(ów) leczniczego(ych) lub odpowiednie monitorowanie kliniczne (patrz Tabela 2).

Jeśli dostosowanie dawki podawanych równocześnie produktów leczniczych nastąpiło z powodu terapii produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem, po zakończeniu leczenia produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem, należy powtórnie dostosować dawkowanie.

W Tabeli 2 przedstawiono wpływ na stężenia dazabuwiru i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru oraz przyjmowanych jednocześnie produktów leczniczych, wyrażony jako stosunek średnich wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (90% przedział ufności).

Kierunek strzałki wskazuje kierunek zmiany wartości narażenia (C_{max} i AUC) na parytaprewir, ombitaswir, dazabuwir i podawany jednocześnie produkt leczniczy (\uparrow = zwiększenie o ponad 20%, \downarrow = zmniejszenie o ponad 20%, \leftrightarrow = brak zmiany lub zmiana mniejsza niż 20%).

Wykaz nie jest zamknięty. Produkt Exviera jest podawany w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem. Informacje o interakcjach z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.

Tabela 2. Interakcje między produktem Exviera z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem a innymi produktami leczniczymi

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
AMINOSALICYLANY						
Sulfasalazyna Mechanizm: hamowanie BCRP przez parytaprewir, rytonawiri dazabuwir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↑ sulfasalazyna				Należy zachować ostrożność, gdy sulfasalazyne podaje się z produktem Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE						
Digoksyna 0,5 mg pojedyncza dawka Mechanizm: hamowanie P-gp przez dazabuwir, parytaprewiri rytonawir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ digoksyna	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki digoksyny, jednak zaleca się odpowiednie monitorowanie stężeń digoksyny w surowicy.
		↔ dazabuwir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		↔ ombitas wir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ parytaprewir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
ANTYBIOTYKI (DO PODAWANIA OGÓLNEGO)						
Sulfametoksazol, trimetoprim 800 mg/160 mg dwa razy na dobę Mechanizm: zwiększenie stężenia dazabuwiru, być może w wyniku hamowania CYP2C8 przez trimetoprim.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ sulfameto-ksazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↑ trimetoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ dazabuwir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	Nie dotyczy	
		↔ ombitas wir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	Nie dotyczy	
		↓ parytaprewir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	Nie dotyczy	
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE						
Apalutamid Enzalutamid Mitotan Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez apalutamid, enzalutamid lub mitotan.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ dazabuwir ↓ ombitas wir ↓ parytaprewir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
Imatynib Mechanizm: hamowanie BCRP przez parytaprewir, rytonawir i dazabuwir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↑ imatynib				Zaleca się monitorowanie kliniczne i zmniejszenie dawek imatynibu.
LEKI PRZECIWKRETKOWE						
Warfaryna 5 mg pojedyncza dawka i inni antagoniści witaminy K	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ R-warfaryna	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Choć nie oczekuje się zmian w farmakokinetyce warfaryny, zaleca się ścisłe monitorowanie INR w przypadku stosowania wszystkich antagonistów witaminy K. Jest to spowodowane zmianami czynności wątroby podczas leczenia produktem Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↔ S-warfaryna	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dazabuwir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ ombitas wir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ parytaprewir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
Eteksylan dabigatranu Mechanizm: hamowanie jelitowego P-gp przez parytaprewir i rytonawir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↑ eteksylan dabigatranu				Produkt Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir może zwiększać stężenie eteksylanu dabigatranu w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania.
LEKI PRZECIWDRGAWKOWE						
Karbamazepina 200 mg raz na dobę, a następnie 200 mg dwa razy na dobę Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez karbamazepinę.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ karbamazepina	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
		↓ 10,11-epoksyd karbamazepiny	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dazabuwir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	Nie dotyczy	
		↓ ombitas wir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	Nie dotyczy	
		↓ parytaprewir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	Nie dotyczy	
Fenobarbital Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez fenobarbital.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ dazabuwir ↓ parytaprewir ↓ ombitas wir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Fenytoina Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez fenytoinę.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ dazabuwir ↓ parytaprewir ↓ ombitas wir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
S-mefenytoina Mechanizm: indukcja CYP2C19 przez rytonawir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ S-mefenytoina				Może być konieczne monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki S-mefenytoiny.
LEKI PRZECIWDOPRESYJNE						
Escytopram 10 mg pojedyncza dawka	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ escytopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki escytopramu.
		↑ S-demetylo-cytopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	Nie dotyczy	
		↔ dazabuwir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitas wir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ parytaprewir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloksetyna 60 mg pojedyncza dawka	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↓ duloksetyna	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki duloksetyny.
		↔ dazabuwir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
		↔ ombitas wir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↔ parytaprewir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
LEKI PRZECIWGRIZYBICZE						
Ketokonazol 400 mg raz na dobę Mechanizm: hamowanie CYP3A4 i (lub) P-gp przez ketokonazol i parytaprewir/rytonawir/ombitas wir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	Nie dotyczy	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego ombitas wir/parytaprewir/rytonawir).
		↑ dazabuwir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	Nie dotyczy	
		↔ ombitas wir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	Nie dotyczy	
		↑ parytaprewir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	Nie dotyczy	
LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW						
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę Mechanizm: zwiększenie narażenia na dazabuwir w wyniku hamowania CYP2C8 i zwiększenie narażenia na	Exviera + parytaprewir/ rytonawir	↑ dazabuwir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	Nie dotyczy	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
		↑ parytaprewir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	Nie dotyczy	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
parytaprewir być może w wyniku hamowania OATP1B1 przez gemfibrozyl.						
LEKI PRZECIWIW MYKOBAKTERIOM						
Ryfampicyna Mechanizm: indukcja CYP3A4/ CYP2C8 przez ryfampicynę	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ dazabuwir ↓ ombitas wir ↓ parytaprewir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
DOUSTNE LEKI HIPOGLIKEMIZUJĄCE POCHODNE BIGUANIDU						
Metformina 500 mg pojedyncza dawka	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↓ metformina ↔ dazabuwir ↔ ombitas wir ↓ parytaprewir	0,77 (0,71-0,83) 0,83 (0,74-0,93) 0,92 (0,87-0,98) 0,63 (0,44-0,91)	0,90 (0,84-0,97) 0,86 (0,78-0,94) 1,01 (0,97-1,05) 0,80 (0,61-1,03)	Nie dotyczy 0,95 (0,84-1,07) 1,01 (0,98-1,04) 1,22 (1,13-1,31)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki metforminy kiedy podawana jest jednocześnie z produktem Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir.
ANTAGONIŚCI KANAŁU WAPNIOWEGO						
Amlodypina 5 mg pojedyncza dawka Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ amlodypina ↔ dazabuwir ↔ ombitas wir ↓ parytaprewir	1,26 (1,11-1,44) 1,05 (0,97-1,14) 1,00 (0,95-1,06) 0,77 (0,64-0,94)	2,57 (2,31-2,86) 1,01 (0,96-1,06) 1,00 (0,97-1,04) 0,78 (0,68-0,88)	Nie dotyczy 0,95 (0,89-1,01) 1,00 (0,97-1,04) 0,88 (0,80-0,95)	Należy zmniejszyć dawkę amlodypiny o 50% i monitorować pacjentów w celu określenia działania klinicznego.
ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE						
Etynyloestradiol + norgestymat 0,035mg/0,25 mg raz na dobę Mechanizm: być może w wyniku hamowania UGT przez parytaprewir ombitas wir i dazabuwir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ etynylo-estradiol Metabolity norgestymatu: ↑ norgestrel ↑ norelgestromina ↓ dazabuwir ↔ ombitas wir ↓ parytaprewir	1,16 (0,90-1,50) 2,26 (1,91-2,67) 2,01 (1,77-2,29) 0,51 (0,22-1,18) 1,05 (0,81-1,35) 0,70 (0,40-1,21)	1,06 (0,96-1,17) 2,54 (2,09-3,09) 2,60 (2,30-2,95) 0,48 (0,23-1,02) 0,97 (0,81-1,15) 0,66 (0,42-1,04)	1,12 (0,94-1,33) 2,93 (2,39-3,57) 3,11 (2,51-3,85) 0,53 (0,30-0,95) 1,00 (0,88-1,12) 0,87 (0,67-1,14)	Doustne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Noretynndron (tabletki zawierająca wyłącznie progestynę) 0,35 mg raz na dobę	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ noretynndron ↔ dazabuwir ↔ ombitas wir ↑ parytaprewir	0,83 (0,69-1,01) 1,01 (0,90-1,14) 1,00 (0,93-1,08) 1,24 (0,95-1,62)	0,91 (0,76-1,09) 0,96 (0,85-1,09) 0,99 (0,94-1,04) 1,23 (0,96-1,57)	0,85 (0,64-1,13) 0,95 (0,80-1,13) 0,97 (0,90-1,03) 1,43 (1,13-1,80)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki noretynndronu lub produktu Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir.

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
LEKI MOCZOPEDNE						
Furosemid 20 mg dawka pojedyncza Mechanizm: być może w wyniku hamowania aktywności UGT1A1 przez parytaprewir, ombitas wir i dazabuwir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	Nie dotyczy	Należy monitorować pacjentów w celu określenia działania klinicznego. Może być konieczne zmniejszenie dawki furosemidu do 50%. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↔ dazabuwir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ ombitaswir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ parytaprewir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE NA HCV						
Sofosbuwir 400 mg raz na dobę Mechanizm: hamowanie BCRP i P-gp przez parytaprewir, rytonawir i dazabuwir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ sofosbuwir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru kiedy podawany jest z produktem Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	Nie dotyczy	
		↔ dazabuwir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
		↔ ombitaswir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ parytaprewir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
PRODUKTY ZIOŁOWE						
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez dziurawiec zwyczajny.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ dazabuwir ↓ ombitaswir ↓ parytaprewir			Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEN HIV: INHIBITORY PROTEAZY						
Ogólny komentarz dotyczący leczenia pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV, w tym omówienie różnych schematów leczenia antyretrowirusowego, które mogą być stosowane, patrz punkt 4.4 (Leczenie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego ombitas wir/parytaprewir/rytonawir).						
Atazanawir 300 mg raz na dobę (podawany w tym samym czasie) Mechanizm: zwiększenie narażenia na	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ atazanawir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Zalecana dawka atazanawiru, bez rytonawiru, w skojarzeniu z produktem Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir to 300 mg. Atazanawir musi być podawany w tym samym czasie co produkt Exviera +
		↔ dazabuwir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombitaswir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ parytaprewir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
parytaprewir może być wynikiem hamowania transporterów OATP przez atazanawir.						ombitaswir/parytaprewir/rytonawir. Dawka rytonawiru w produkcie zawierającym ombitaswir/parytaprewir/rytonawir będzie nasilała właściwości farmakokinetyczne atazanawiru.
Atazanawir/rytonawir 300 mg/100 mg raz na dobę (podawane wieczorem) Mechanizm: zwiększenie narażenia na parytaprewir może być wynikiem hamowania OATP1B1/B3 i CYP3A przez atazanawir i hamowania CYP3A przez dodatkową dawkę rytonawiru.	Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir	↔ atazanawir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir. Stosowanie w skojarzeniu atazanawiru z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem + dazabuwir zwiększa stężenia bilirubiny, w szczególności, gdy w skład schematu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C wchodzi rybawiryna, patrz punkt 4.4 i 4.8.
		↔ dazabuwir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitaswir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ parytaprewir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
Darunawir 800 mg raz na dobę (podawany w tym samym czasie) Mechanizm: nieznany.	Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir	↓ darunawir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Zalecana dawka darunawiru, bez rytonawiru, w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem + dazabuwir to 800 mg raz na dobę (podawana w tym samym czasie dawka rytonawiru w produkcie zawierającym ombitaswir/parytaprewir/rytonawir będzie nasilała właściwości farmakokinetyczne darunawiru).
		↔ dazabuwir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitaswir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ parytaprewir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Darunawir/rytonawir 600 mg/100 mg dwa razy na dobę Mechanizm: nieznany.	Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir	↔ darunawir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Ten schemat może być zastosowany w przypadku nie występowania wzmożonej oporności
		↓ dazabuwir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ ombitaswir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ parytaprewir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunawir/rytonawir 800 mg/100 mg raz na dobę	Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir	↑ darunawir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↓ dazabuwir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ ombitaswir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
(podawane wieczorem) Mechanizm: nieznanym.		↓ parytaprewir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	na inhibitory proteazy [tzn. brak mutacji związanych z opornością (ang. <i>resistance-associated mutations, RAMs</i>) na darunawir], patrz również punkt 4.4. Darunawir w skojarzeniu z produktem ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir nie jest zalecany u pacjentów ze wzmożoną opornością na inhibitory proteazy. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.
Lopinawir/ rytonawir 400 mg/100 mg dwa razy na dobę ¹ Mechanizm: zwiększenie narażenia na parytaprewir może być wynikiem hamowania CYP3A/transporterów pompy lekowej przez lopinawir i zwiększoną dawkę rytonawiru.	Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir	↔ lopinawir ↔ dazabuwir ↔ ombitaswir ↑ parytaprewir	0,87 (0,76-0,99) 0,99 (0,75-1,31) 1,14 (1,01-1,28) 2,04 (1,30-3,20)	0,94 (0,81-1,10) 0,93 (0,75-1,15) 1,17 (1,07-1,28) 2,17 (1,63-2,89)	1,15 (0,93-1,42) 0,68 (0,57-0,80) 1,24 (1,14-1,34) 2,36 (1,00-5,55)	Stosowanie lopinawiru/rytonawiru 400 mg/100 mg dwa razy na dobę lub 800 mg/200 mg raz na dobę z dazabuwirem i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem jest przeciwwskazane, ze względu na zwiększone narażenie na parytaprewir (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir).
LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEN HIV: NIENUKLEOZYDOWE INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY						
Rylpiwiryna ² 25 mg raz na dobę rano z jedzeniem Mechanizm:	Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir	↑ rylpiwiryna ↔ dazabuwir ↔ ombitaswir	2,55 (2,08-3,12) 1,18 (1,02-1,37) 1,11 (1,02-1,20)	3,25 (2,80-3,77) 1,17 (0,99-1,38) 1,09 (1,04-1,14)	3,62 (3,12-4,21) 1,10 (0,89-1,37) 1,05 (1,01-1,08)	Podawanie produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z rylpiwiryną raz na dobę należy jedynie

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
hamowanie CYP3A przez rytonawir.		↑ parytaprewir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	rozważyć w przypadku pacjentów bez zdiagnozowanego wydłużonego odstępu QT oraz wtedy, gdy nie są stosowane w skojarzeniu inne produkty lecznicze wydłużające odstępn QT. Jeśli takie skojarzenie leków jest stosowane, należy regularnie monitorować zapis EKG, patrz punkt 4.4. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.
Efawirenz/ emtrycytabina/ fumaran dizoproksylu tenofowiru 600 mg/300 mg/ 200 mg raz na dobę Mechanizm: możliwa indukcja enzymu przez efawirenz.	Exviera + ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir	Zastosowanie schematów leczenia opartych na równoczesnym podawaniu efawirenzu (induktor enzymu) z parytaprewirem/rytonawirem i dazabuwirem spowodowało zwiększenie aktywności AlAT i wczesne przerwanie badania.				Podawanie w skojarzeniu ze schematami leczenia zawierającymi efawirenz jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Newirapina etrawiryna	Exviera + ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ dazabuwir ↓ ombitaswir ↓ parytaprewir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEN HIV: INHIBITORY TRANSFERU ŁAŃCUCHA INTEGRAZY						
Dolutegrawir 50 mg raz na dobę Mechanizm: być może w wyniku hamowania aktywności UGT1A1 przez parytaprewir, dazabuwir i ombitaswir oraz hamowania	Exviera + ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ dolutegrawir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki dolutegrawiru kiedy podawany jest z produktem Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.
		↔ dazabuwir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitaswir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ parytaprewir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
CYP3A4 przez rytonawir.						
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę Mechanizm: hamowanie UGT1A1 przez parytaprewir i ombitaswir i dazabuwir.	Exviera + ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ raltegrawir Nie zaobserwowano mających znaczenie kliniczne zmian w narażeniu na dazabuwir, parytaprewir i ombitaswir (na podstawie porównania z danymi historycznymi) podczas równoczesnego podawania.	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki raltegrawiru lub produktu Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.
LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEN HIV: INHIBITORY NUKLEOZYDOWE						
Abakawir/lamiwudyna 600 mg/300 mg raz na dobę	Exviera + ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ abakawir ↓ lamiwudyna ↔ dazabuwir ↔ ombitaswir ↔ parytaprewir	0,87 (0,78-0,98) 0,78 (0,72-0,84) 0,94 (0,86-1,03) 0,82 (0,76-0,89) 0,84 (0,69-1,02)	0,94 (0,90-0,99) 0,88 (0,82-0,93) 0,91 (0,86-0,96) 0,91 (0,87-0,95) 0,82 (0,70-0,97)	Nie dotyczy 1,29 (1,05-1,58) 0,95 (0,88-1,02) 0,92 (0,88-0,96) 0,73 (0,63-0,85)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki abakawiru lub lamiwudyny kiedy podawane są z produktem Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.
Emtrycytabina/tenofowir 200 mg raz na dobę/300 mg raz na dobę	Exviera + ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ emtrycytabina ↔ tenofowir ↔ dazabuwir ↔ ombitaswir ↓ parytaprewir	1,05 (1,00-1,12) 1,07 (0,93-1,24) 0,85 (0,74-0,98) 0,89 (0,81-0,97) 0,68 (0,42-1,11)	1,07 (1,00-1,14) 1,13 (1,07-1,20) 0,85 (0,75-0,96) 0,99 (0,93-1,05) 0,84 (0,59-1,17)	1,09 (1,01-1,17) 1,24 (1,13-1,36) 0,85 (0,73-0,98) 0,97 (0,90-1,04) 1,06 (0,83-1,35)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki emtrycytabiny/tenofowiru oraz produktu Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CoA						
Rozuwastatyna 5 mg raz na dobę Mechanizm: hamowanie OATP1B przez parytaprewir i hamowanie BCRP przez dazabuwir, parytaprewir i rytonawir.	Exviera + ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ rozuwastatyna ↔ dazabuwir ↔ ombitaswir ↑ parytaprewir	7,13 (5,11-9,96) 1,07 (0,92-1,24) 0,92 (0,82-1,04) 1,59 (1,13-2,23)	2,59 (2,09-3,21) 1,08 (0,92-1,26) 0,89 (0,83-0,95) 1,52 (1,23-1,90)	0,59 (0,51-0,69) 1,15 (1,05-1,25) 0,88 (0,83-0,94) 1,43 (1,22-1,68)	Maksymalna dawka dobową rozuwastatyny powinna wynosić 5 mg (patrz punkt 4.4). Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.
Prawastatyna 10 mg raz na dobę Mechanizm:	Exviera + ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ prawastatyna ↔ dazabuwir ↔ ombitaswir	1,37 (1,11-1,69) 1,00 (0,87-1,14) 0,95 (0,89-1,02)	1,82 (1,60-2,08) 0,96 (0,85-1,09) 0,94 (0,89-0,99)	Nie dotyczy 1,03 (0,91-1,15) 0,94 (0,89-0,99)	Dawkę prawastatyny należy zmniejszyć o 50%. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
hamowanie OATP1B1 przez parytaprewir.		↔ parytaprewir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	rytonawir.
Fluwastatyna Mechanizm: hamowanie OATP1B/BCRP przez parytaprewir. Pitawastatyna Mechanizm: hamowanie OATP1B przez parytaprewir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↑ fluwastatyna ↑ pitawastatyna ↔ dazabuwir ↔ ombitas wir ↔ parytaprewir				Jednoczesne stosowanie z fluwastatyną i pitawastatyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4.) Na czas leczenia zaleca się czasowe zaprzestanie stosowania fluwastatyny i pitawastatyny. Jeśli konieczne jest stosowanie statyn w czasie leczenia, możliwa jest zamiana na prawastatynę lub rozuwastatynę w zmniejszonej dawce. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE						
Cyklosporyna 30 mg raz na dobę pojedyncza dawka ³ Mechanizm: działanie na cyklosporynę jest wynikiem hamowania CYP3A4 przez rytonawir a zwiększenie narażenia na parytaprewir może być spowodowane hamowaniem OATP/BCRP/P-gp przez cyklosporynę.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ cyklosporyna ↓ dazabuwir ↔ ombitas wir ↑ parytaprewir	1,01 (0,85-1,20) 0,66 (0,58-0,75) 0,99 (0,92-1,07) 1,44 (1,16-1,78)	5,82 (4,73-7,14) 0,70 (0,65-0,76) 1,08 (1,05-1,11) 1,72 (1,49-1,99)	15,8 (13,8-18,09) 0,76 (0,71-0,82) 1,15 (1,08-1,23) 1,85 (1,58-2,18)	Rozpoczynając jednocześnie stosowanie z produktem Exviera i ombitas wirem/parytaprewirem/rytonawirem podawać raz na dobę 1/5 całkowitej dawki dobowej cyklosporyny z ombitas wirem/parytaprewirem/rytonawirem. Monitorować stężenia cyklosporyny i w razie potrzeby dostosować dawkę i (lub) częstość podawania. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
Ewerolimus 0,75 mg pojedyncza dawka	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ ewerolimus ↔ dazabuwir	4,74 (4,29-5,25) 1,03 (0,90-1,18)	27,1 (24,5-30,1) 1,08 (0,98-1,20)	16,1 (14,5-17,9) ⁴ 1,14 (1,05-1,23)	Podawanie produktu Exviera i ombitas wiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z ewerolimusem nie jest zalecane z powodu

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
Mechanizm: działanie na ewerolimus jest wynikiem hamowania CYP3A4 przez rytonawir.		↔ ombitas wir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	istotnego zwiększenia narażenia na ewerolimus, którego dawki nie mogą być odpowiednio dostosowane dostępnymi mocami.
		↔ parytaprewir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
Syrolimus 0,5 mg pojedyncza dawka ⁵ Mechanizm: działanie na syrolimus jest wynikiem hamowania CYP3A4 przez rytonawir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ syrolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) ⁶	Jednoczesne stosowanie syrolimusu z produktem Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/rytonawir nie jest zalecane, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.4). W przypadku jednoczesnego stosowania syrolimusu z produktem Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/rytonawir należy podawać 0,2 mg syrolimusu dwa razy w tygodniu (co 3 lub 4 dni, w te same dwa dni każdego tygodnia). Stężenia syrolimusu we krwi należy oznaczać co 4 do 7 dni aż do czasu, gdy 3 kolejne oznaczenia stężeń minimalnych (<i>ang.</i> trough levels) wykażą stabilne stężenia syrolimusu. W razie potrzeby należy dostosować dawkę syrolimusu i (lub) częstotliwość podawania. 5 dni po zakończeniu leczenia produktem Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/rytonawir należy wznowić stosowanie syrolimusu w takiej dawce i z częstotliwością podawania jak przed stosowaniem produktu Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/rytonawir oraz rutynowo monitorować stężenia syrolimusu we krwi.
		↔ dazabuwir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ ombitas wir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ parytaprewir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	
Takrolimus 2 mg pojedyncza dawka ⁷	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Jednoczesne stosowanie takrolimusu z produktem Exviera i ombitas wirem/ parytaprewirem/
		↔ dazabuwir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
Mechanizm: działanie na takrolimus jest wynikiem hamowania CYP3A4 przez rytonawir.		↔ ombitaswir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	rytonawirem nie jest zalecane, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.4). W przypadku jednoczesnego stosowania takrolimusu z produktem Exviera i ombitaswirem/ parytaprewirem/ rytonawirem, nie należy podawać takrolimusu w dniu rozpoczęcia stosowania produktu Exviera i ombitaswiru/ parytaprewiru/ rytonawiru. Począwszy od następnego dnia po rozpoczęciu stosowania produktu Exviera i ombitaswiru/ parytaprewiru/ rytonawiru, należy wznowić podawanie takrolimusu w zmniejszonej dawce ustalonej na podstawie stężeń takrolimusu we krwi. Zalecana dawka takrolimusu wynosi 0,5 mg co 7 dni. Stężenia takrolimusu w krwi pełnej należy monitorować po rozpoczęciu i przez cały okres stosowania w skojarzeniu z produktem Exviera i ombitaswirem/ parytaprewirem/ rytonawirem oraz w razie potrzeby dostosowywać dawkę i (lub) częstość podawania. Po zakończeniu leczenia produktem Exviera i ombitaswirem/ parytaprewirem/ rytonawirem, należy ustalić odpowiednią dawkę i częstość podawania takrolimusu na podstawie oznaczeń stężeń takrolimusu we krwi.
		↓ parytaprewir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
LEKI CHELATUJĄCE ŻELAZO						
Deferazyroks	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↑ dazabuwir				Deferazyroks może zwiększyć narażenie na dazabuwir. Należy zachować ostrożność podczas jego stosowania.
PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W STWARDNIENIU ROZSIANYM						
Teryflunomid	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↑ dazabuwir				Teryflunomid może zwiększyć narażenie na dazabuwir. Należy zachować ostrożność podczas jego stosowania.
LEKI OPIOIDOWE						
Metadon 20-120 mg raz na dobę ⁸	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ R-metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki metadonu i produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↔ S-metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitas wir/parytaprewir i dazabuwir (na podstawie porównania krzyżowego)				
Buprenorfina/ nalokson 4-24 mg/1-6 mg raz na dobę ⁸ Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir i hamowanie UGT przez parytaprewir, ombitas wir i dazabuwir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ buprenorfina	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki buprenorfiny/naloksonu i produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↑ norbuprenorfina	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49- 2,97)	
		↑ nalokson	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	Nie dotyczy	
↔ ombitas wir/parytaprewir i dazabuwir (na podstawie porównania krzyżowego)						
LEKI ZWIOTCZAJĄCE MIĘŚNIE						
Karyzoprodol 250 mg pojedyncza dawka Mechanizm: indukcja CYP2C19 przez rytonawir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↓ karyzoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki karyzoprodolu; zwiększyć dawkę jeśli jest to wskazane ze względów klinicznych.
		↔ dazabuwir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
		↔ ombitas wir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ parytaprewir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
Cyklobenzapryna 5 mg pojedyncza dawka Mechanizm: zmniejszenie być może w wyniku indukcji CYP1A2 przez	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↓ cyklobenzapryna	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki cyklobenzapryny; zwiększyć dawkę jeśli jest to wskazane ze względów klinicznych.
		↔ dazabuwir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
		↔ ombitas wir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ parytapre-	1,14	1,13	1,13	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
rytonawir.		wir	(0,99-1,32)	(1,00-1,28)	(1,01-1,25)	
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE						
Paracetamol (podawany w produkcie złożonym hydrokodon/paracetamol) 300 mg pojedyncza dawka	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki paracetamolu kiedy podawany jest z produktem Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir.
		↔ dazabuwir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
		↔ ombitas wir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ parytaprewir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
Hydrokodon (podawany w produkcie złożonym hydrokodon/paracetamol) 5 mg pojedyncza dawka Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ hydrokodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	Nie dotyczy	Należy zmniejszyć dawkę hydrokodonu o 50% i (lub) rozważyć konieczność monitorowania klinicznego kiedy podawany jest z produktem Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir.
		Zmiany dla dazabuwiru, ombitaswiru i parytaprewiru są takie same jak przedstawione dla paracetamolu, powyżej				
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ						
Omeprazol 40 mg raz na dobę Mechanizm: indukcja CYP2C19 przez rytonawir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	Nie dotyczy	Należy stosować większe dawki omeprazolu, jeśli jest to wskazane ze względów klinicznych. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↔ dazabuwir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ ombitas wir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ parytaprewir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Ezomeprazol Lanzoprazol Mechanizm: indukcja CYP2C19 przez rytonawir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Przewidywany wynik: ↓ ezomeprazol, lanzoprazol				Może być konieczne zwiększenie dawek ezomeprazolu/lanzoprazolu, jeśli jest to wskazane ze względów klinicznych.
LEKI USPOKAJAJĄCE / NASENNE						
Zolpidem 5 mg pojedyncza dawka	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki zolpidemu.
		↔ dazabuwir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ ombitas wir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↓ parytaprewir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Diazepam	Exviera + ombitas wir/	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
2 mg pojedyncza dawka Mechanizm: indukcja CYP2C19 przez rytonawir.	parytaprewir/ rytonawir	↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	Nie dotyczy	diazepam; zwiększyć dawkę jeśli jest to wskazane ze względów klinicznych.
		↔ dazabuwir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ ombitaswir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ parytaprewir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Alprazolam 0,5 mg pojedyncza dawka Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Exviera + ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	Nie dotyczy	Zaleca się kliniczne monitorowanie pacjentów. Można rozważyć zmniejszenie dawki alprazolamu w zależności od odpowiedzi klinicznej. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.
		↔ dazabuwir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitaswir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ parytaprewir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	

HORMONY TARCZYCY

Lewotyroksyna Mechanizm: hamowanie UGT1A1 przez parytaprewir, ombitaswir i dazabuwir.	Exviera + ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↑ lewotyroksyna				Może być konieczne monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki lewotyroksyny.
--	---	--	--	--	--	--

- Lopinawir/rytonawir 800 mg/200 mg raz na dobę (podawany wieczorem) stosowano również z dazabuwirem w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem. Wpływ na C_{max} i AUC produktów leczniczych działających bezpośrednio na wirusy (ang. *Direct Acting Antivirals, DAA*) i lopinawiru był podobny do wpływu obserwowanego, gdy lopinawir/rytonawir 400 mg/100 mg dwa razy na dobę podawano z dazabuwirem i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem.
- W badaniu ryłpiwiryne podawano również wieczorem z jedzeniem oraz późnym wieczorem, 4 godziny po posiłku z produktem Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir. Narażenie na ryłpiwiryne było podobne do narażenia obserwowanego, gdy ryłpiwiryne podawano rano z jedzeniem i produktem Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.
- Cyklosporynę podawano w dawce 100 mg jako jedyny lek w dawce 30 mg z produktem Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir. Znormalizowane względem dawki parametry cyklosporyny wykazano w interakcji z produktem Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.
- C₁₂ = stężenie 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki ewerolimusu.
- Syrolimus w dawce 2 mg podawano jako jedyny lek, syrolimus w dawce 0,5 mg podawano z produktem Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir. Znormalizowane względem dawki parametry syrolimusu wykazano w interakcji z produktem Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.
- C₂₄ = stężenie 24 godziny po podaniu pojedynczej dawki cyklosporyny, takrolimusu lub syrolimusu.
- Takrolimus w dawce 2 mg podawano jako jedyny lek w dawce 2 mg z produktem Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir. Znormalizowane względem dawki parametry takrolimusu wykazano w interakcji

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C _{max}	AUC	C _{trough}	Komentarz kliniczny
z produktem Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.						
8. Informowano o znormalizowanych względem dawki parametrach metadonu, buprenorfiny i naloksonu.						
Uwaga. Zastosowane dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir: ombitas wir 25 mg, parytaprewir 150 mg, rytonawir 100 mg, raz na dobę i dazabuwir 400 mg dwa razy na dobę lub 250 mg dwa razy na dobę. Ekspozycja na dazabuwir uzyskana po podaniu dazabuwiru w postaci zawierającej 400 mg lub tabletki 250 mg była podobna. We wszystkich badaniach interakcji leków produkt Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir podawano w wielokrotnych dawkach z wyjątkiem badań interakcji z karbamazepiną, gemfibrozylem, ketokonazolem i sulfametoksazolem/trimetoprimem.						

Dzieci i młodzież

Badania interakcji wykonano wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Należy zachować szczególną ostrożność, aby leczone pacjentki i partnerki leczonych pacjentów uniknęły zajścia w ciążę, kiedy produkt Exviera jest stosowany z rybawiryną. U wszystkich gatunków zwierząt narażonych na rybawirynę wykazano znaczne działania teratogenne i (lub) powodujące śmierć zarodka. Z tego względu, stosowanie rybawiryny jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży oraz partnerów kobiet, które są w ciąży. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

Leczone pacjentki. Kobiety w wieku rozrodczym nie mogą przyjmować rybawiryny, jeśli nie stosują skutecznej metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia rybawiryną i przez 4 miesiące po jego zakończeniu.

Leczeni pacjenci i ich partnerki. Leczeni pacjenci lub ich partnerki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia rybawiryną oraz przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Etynyloestradiol w skojarzeniu z produktem Exviera jest przeciwwskazany (patrz punkt 4.3). Dodatkowe informacje o hormonalnych środkach antykoncepcyjnych, patrz punkt 4.3 i 4.4.

Ciąża

Dostępne są bardzo ograniczone dane odnośnie stosowania produktu Exviera u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności, zaleca się jednak unikanie stosowania produktu Exviera w okresie ciąży.

Jeśli rybawiryna podawana jest w skojarzeniu z produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem, obowiązują przeciwwskazania do stosowania rybawiryny w okresie ciąży (patrz również Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dazabuwir i jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane farmakokinetyczne z badań na zwierzętach wykazały, że substancja czynna i jej metabolity wydalone są do mleka matek (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych produktu leczniczego u karmionych piersią niemowląt, należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu leczenia produktem Exviera, uwzględniając znaczenie leczenia dla matki. Pacjenci i pacjentki otrzymujący rybawiryne powinni zapoznać się również z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu dazabuwiru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwe działanie na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy poinformować, że w trakcie leczenia produktem Exviera w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem i rybawiryną zgłaszano uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Podsumowanie bezpieczeństwa stosowania oparte jest na połączonych danych z badań klinicznych II i III fazy u ponad 2600 uczestników, którzy otrzymywali produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną lub bez rybawiryny.

U uczestników badań, którzy otrzymywali produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (u ponad 20% osób) było uczucie zmęczenia i nudności. Odsetek pacjentów, którzy w ogóle zaprzestali leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 0,2% (5/2044) i u 4,8% pacjentów (99/2044) zmniejszono dawkę rybawiryny z powodu działań niepożądanych.

U uczestników badań, którzy otrzymywali produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir bez rybawiryny, zdarzenia niepożądane zazwyczaj kojarzone z rybawiryną (np. nudności, bezsenność, niedokrwistość) były rzadsze i żaden z pacjentów (0/588) nie zaprzestał leczenia z powodu działań niepożądanych.

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru był podobny u pacjentów bez marskości wątroby i z wyrównaną marskością wątroby, z wyjątkiem zwiększenia częstości występowania przemijającej hiperbilirubinemii, gdy rybawiryna była częścią schematu leczenia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3 wymieniono działania niepożądane, o związku przyczynowym między stosowaniem dazabuwiru w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z rybawiryną lub bez rybawiryny, o co najmniej uzasadnionej możliwości wystąpienia. Większość działań niepożądanych wymienionych w Tabeli 3 miała nasilenie 1 stopnia, w schematach leczenia produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem.

Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do

< 1/10), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do < 1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1 000) lub bardzo rzadko (< 1/10 000).

Tabela 3. Działania niepożądane stwierdzone podczas leczenia produktem Exviera w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem lub z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem i rybawiryną

Częstość występowania	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna* N = 2 044	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir N = 588
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		
Często	Niedokrwistość	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Bardzo często	Bezsenna	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często	Nudności, biegunka	
Często	Wymioty	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		
Bardzo często	Świąd	
Często		Świąd
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		
Niezbyt często	Odwodnienie	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Bardzo często	Astenia Uczucie zmęczenia	

* Dane dotyczą wszystkich uczestników badań fazy II i III zakażonych wirusem o genotypie 1, w tym pacjentów z marskością wątroby. Uwaga: nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, patrz Tabela 4.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Zmiany w wybranych parametrach badań laboratoryjnych opisano w Tabeli 4. Zestawienie tabelaryczne danych z poszczególnych badań ma na celu uproszczenie prezentacji. Nie było możliwe bezpośrednie porównanie badań klinicznych ze względu na różnice w ich schematach.

Tabela 4. Związane z leczeniem wybrane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Parametry laboratoryjne	SAPPHIRE I i II	PEARL II, III i IV	TURQUOISE II (pacjenci z marskością wątroby)
	Exviera i ombitaswir/ parytaprewir/rytonawir + rybawiryna 12 tygodni N = 770 n (%)	Exviera i ombitaswir/ parytaprewir/rytonawir 12 tygodni N = 509 n (%)	Exviera i ombitaswir/ parytaprewir/rytonawir + rybawiryna 12 lub 24 tygodnie N = 380 n (%)
AlAT			
> 5 – 20 × GGN* (stopień 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
> 20 × GGN (stopień 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Hemoglobina			
< 100 – 80 g/l (stopień 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
< 80 – 65 g/l (stopień 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
< 65 g/l (stopień 4)	0	0	1/380 (0,3%)
Całkowita bilirubina			
> 3 – 10 × GGN (stopień 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
> 10 × GGN (stopień 4)	1/765 (0,1%)	0	0
*GGN: górna granica normy			

Zwiększenie aktywności AlAT w surowicy

W zbiorczej analizie badań klinicznych produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, po rozpoczęciu leczenia u mniej niż 1% pacjentów wystąpiło zwiększenie aktywności AlAT w surowicy większe ponad pięciokrotnie niż górna granica normy. Zwiększenie aktywności AlAT występowało u 26% kobiet przyjmujących jednocześnie produkt leczniczy zawierający etynyloestradiol, dlatego takie produkty lecznicze są przeciw wskazane podczas terapii produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem. Nie zaobserwowano większej częstości występowania zwiększonej aktywności AlAT w związku z przyjmowaniem innych rodzajów estrogenów o działaniu ogólnoustrojowym, zwykle stosowanych w hormonalnej terapii zastępczej (np. estradiol i skoniugowane estrogeny). Zwiększenie aktywności AlAT było bezobjawowe, zazwyczaj występowało w pierwszych 4 tygodniach leczenia (średni czas 20 dni, zakres 8-57 dni) i w większości przypadków ustępowało wraz z kontynuacją leczenia. Z powodu zwiększenia aktywności AlAT, produkt Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru odstawiono w dwóch przypadkach, w tym u jednej pacjentki przyjmującej etynyloestradiol. W trzech przypadkach przerwano stosowanie produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru na jeden do siedmiu dni, w tym u jednej pacjentki przyjmującej etynyloestradiol. W większości przypadków zwiększenie aktywności AlAT było przemijające i oceniono je jako związane ze stosowaniem produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru. Zwiększenie aktywności AlAT na ogół nie było związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny. Marskość wątroby nie stanowiła czynnika ryzyka zwiększenia aktywności AlAT (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

U uczestników badań otrzymujących produkt Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z rybawiryną obserwowano przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny (głównie pośredniej) w surowicy, co było związane z hamowaniem przez parytaprewir transporterów bilirubiny OATP1B1/1B3 i z hemolizą wywołaną przez rybawirynę. Zwiększenie stężenia bilirubiny występowało po rozpoczęciu leczenia, osiągało wartości maksymalne w ciągu 1. tygodnia badania i na ogół ustępowało wraz z kontynuacją leczenia. Zwiększenie stężenia bilirubiny nie było związane ze

zwiększeniem aktywności aminotransferaz. U pacjentów, którzy nie przyjmowali rybawiryny częstość występowania zwiększonego stężenia pośredniej bilirubiny była mniejsza.

Pacjenci po przeszczepieniu wątroby

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania u zakażonych HCV pacjentów z przeszczepioną wątrobą, którym podawano produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną (oprócz immunosupresyjnych produktów leczniczych) był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów leczonych produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem oraz rybawiryną w badaniach klinicznych fazy III, choć niektóre działania niepożądane występowały częściej. Po rozpoczęciu badania u 10 pacjentów (29,4%) w przynajmniej jednym oznaczeniu stężenie hemoglobiny było mniejsze niż 10 g/dl. U 10 z 34 pacjentów (29,4%) zmieniono dawkę rybawiryny z powodu zmniejszenia stężenia hemoglobiny, a u 2,9% (1/34) przerwano podawanie rybawiryny. Modyfikacja dawki rybawiryny nie miała wpływu na odsetki uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). U 5 pacjentów konieczne było zastosowanie erytropoetyny i u wszystkich z nich dawka początkowa rybawiryny wynosiła 1000 mg do 1200 mg na dobę. Żadnemu z pacjentów nie przetoczono krwi.

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV i HCV

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV-1 był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów zakażonych wyłącznie HCV. Przemijające zwiększenie stężenia całkowitej bilirubiny (głównie pośredniej) - większe trzykrotnie niż górna granica normy - wystąpiło u 17 (27,0%) pacjentów. Z tych pacjentów 15 otrzymywało atazanawir. U żadnego z pacjentów z hiperbilirubinemią nie wystąpiło jednocześnie zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Pacjenci zakażeni wirusem o genotypie 1 z marskością wątroby lub bez marskości z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową przewlekłą chorobą nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD)

Produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną lub bez rybawiryny oceniano u 68 pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1 z marskością wątroby lub bez marskości, którzy mieli ciężkie zaburzenia czynności nerek lub ESRD (patrz punkt 5.1). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ogólny profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego u pacjentów bez ciężkich zaburzeń czynności nerek we wcześniejszych badaniach klinicznych fazy III, z wyjątkiem większego odsetka pacjentów wymagających interwencji z powodu zmniejszenia poziomu hemoglobiny w surowicy związanego ze stosowaniem rybawiryny. Średnie wyjściowe stężenie hemoglobiny wynosiło 12,1 g/dl, a średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny na koniec leczenia u pacjentów przyjmujących rybawirynę wynosiło 1,2 g/dl. U 39 z 50 pacjentów, którzy otrzymywali rybawirynę konieczne było przerwanie jej stosowania, a 11 z tych pacjentów podano erytropoetynę. U 4 pacjentów stężenie hemoglobiny wynosiło < 8 g/dl. Dwóm pacjentom przetoczono krew. Zdarzeń niepożądanych w postaci niedokrwistości nie zaobserwowano u 18 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b, którzy nie otrzymywali rybawiryny. Oceniano również stosowanie ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z produktem Exviera lub bez tego produktu oraz bez rybawiryny u 18 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1a i genotypie 4 i nie stwierdzono u tych pacjentów zdarzeń niepożądanych w postaci niedokrwistości.

Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu

Po wprowadzeniu do obrotu obserwowano poniższe działania niepożądane podczas leczenia produktem Exviera z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem, z rybawiryną lub bez rybawiryny. Częstość występowania tych zdarzeń jest nieznaną. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje anafilaktyczne.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: dekompensacja czynności wątroby i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu Exviera u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Największą udokumentowaną dawką dazabuwiru była pojedyncza dawka 2 g podana zdrowym ochotnikom. W przebiegu badania nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z podaniem badanego leku lub istotnych pod względem klinicznym nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych. W przypadku przedawkowania, zaleca się monitorowanie pacjenta celem wykrycia objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji lub działań niepożądanych oraz natychmiastowe rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw wirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AP09

Mechanizm działania

Dazabuwir jest nienukleozydowym inhibitorem RNA-zależnej polimerazy RNA HCV, kodowanej przez gen NS5B wirusa, która ma podstawowe znaczenie dla replikacji genomu wirusa.

Podawanie w skojarzeniu dazabuwiru i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru łączy trzy substancje działające bezpośrednio przeciw wirusowo, o odmiennych mechanizmach działania i niepokrywających się profilach oporności, skierowane przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) na wielu etapach jego cyklu replikacyjnego. Informacje o właściwościach farmakologicznych ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru znaleźć można w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.

Aktywność w hodowli komórkowej i badaniach biochemicznych

Wartości EC_{50} dazabuwiru przeciw szczepom o genotypach 1a-H77 i 1b-Con1 w testach z zastosowaniem hodowli komórkowej replikonów HCV wynosiły odpowiednio 7,7 i 1,8 nM. Aktywność dazabuwiru przeciw replikonom ulegała 12-13-krotnemu osłabieniu w obecności 40% ludzkiego osocza. Średnia wartość EC_{50} przeciw replikonom zawierającym NS5B z panelu niepoddawanych uprzednio działaniu leku izolatów wirusa o genotypach 1a i 1b, w teście z zastosowaniem hodowli komórkowej replikonów HCV, wynosiła odpowiednio 0,77 nM (zakres 0,4 do 2,1 nM; n = 11) i 0,46 nM (zakres 0,2 do 2 nM; n = 10). W testach biochemicznych, dazabuwir hamował panel polimeraz genotypów 1a i 1b przy średniej wartości IC_{50} wynoszącej 4,2 nM (zakres 2,2 do 10,7 nM; n = 7).

Wartości EC_{50} metabolitu M1 dazabuwiru przeciw szczepom o genotypach 1a-H77 i 1b-Con1 w testach z zastosowaniem hodowli komórkowej replikonów HCV wynosiły odpowiednio 39 i 8 nM. Aktywność metabolitu M1 ulegała 3-4-krotnemu osłabieniu w obecności 40% ludzkiego osocza. W testach biochemicznych dazabuwir wykazywał zmniejszoną aktywność przeciw polimerazom NS5B z HCV o genotypach 2a, 2b, 3a i 4a (zakres wartości IC_{50} : od 900 nM do > 20 μ M).

Oporność

W hodowli komórkowej

Oporność na dazabuwir spowodowana przez wariant w NS5B, wyselekcjonowany w hodowli komórkowej lub zidentyfikowany w badaniach klinicznych fazy IIb i III została fenotypowo scharakteryzowana w odpowiednich replikonach genotypu 1a lub 1b.

W genotypie 1a, podstawienia C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R i Y561H w NS5B HCV zmniejszyły wrażliwość na dazabuwir. W replikonie genotypu 1a, aktywność dazabuwiru była 21-32-krotnie zmniejszona przez podstawienia M414T, S556G lub Y561H; 152-261-krotnie przez podstawienia A553T, G554S lub S556R; oraz 1472-krotnie i 975-krotnie odpowiednio przez podstawienia C316Y i Y448H. Zaobserwowano podstawienia G558R i D559G/N występujące w wyniku leczenia, ale nie można było ocenić aktywności dazabuwiru przeciw tym wariantom, ze względu na niewielką zdolność do replikacji. W genotypie 1b, podstawienia C316N, C316Y, M414T, Y448H i S556G w NS5B HCV zmniejszyły wrażliwość na dazabuwir. Aktywność dazabuwiru była pięć i 11-krotnie zmniejszona przez podstawienia odpowiednio C316N i S556G; 46-krotnie przez podstawienia M414T lub Y448H; oraz 1569-krotnie przez podstawienia C316Y w replikonie genotypu 1b. Dazabuwir zachowywał pełną aktywność przeciw replikonom zawierającym podstawienia S282T w miejscu wiązania nukleozydu, M423T w dolnej domenie „kciuka” (ang. *lower thumb site*) oraz P495A/S, P496S lub V499A w górnej domenie „kciuka” (ang. *upper thumb site*).

Wpływ początkowych podstawień/polimorfizmów HCV na wynik leczenia

Przeprowadzono łączną analizę pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1, którzy byli leczeni dazabuwirem, ombitaswirem i parytaprewirem z rybawiryną lub bez rybawiryny, w badaniach klinicznych fazy IIb i III w celu zbadania związku między początkowymi podstawieniami/polimorfizmami NS3/4A, NS5A lub NS5B, a wynikami terapii w tych zalecanych schematach leczenia.

W tej analizie, w więcej niż 500 początkowych próbkach genotypu 1a, najczęściej obserwowanymi związanymi z opornością wariantami były M28V (7,4%) w NS5A i S556G (2,9%) w NS5B. Polimorfizm Q80K, choć obserwowany z dużą częstością w NS3 (41,2% próbek), powoduje minimalną oporność na parytaprewir. W punkcie początkowym, związane z opornością warianty w pozycjach aminokwasów R155 i D168 w NS3 obserwowano rzadko (mniej niż 1%). W tej analizie w ponad 200 początkowych próbkach genotypu 1b, najczęściej obserwowanymi wariantami związanymi z opornością były Y93H (7,5%) w NS5A oraz C316N (17,0%) i S556G (15%) w NS5B. Zważywszy na

małe odsetki niepowodzenia wirusologicznego obserwowane przy stosowaniu schematów leczenia zalecanych dla pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C o genotypie 1a i 1b, wydaje się, że obecność wariantów początkowych ma niewielkie znaczenie dla prawdopodobieństwa osiągnięcia trwałej odpowiedzi w wirusologicznej (ang. *sustained virologic response, SVR*).

W badaniach klinicznych

Spośród 2510 pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, którzy byli leczeni schematami zawierającymi daazabuwir, ombitaswir i parytaprewir z rybawiryną lub bez rybawiryny (przez 8, 12 lub 24 tygodnie) w badaniach klinicznych fazy IIb i III, łącznie u 74 pacjentów (3%) wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne (głównie nawrót po leczeniu). Warianty pojawiające się w związku z leczeniem i częstość ich występowania w tych populacjach z niepowodzeniem wirusologicznym, przedstawiono w Tabeli 5. Spośród 67 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1a, warianty NS3 zaobserwowano u 50, warianty NS5A u 46, warianty NS5B u 37, a warianty pojawiające się w związku z leczeniem stwierdzono w miejscach docelowych (ang. *drug targets*) dla działania wszystkich 3 leków u 30 pacjentów. Spośród 7 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b, warianty pojawiające się w związku z leczeniem zaobserwowano w NS3 u 4 pacjentów, w NS5A u 2 pacjentów i w obu NS3 i NS5A u 1 pacjenta. U żadnego pacjenta zakażonego wirusem o genotypie 1b nie stwierdzono pojawiających się w związku z leczeniem wariantów w miejscach docelowych dla działania wszystkich 3 leków.

Tabela 5. Pojawiające się w związku z leczeniem podstawienia aminokwasów w łącznej analizie schematów leczenia produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z rybawiryną lub bez rybawiryny w badaniach klinicznych fazy IIb i III (N = 2510)

Miejsce docelowe	Podstawienia aminokwasów pojawiające się w związku z leczeniem ^a	Genotyp 1a N = 67 ^b % (n)	Genotyp 1b N = 7 % (n)
NS3	V55I ^c	6 (4)	--
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5%	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V ^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%	--

- Zaobserwowano u co najmniej 2 pacjentów o tym samym podtypie.
- N = 66 dla miejsca docelowego NS5B.
- Podstawienia obserwowane w związku z leczeniem w skojarzeniu z innymi podstawieniami w NS3 w pozycjach R155 lub D168.
- Zaobserwowano w skojarzeniu u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b.
- Zaobserwowano w skojarzeniu u 6% (4/67) uczestników badania.

Uwaga: Następujące warianty wyselekcjonowano w hodowli komórkowej, ale nie wystąpiły one w związku z leczeniem: warianty NS3 A156T w genotypie 1a oraz R155Q i D168H w genotypie 1b; warianty NS5A Y93C/H w genotypie 1a oraz L31F/V lub Y93H w skojarzeniu z L28M, L31F/V lub P58S w genotypie 1b; i warianty NS5B Y448H w genotypie 1a oraz M414T i Y448H w genotypie 1b.

Utrzymywanie się podstawień związanych z opornością

Utrzymywanie się związanych z opornością na dazabuwir, ombitaswir i parytaprewir, podstawień aminokwasów w odpowiednio NS5B, NS5A i NS3, oceniano w badaniach klinicznych fazy IIb u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1a. Pojawiające się w wyniku leczenia dazabuwirem warianty M414T, G554S, S556G, G558R lub D559G/N w NS5B zaobserwowano u 34 pacjentów. Pojawiające się w wyniku leczenia ombitaswirem warianty M28T, M28V lub Q30R w NS5A zaobserwowano u 32 pacjentów. Pojawiające się w wyniku leczenia parytaprewirem warianty V36A/M, R155K lub D168V w NS3 zaobserwowano u 47 pacjentów.

Warianty V36A/M i R155K w NS3 oraz warianty M414T i S556G w NS5B były nadal wykrywalne w 48. tygodniu po leczeniu, zaś wariantu D168V w NS3 i wszystkich innych wariantów w NS5B nie obserwowano w 48. tygodniu po leczeniu. Wszystkie pojawiające się w wyniku leczenia warianty w NS5A były nadal wykrywalne w 48. tygodniu po leczeniu. Ze względu na wysokie odsetki SVR w genotypie 1b, nie można było ustalić tendencji w utrzymywaniu się związanych z leczeniem wariantów w tym genotypie.

Niewykrycie wirusa zawierającego związane z opornością podstawienia nie oznacza, że oporny wirus nie jest już obecny w istotnych pod względem klinicznym stężeniach. Nie wiadomo jakie jest odległe znaczenie kliniczne pojawienia się lub utrzymywania wirusa zawierającego podstawienia związane z opornością na produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir dla leczenia w przyszłości.

Oporność krzyżowa

Oczekuje się oporności krzyżowej pomiędzy takimi grupami leków, jak inhibitory NS5A, inhibitory proteazy NS3/4A i nienukleozydowe inhibitory NS5B. Nie badano wpływu uprzedniego leczenia dazabuwirem, ombitaswirem lub parytaprewirem na skuteczność innych inhibitorów NS5A, inhibitorów proteazy NS3/4A lub inhibitorów NS5B.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Exviera w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z rybawiryną lub bez rybawiryny oceniano w ośmiu badaniach klinicznych III fazy, w tym w dwóch badaniach wyłącznie u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha), u ponad 2 360 pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C o genotypie 1. Badania te przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Globalne, wieloośrodkowe badania kliniczne III fazy produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z rybawiryną (RBV) lub bez rybawiryny.

Badanie	Liczba leczonych pacjentów	Genotyp HCV (GT)	Schemat badania
Uprzednio nieleczeni, bez marskości wątroby			
SAPPHIRE I	631	GT1	Ramię A: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + RBV Ramię B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Ramię A: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + RBV Ramię B: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir
PEARL IV	305	GT1a	Ramię A: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + RBV Ramię B: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir
GARNET (badanie otwarte)	166	GT1b	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (8 tygodni)
Uprzednio leczeni peginterferonem + rybawiryną, bez marskości wątroby			
SAPPHIRE II	394	GT1	Ramię A: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + RBV Ramię B: Placebo
PEARL II (badanie otwarte)	179	GT1b	Ramię A: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + RBV Ramię B: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir
Uprzednio nieleczeni i uprzednio leczeni peginterferonem + rybawiryną, z wyrównaną marskością wątroby			
TURQUOISE II (badanie otwarte)	380	GT1	Ramię A: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + RBV (12 tygodni) Ramię B: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + RBV (24 tygodnie)
TURQUOISE III (badanie otwarte)	60	GT1b	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (12 tygodni)

We wszystkich ośmiu badaniach klinicznych, dawka produktu Exviera wynosiła 250 mg dwa razy na dobę, a dawka ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru 25 mg/150 mg/100 mg raz na dobę. U osób, które otrzymywały rybawirynę, dawka rybawiryny wynosiła 1 000 mg na dobę u osób o masie ciała poniżej 75 kg lub 1 200 mg na dobę u osób o masie ciała 75 kg lub większej.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w celu ustalenia odsetka wyleczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C w badaniach III fazy i definiowano ją jako nieoznaczalne lub niewykrywalne miano RNA HCV 12 tygodni po zakończeniu leczenia (SVR12). Czas trwania leczenia ustalono w każdym z badań klinicznych i nie kierowano się tu mianami RNA HCV u pacjentów (algorytm nieoparty na odpowiedzi na leczenie). Miano RNA HCV w osoczu oznaczano podczas badań klinicznych przy użyciu testu COBAS TaqMan HCV (wersja 2.0) do stosowania z systemem tzw. wysokiej czystości (ang. *High Pure System*) (z wyjątkiem badania GARNET, w którym użyto testu COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV, wersja 2.0). W teście do stosowania z systemem tzw. wysokiej czystości (ang. *High Pure System*) dolna granica kwantyfikacji (LLOQ) testu wynosiła 25 IU/ml, a w teście AmpliPrep wynosiła ona 15 IU/ml.

Badania kliniczne u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów

SAPPHIRE-I – genotyp 1, uprzednio nieleczeni pacjenci, bez marskości wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo
Leczenie: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała pacjenta, przez 12 tygodni

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 631) wynosiła 52 lata (zakres: 18 do 70); mężczyźni stanowili 54,5%; 5,4% było rasy czarnej; 15,2% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; u 79,1% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 800 000 IU/ml; u 15,4% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 8,7% włóknienie mostkowe (F3); 67,7% było zakażonych HCV o genotypie 1a, a 32,3% HCV o genotypie 1b.

Tabela 7. SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1 uprzednio nieleczonych pacjentów – badanie kliniczne SAPPHIRE-I

Wynik leczenia	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z RBV przez 12 tygodni		
	n/N	%	95% CI
Ogólna SVR12	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV genotyp 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV genotyp 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12			
VF ^a w czasie leczenia	1/473	0,2	
Nawrót	7/463	1,5	
Inne ^b	9/473	1,9	

- a. Potwierdzone miano RNA HCV ≥ 25 IU/ml po uprzednio oznaczonym mianie RNA HCV < 25 IU/ml w trakcie leczenia, potwierdzone zwiększenie miana RNA HCV o $1 \log_{10}$ IU/ml w porównaniu do najniższej wartości (nadir) lub miano RNA HCV utrzymujące się na poziomie ≥ 25 IU/ml po co najmniej 6 tygodniach leczenia.
- b. „Inne” dotyczy pacjentów, którzy wcześniej przerwali leczenie, ale nie wystąpiło u nich niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia, z nieoznaczonym mianem RNA HCV w tzw. oknie obserwacji SVR12.

U żadnego z pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1b nie doszło do niepowodzenia wirusologicznego w czasie leczenia, a u jednego pacjenta z zakażeniem HCV o genotypie 1b nastąpił nawrót.

PEARL-III – genotyp 1b, uprzednio nieleczeni pacjenci, bez marskości wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane przy użyciu schematu leczenia
Leczenie: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir bez rybawiryny lub z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała pacjenta, przez 12 tygodni

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 419) wynosiła 50 lat (zakres: 19 do 70); mężczyźni stanowili 45,8%; 4,8% było rasy czarnej; 9,3% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; u 73,3% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 800 000 IU/ml; u 20,3% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 10,0% włóknienie mostkowe (F3).

Tabela 8. SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1b uprzednio nieleczonych pacjentów – badanie kliniczne PEARL-III

Wynik leczenia	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir przez 12 tygodni					
	z RBV			bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Ogólna SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12						
VF w czasie leczenia	1/210	0,5		0/209	0	
Nawrót	0/210	0		0/209	0	
Inne	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – genotyp 1a, uprzednio nieleczeni pacjenci, bez marskości wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane przy użyciu schematu leczenia

Leczenie: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir bez rybawiryny lub z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała pacjenta, przez 12 tygodni

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 305) wynosiła 54 lata (zakres: 19 do 70); mężczyźni stanowili 65,2%; 11,8% było rasy czarnej; 20,7% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; u 86,6% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 800 000 IU/ml; u 18,4% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 17,7% włóknienie mostkowe (F3).

Tabela 9. SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1a uprzednio nieleczonych pacjentów – badanie kliniczne PEARL-IV

Wynik leczenia	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir przez 12 tygodni					
	z RBV			bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Ogólna SVR12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12						
VF w czasie leczenia	1/100	1,0		6/205	2,9	
Nawrót	1/98	1,0		10/194	5,2	
Inne	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – genotyp 1b, uprzednio nieleczeni pacjenci, bez marskości wątroby

Typ badania: otwarte, jednoramienne, globalne wielośrodkowe

Leczenie: produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir przez 8 tygodni

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 166) wynosiła 53 lata (zakres: 22 do 82); kobiety stanowiły 56,6%; Azjaci stanowili 3,0%; 0,6% pacjentów było rasy czarnej; u 7,2% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 6 000 000 IU/ml; u 9% występowało zaawansowane włóknienie (F3), a u 98,2% zakażenie HCV o genotypie 1b (po jednym uczestniku badania miało zakażenie wirusem o genotypach 1a, 1d i 6).

Tabela 10. SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1b uprzednio nieleczonych pacjentów bez marskości wątroby

	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir przez 8 tygodni n/N (%)
SVR12	160/163 (98,2)
95% CI ^a	96,1, 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. Obliczony przy użyciu aproksymacji rozkładu dwumianowego rozkładem normalnym

b. 1 pacjent nie kontynuował leczenia z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarza

c. Nawrót u 2/15 pacjentów (potwierdzone miano RNA HCV ≥ 15 IU/ml po leczeniu przed lub w czasie tzw. okna obserwacji SVR12 u uczestników badania z mianem RNA HCV < 15 IU/ml podczas ostatniej obserwacji przy co najmniej 51 dniach leczenia).

Badania kliniczne u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych peginterferonem i rybawiryną

SAPPHIRE-II – genotyp 1, pacjenci uprzednio leczeni pegIFN i RBV, bez marskości wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo

Leczenie: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała pacjenta, przez 12 tygodni

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 394) wynosiła 54 lata (zakres: 19 do 71); 49,0% uprzednio nie odpowiedziało na leczenie pegIFN/RBV; 21,8% uprzednio częściowo odpowiedziało na leczenie pegIFN/RBV, a u 29,2% nastąpił nawrót po uprzednim leczeniu pegIFN/RBV. Mężczyźni stanowili 57,6%; 8,1% było rasy czarnej; 20,6% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; u 87,1% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 800 000 IU/ml; u 17,8% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 14,5% włóknienie mostkowe (F3); 58,4% było zakażonych HCV o genotypie 1a, a 41,4% – HCV o genotypie 1b.

Tabela 11. SVR12 u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 uprzednio leczonych peginterferonem i rybawiryną – badanie kliniczne SAPPHIRE-II

Wynik leczenia	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z RBV przez 12 tygodni		
	n/N	%	95% CI
Ogólna SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
HCV genotyp 1a	166/173	96,0	93,0, 98,9
Uprzednio brak odpowiedzi na pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Uprzednio częściowa odpowiedź na pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Uprzednio nawrót po pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
HCV genotyp 1b	119/123	96,7	93,6, 99,9
Uprzednio brak odpowiedzi na pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Uprzednio częściowa odpowiedź na pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Uprzednio nawrót po pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12			
VF w czasie leczenia	0/297	0	
Nawrót	7/293	2,4	
Inne	4/297	1,3	

U żadnego z pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1b nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, a u 2 pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1b doszło do nawrotu choroby.

PEARL-II – genotyp 1b, pacjenci uprzednio leczeni pegIFN i RBV, bez marskości wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, otwarte, kontrolowane przy użyciu schematu leczenia
Leczenie: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir bez rybawiryny lub z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała pacjenta, przez 12 tygodni

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 179) wynosiła 57 lat (zakres: 26 do 70); 35,2% uprzednio nie odpowiedziało na leczenie pegIFN/RBV; 28,5% uprzednio częściowo zareagowało na leczenie pegIFN/RBV, a u 36,3% nastąpił nawrót po uprzednim leczeniu pegIFN/RBV; mężczyźni stanowili 54,2%; 3,9% było rasy czarnej; 12,8% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; u 87,7% początkowe miana RNA HCV wynosiły co najmniej 800 000 IU/ml; u 17,9% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 14,0% włóknienie mostkowe (F3).

Tabela 12. SVR12 u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b uprzednio leczonych peginterferonem i rybawiryną – badanie kliniczne PEARL II

Wynik leczenia	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir przez 12 tygodni					
	z RBV			bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Ogólna SVR12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Uprzednio brak odpowiedzi na pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Uprzednio częściowa odpowiedź na pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Uprzednio nawrót po pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12						
VF w czasie leczenia	0/88	0		0/91	0	
Nawrót	0/88	0		0/91	0	
Inne	2/88	2,3		0/91	0	

Badanie kliniczne u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby

TURQUOISE-II – pacjenci uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni pegIFN i RBV, z wyrównaną marskością wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, otwarte
Leczenie: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała pacjenta, przez 12 lub 24 tygodnie

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 380) wynosiła 58 lat (zakres: 21 do 71); 42,1% nie było uprzednio leczonych; 36,1% nie odpowiedziało na uprzednie leczenie pegIFN/RBV; 8,2% częściowo odpowiedziało na uprzednie leczenie pegIFN/RBV, a u 13,7% nastąpił nawrót po uprzednim leczeniu pegIFN/RBV. Mężczyźni stanowili 70,3%; 3,2% było rasy czarnej; u 14,7% liczba płytek krwi wynosiła mniej niż $90 \times 10^9/l$, u 49,7% stężenie albumin było poniżej 40 g/l; u 86,1% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 800 000 IU/ml; 24,7% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; 68,7% było zakażonych HCV o genotypie 1a, a 31,3% – HCV o genotypie 1b.

Tabela 13. SVR12 u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby zakażonych wirusem o genotypie 1, uprzednio nieleczonych lub uprzednio leczonych pegIFN/RBV

Wynik leczenia	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z RBV					
	12 tygodni			24 tygodnie		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Ogólna SVR12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
HCV genotyp 1a	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Uprzednio nieleczeni	59/64	92,2		53/56	94,6	
Uprzednio brak odpowiedzi na pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Uprzednio częściowa odpowiedź na pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Uprzedni nawrót u uprzednio leczonych pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV genotyp 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Uprzednio nieleczeni	22/22	100		18/18	100	
Uprzednio brak odpowiedzi na pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Uprzednio częściowa odpowiedź na pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Uprzedni nawrót u uprzednio leczonych pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Wynik leczenia pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12						
VF w czasie leczenia	1/208	0,5		3/172	1,7	
Nawrót	12/203	5,9		1/164	0,6	
Inne	4/208	1,9		2/172	1,21	

a. przedział ufności 97,5% zastosowano do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności (ogólna SVR12), 95% przedział ufności stosowano dla dodatkowych punktów końcowych skuteczności (odsetki SVR12 u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1a i 1b).

W Tabeli 14 przedstawiono odsetki nawrotu u pacjentów z marskością wątroby zakażonych wirusem o genotypie 1a w zależności od początkowych wartości wyników badań laboratoryjnych.

Tabela 14. Badanie TURQUOISE-II: odsetki nawrotu w zależności od początkowych wartości wyników badań laboratoryjnych po 12 i 24 tygodniach leczenia u pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1a i wyrównaną marskością wątroby.

	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z RBV Ramię 12 tygodni	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z RBV Ramię 24 tygodnie
Liczba odpowiadających na leczenie po zakończeniu terapii	135	113
AFP* < 20 ng/ml, płytki krwi $\geq 90 \times 10^9/l$ oraz albuminy ≥ 35 g/l przed leczeniem		
Tak (dla wszystkich trzech wymienionych powyżej parametrów)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Nie (dla któregośkolwiek z wymienionych powyżej parametrów)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP = alfa-fetoproteina w surowicy		

U pacjentów z wszystkimi trzema korzystnymi wartościami początkowymi badań laboratoryjnych (AFP < 20 ng/ml, płytki krwi $\geq 90 \times 10^9/l$ oraz albuminy ≥ 35 g/l) odsetki nawrotu były podobne u osób leczonych przez 12 tygodni lub 24 tygodnie.

TURQUOISE-III – pacjenci uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni pegIFN i RBV, z wyrównaną marskością wątroby

Typ badania: globalne wielośrodkowe, otwarte

Leczenie: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir bez rybawiryny przez 12 tygodni

Do badania włączono i leczono 60 pacjentów, 60/60 pacjentów (100%) osiągnęło SVR12. Poniżej przedstawiono charakterystykę uczestników badania.

Tabela 15. Podstawowe dane demograficzne w badaniu TURQUOISE III

Cecha	N = 60
Mediana wieku (zakres), lata	60,5 (26-78)
Płeć męska, n (%)	37 (61)
Wcześniejsze leczenie:	
Uprzednio nieleczeni, n (%)	27 (45)
Uprzednio leczeni pegINF + RBV, n (%)	33 (55)
Wyjściowe stężenie albumin, mediana g/l	40.0
<35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Wyjściowa liczba płytek krwi, mediana ($\times 10^9/l$)	132,0
<90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Zbiorcza analiza badań klinicznych

Trwałość odpowiedzi na leczenie

Ogółem 660 uczestników badań klinicznych II i III fazy uzyskało wyniki oznaczeń RNA HCV spełniające kryteria SVR12 i SVR24. U tych pacjentów, wartość predykcyjna dodatnia SVR12 dla

SVR24 wynosiła 99,8%.

Zbiorcza analiza skuteczności

W badaniach klinicznych III fazy, 1075 uczestników (w tym 181 osób z wyrównaną marskością wątroby) otrzymało zalecany schemat leczenia (patrz punkt 4.2) W Tabeli 16 przedstawiono odsetki SVR u tych pacjentów.

Spośród pacjentów, którzy otrzymali zalecany schemat leczenia, ogółem 97% osiągnęło SVR (spośród których, w grupie 181 pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, SVR osiągnęło 97%), zaś u 0,5% stwierdzono przełom wirusologiczny, a u 1,2% doszło do nawrotu po leczeniu.

Tabela 16. Odsetki SVR12 w zalecanych schematach leczenia w zależności od populacji pacjentów

Czas trwania leczenia	HCV genotyp 1b Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir		HCV genotyp 1a Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z RBV	
	Bez marskości wątroby	Z wyrównaną marskością wątroby	Bez marskości wątroby	Z wyrównaną marskością wątroby
	12 tygodni	12 tygodni	12 tygodni	24 tygodnie
Uprzednio nieleczeni	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Uprzednio leczeni pegIFN + RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Uprzednio nawrót	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Uprzednio częściowa odpowiedź	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Uprzednio brak odpowiedzi	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Inne typy niepowodzenia leczenia pegIFN/RBV	0	100% (18/18) ⁺	0	0
ŁĄCZNIE	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

⁺ Do innych typów niepowodzenia leczenia pegIFN/RBV zaliczano mniej dokładnie scharakteryzowany brak odpowiedzi na leczenie, nawrót/przełom lub inne niepowodzenie leczenia pegIFN.

Wpływ dostosowania dawki rybawiryny na prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR

W badaniach klinicznych III fazy, u 91,5% pacjentów nie było konieczne dostosowanie dawki rybawiryny w trakcie terapii. U 8,5% pacjentów, u których modyfikowano dawki rybawiryny w trakcie terapii, odsetek SVR (98,5%) był zbliżony do stwierdzonego u osób, które przyjmowały początkowo ustaloną dawkę rybawiryny przez cały okres terapii.

TURQUOISE-I – uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni pegIFN i RBV, ze współistniejącym zakażeniem HCV GT1 lub GT4 i HIV-1, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne, wielośrodkowe, otwarte
 Leczenie: ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z produktem Exviera lub bez niego, podawane w skojarzeniu z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała pacjenta lub bez rybawiryny, przez 12 lub 24 tygodnie

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV-1, patrz punkt 4.2. Pacjenci otrzymywali stały schemat terapii przeciwretrowirusowej (ang. *antiretroviral therapy, ART*), składający się ze wzmocnionego rytonawirem atazanawiru, raltegrawiru, dolutegrawiru (wyłącznie część 2) lub darunawiru (wyłącznie część 1b i część 2 GT4) podawanych w skojarzeniu z podstawowym schematem składającym się z tenofowiru plus emtrycytabina lub lamiwudyna. Część 1 badania była pilotażowym kohortowym badaniem fazy II składającym się z dwóch części - części 1a (63 pacjentów) i części 1b (22 pacjentów). Część 2 była badaniem fazy III i kohorta liczyła 233 pacjentów.

W części 1a, wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną przez 12 lub 24 tygodnie. Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 63) wynosiła 51 lat (zakres: 31 do 69); 24% było rasy czarnej; 19% miało wyrównaną marskość wątroby; 67% nie było uprzednio leczonych; u 33% leczenie pegIFN/RBV zakończyło się niepowodzeniem; 89% było zakażonych HCV o genotypie 1a.

W części 1b, wszyscy pacjenci otrzymywali produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną przez 12 tygodni. Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 22) wynosiła 54 lata (zakres: 34 do 68); 41% było rasy czarnej; 14% miało wyrównaną marskość wątroby; 86% nie było uprzednio leczonych z powodu zakażenia HCV; u 14% leczenie pegIFN/RBV zakończyło się niepowodzeniem, 68% było zakażonych HCV o genotypie 1a.

W części 2, pacjenci z zakażeniem HCV GT1 otrzymywali produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną lub bez rybawiryny przez 12 lub 24 tygodnie. Pacjenci z zakażeniem HCV GT4 otrzymywali ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną przez 12 lub 24 tygodnie. Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 233) wynosiła 49 lat (zakres: 26 do 69); 10% było rasy czarnej; 12% miało wyrównaną marskość wątroby; 66% nie było uprzednio leczonych; u 32% leczenie pegIFN/RBV zakończyło się niepowodzeniem; 2% było uprzednio bez powodzenia leczonych sofosbuwirem.

W Tabeli 17 przedstawiono pierwotną analizę skuteczności mierzonej SVR12 przeprowadzoną u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV GT1 i HIV-1, którzy otrzymali zalecany schemat leczenia w części 2 badania TURQUOISE-I.

Tabela 17. Pierwotna ocena SVR12 w części 2 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV GT1 i HIV-1 w badaniu TURQUOISE-I

Punkt końcowy	Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną lub bez rybawiryny, przez 12 lub 24 tygodnie N = 200^a
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97,0) [93,6, 98,6]
Wynik u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12	
Niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia	1
Nawrót po leczeniu	1
Inne ^b	4

a. Wszyscy pacjenci z zakażeniem HCV GT1 w części 2 z wyjątkiem pacjentów w ramieniu G, którzy nie otrzymali zalecanego schematu leczenia.

b. W tym pacjenci, którzy przerywali leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego, przypadki przerwania obserwacji pacjenta lub wycofania pacjenta z badania oraz pacjenci, u których wystąpiło powtórne zakażenie.

Analizy skuteczności przeprowadzone dla innych części badania wykazały podobnie wysokie odsetki SVR12. W części 1a, SVR12 osiągnęło 29/31 (93,5%) pacjentów w ramieniu z leczeniem przez

12 tygodni (95% CI: 79,3% – 98,2%) oraz 29/32 (90,6%) uczestników w ramieniu z leczeniem przez 24 tygodnie (95% CI: 75,8% – 96,8%). W ramieniu z leczeniem przez 12 tygodni doszło do 1 nawrotu, a w ramieniu z leczeniem przez 24 tygodnie do 1 niepowodzenia wirusologicznego w czasie leczenia. W części 1b, SVR12 osiągnęło 22/22 (100%) pacjentów (95% CI: 85,1%, 100%). W części 2, SVR12 osiągnęło 27/28 (96,4%) uczestników ze współistniejącym zakażeniem HCV GT4 i HIV-1 (95% CI: 82,3%, 99,4%) bez przypadków niepowodzenia wirusologicznego.

Odsetki SVR12 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV-1 wobec tego były zgodne z odsetkami SVR12 w badaniach klinicznych fazy III u pacjentów zakażonych wyłącznie HCV.

CORAL-I: uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni pegIFN i RBV, zakażeni GT1 lub GT4, co najmniej 3 miesiące po przeszczepieniu wątroby lub 12 miesięcy po przeszczepieniu nerki

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, otwarte
Leczenie: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir przez 12 lub 24 tygodnie z rybawiryną lub bez rybawiryny (dawkowanie dobrane przez badacza) w zakażeniu GT1 i GT4

Pacjentom z przeszczepioną wątrobą, bez marskości wątroby i z zakażeniem GT1 podawano produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir przez 12-24 tygodnie z RBV lub bez RBV. Pacjentom z przeszczepioną wątrobą i z marskością wątroby podawano produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z RBV (w zakażeniu GT1a przez 24 tygodnie [n=4], w zakażeniu GT1b przez 12 tygodni [n=2]). U pacjentów z przeszczepioną nerką, bez marskości wątroby leczenie stosowano przez 12 tygodni (z RBV w zakażeniu GT1a [n=9], bez RBV w zakażeniu GT1b [n=3]). Pacjentom z przeszczepioną wątrobą i z zakażeniem GT4 podawano ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z RBV (pacjentom bez marskości wątroby przez 12 tygodni [n=2], pacjentom z marskością wątroby przez 24 tygodnie [n=1]). Dawkowanie rybawiryny ustalano indywidualnie zgodnie z decyzją badacza i większość pacjentów otrzymywała 600 mg do 800 mg na dobę jako dawkę początkową. Większość pacjentów otrzymywała również dawkę 600 mg do 800 mg na dobę pod koniec leczenia.

Łącznie leczeniu poddano 129 uczestników badania, 84 z zakażeniem GT1a, 41 z zakażeniem GT1b, 1 z zakażeniem innym podtypem GT1, 3 z zakażeniem GT4. Ogółem, u 61% występowało włóknienie wątroby w stopniu F0-F1, u 26% w stopniu F2, u 9% w stopniu F3 i u 4% w stopniu F4. Przed przeszczepieniem 61% uczestników było leczonych z powodu zakażenia HCV. Jako lek immunosupresyjny większość uczestników badania przyjmowała takrolimus (81%), a pozostali - cyklosporynę.

Spośród wszystkich uczestników badania z zakażeniem GT1, którzy byli po zabiegu przeszczepienia wątroby, 111/114 (97,4%) osiągnęło SVR12, z czego u dwóch doszło do nawrotu po leczeniu i u 1 stwierdzono przełom wirusologiczny podczas leczenia. Spośród wszystkich z zakażeniem GT1, którzy byli po zabiegu przeszczepienia nerki, 9/12 (75%) osiągnęło SVR12. Nie było jednak przypadków niepowodzenia wirusologicznego. Wszyscy trzej (100%) pacjenci z zakażeniem GT4, którzy byli po zabiegu przeszczepienia wątroby, osiągnęli SVR12.

Badanie kliniczne u pacjentów otrzymujących przewlekłą substytucję opioidową

W wielośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym II fazy z jednym ramieniem, 38 pacjentów uprzednio nieleczonych lub leczonych pegIFN/RBV, bez marskości wątroby z zakażeniem wirusem o genotypie 1, którzy otrzymywali metadon (N = 19) lub buprenorfinę z naloksonem lub bez naloksonu (N = 19) w stałych dawkach, przez 12 tygodni podawano produkt Exviera w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem i rybawiryną. Mediana wieku leczonych pacjentów wynosiła 51 lat (zakres: 26 do 64), mężczyźni stanowili 65,8% i 5,3% było rasy czarnej. U większości (86,8%) początkowe miana RNA HCV wynosiły co najmniej 800 000 IU/ml i większość (84,2%) była

zakażona wirusem o genotypie 1a; u 15,8% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 5,3% włóknienie mostkowe (F3); 94,7% nie było uprzednio leczonych z powodu zakażenia HCV.

Ogółem, SVR12 osiągnęło 37 (97,4%) z 38 pacjentów. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia lub nawrót.

RUBY-I: uprzednio nieleczeni lub leczeni pegINF i RBV z marskością wątroby lub bez marskości, którzy mają ciężkie zaburzenia czynności nerek lub przewlekłą schyłkową chorobę nerek (ESRD)

Typ badania: badanie wielośrodkowe, otwarte
Leczenie: Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną lub bez rybawiryny przez 12 tygodni lub 24 tygodnie

Do ciężkich zaburzeń czynności nerek lub ESRD zalicza się przewlekłą chorobę nerek (*ang.* chronic kidney disease, CKD) stadium 4 definiowaną jako eGFR < 30 - 15 ml/min/1,73 m² lub CKD stadium 5 definiowaną jako eGFR < 15 ml/min/1,73 m² lub wymagającą hemodializy. Leczeni pacjenci (N=68): mediana wieku 58 lat (zakres: 32 – 77 lat); mężczyźni stanowili 83,8%; 58,8% było rasy czarnej; 73,5% pacjentów było zakażonych HCV o genotypie 1a; 75,0% miało stadium 5 CKD, a u 69,1% stosowano hemodializy.

Z 68 (94,1%) pacjentów 64 osiągnęło SVR12. U jednego pacjenta doszło do nawrotu w 4. tygodniu po leczeniu, dwóch pacjentów przedwcześnie przerwało leczenie badanym lekiem, a u jednego pacjenta brak było danych odnośnie SVR12.

Patrz również punkt 4.8, gdzie omówiono informacje o bezpieczeństwie w badaniu RUBY-I.

W innym otwartym badaniu fazy 3b oceniającym trwające 12 tygodni leczenie ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z produktem Exviera lub bez tego produktu oraz bez rybawiryny u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i genotypie 4, bez marskości wątroby, uprzednio nieleczonych, z CKD stadium 4 lub 5 (Ruby II), odsetek SVR12 wynosił 94,4% (17/18) i u żadnego z uczestników badania nie doszło w czasie leczenia do niepowodzenia wirusologicznego lub nawrotu.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu Exviera w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem oceniano u zdrowych osób dorosłych i u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W Tabeli 18 przedstawiono średnie wartości C_{max} i AUC po podaniu z jedzeniem wielokrotnych dawek produktu Exviera 250 mg dwa razy na dobę z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem 25 mg/150 mg/100 mg raz na dobę zdrowym ochotnikom.

Tabela 18. Średnie geometryczne C_{max} , AUC po podaniu z jedzeniem wielokrotnych dawek produktu Exviera 250 mg dwa razy na dobę i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru 25 mg/150 mg/100 mg raz na dobę u zdrowych ochotników

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

CV = współczynnik zmienności (ang. *coefficient of variation*)

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dazabuwir był wchłaniany średnio po T_{max} około 4 do 5 godzin. Narażenie na dazabuwir zwiększało się proporcjonalnie do dawki. Kumulacja dazabuwiru była minimalna. Dazabuwir podawany w skojarzeniu z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem osiągał stan stacjonarny po około 12 dniach dawkowania.

Wpływ pokarmu

Dazabuwir należy podawać z jedzeniem. We wszystkich przeprowadzonych badaniach klinicznych dazabuwir podawano z jedzeniem.

Pokarm powodował zwiększenie narażenia (AUC) na dazabuwir o 30% w porównaniu z podaniem na czczo. Zwiększenie narażenia było podobne bez względu na rodzaj posiłku (np. bogatotłuszczowy w porównaniu do posiłku o umiarkowanej zawartości tłuszczu) lub wartość kaloryczną (około 600 kcal w porównaniu z około 1000 kcal). W celu zapewnienia maksymalnego wchłaniania produkt Exviera należy przyjmować z pokarmem bez względu na zawartość tłuszczu i wartość kaloryczną.

Dystrybucja

Dazabuwir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Wiązanie z białkami osocza nie ulega znaczącym zmianom u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Stosunek stężeń w krwi do stężeń w osoczu u ludzi wynosił od 0,5 do 0,7, co wskazuje, że dazabuwir był przede wszystkim rozmieszczony w kompartmentcie osocza całej krwi. W zakresie stężeń 0,05 $\mu\text{g/ml}$ do 5 $\mu\text{g/ml}$ dazabuwir wiązał się z białkami ludzkiego osocza w ponad 99,5%, a główny metabolit dazabuwiru M1 w 94,5%. W stanie stacjonarnym stosunek narażenia na M1 do narażenia na dazabuwir wynosił około 0,6. Biorąc pod uwagę wiązanie z białkami i aktywność M1 przeciw HCV o genotypie 1 *in vitro* oczekuje się, że metabolit ten jest podobnie skuteczny jak dazabuwir. Ponadto, M1 jest substratem rodziny transporterów wychwyty wątrobowego OATP1 i OCT1 i dlatego jego stężenie w hepatocytach, a co za tym idzie jego skuteczność może być większa niż dazabuwiru.

Metabolizm

Dazabuwir jest metabolizowany głównie z udziałem CYP2C8 i w mniejszym stopniu z udziałem CYP3A. U ludzi po podaniu dawki 400 mg ^{14}C -dazabuwiru, niezmieniony dazabuwir był głównym składnikiem (około 60%) związanej z lekiem radioaktywności w osoczu. W osoczu zidentyfikowano siedem metabolitów. Metabolitem występującym w osoczu w największej ilości jest M1, który po pojedynczej dawce stanowił 21% związanej z lekiem radioaktywności (AUC) w krwi krążącej. M1 powstaje w wyniku metabolizmu oksydacyjnego katalizowanego głównie z udziałem CYP2C8.

Eliminacja

Po podaniu dawki dazabuwiru z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem, średni okres półtrwania dazabuwiru w osoczu wynosił w przybliżeniu 6 godzin. Po podaniu dawki 400 mg ^{14}C -dazabuwiru, z kału odzyskano w przybliżeniu 94% radioaktywności, a z moczu jedynie jej ograniczoną ilość (około 2%). Niezmieniony dazabuwir stanowił 26,2%, a M1 31,5% całkowitej dawki

w kale. M1 jest usuwany głównie bezpośrednio z żółcią oraz w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym za pośrednictwem UGT i, w niewielkim stopniu, w wyniku metabolizmu oksydacyjnego.

Dazabuwir nie hamuje transportera anionów organicznych (OAT1) *in vivo* i nie oczekuje się, że w istotnych pod względem klinicznym stężeniach będzie hamował transportery kationów organicznych (OCT2), transportery anionów organicznych (OAT3) lub białka transportujące (ang. *multidrug and toxin extrusion proteins*) MATE1 i MATE2K. Zatem produkt Exviera nie wpływa na produkty lecznicze transportowane przez te białka.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby podeszłym wieku

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji w badaniach klinicznych fazy III, można uznać, że w wyniku zwiększenia lub zmniejszenia wieku o 10 lat w odniesieniu do 54 lat (mediana wieku w badaniach klinicznych III fazy) narażenie na dazabuwir zmieni się o mniej niż 10%. Brak danych o właściwościach farmakokinetycznych u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Płeć lub masa ciała

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji w badaniach klinicznych fazy III, można uznać, że u leczonych kobiet narażenie na dazabuwir będzie około 14 do 30% większe od narażenia u leczonych mężczyzn. Można uznać, że różnica masy ciała o 10 kg w porównaniu do 76 kg (mediana masy ciała w badaniach klinicznych III fazy) spowoduje zmianę narażenia na dazabuwir o mniej niż 10%.

Rasa lub pochodzenie etniczne

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji w badaniach klinicznych fazy III, narażenie na dazabuwir było o 29% do 39% większe u Azjatów w porównaniu do nie Azjatów.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę połączenia ombitaswiru 25 mg, parytaprewiru 150 mg oraz rytonawiru 100 mg z dazabuwirem 400 mg badano u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny: 60 do 89 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny: 30 do 59 ml/min) i ciężkimi (klirens kreatyniny: 15 do 29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, średnie wartości AUC dazabuwiru były wyższe odpowiednio o 21%, 37% i 50%. Wartości AUC metabolitu M1 dazabuwiru były mniejsze odpowiednio o 6%, 10% i 13%.

Zmian w narażeniu na dazabuwir u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, nie uważa się za istotne pod względem klinicznym. Ograniczone dane u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek nie wskazują na istotne klinicznie zmiany w narażeniu również w tej grupie pacjentów. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u dializowanych pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetykę połączenia dazabuwiru 400 mg z ombitaswirem 25 mg i parytaprewirem 200 mg oraz rytonawirem 100 mg badano u pacjentów z łagodnymi (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha),

umiarkowanymi (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i ciężkimi (stopień C w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby.

U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, wartości AUC dazabuwiru były odpowiednio o 17% większe, o 16% mniejsze i o 325% większe. Wartości AUC metabolitu M1 dazabuwiru były odpowiednio niezmienione, o 57% mniejsze i o 77% większe. Wiązanie z białkami osocza dazabuwiru i metabolitu M1 nie było znacząco różne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do zdrowych osób z grup kontrolnych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Exviera z ombitaswirem/parytapwirem/rytonawirem u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dazabuwir nie był genotoksyczny w serii testów *in vitro* i *in vivo*, w tym w testach mutagenności bakteryjnej, aberracji chromosomowych przy użyciu limfocytów z krwi ludzkiej obwodowej i teście mikrojąderkowym *in vivo* u szczura.

Dazabuwir nie był rakotwórczy w 6-miesięcznym badaniu u transgenicznym myszy, nawet gdy stosowano największe dawki (2 g/kg m.c./dobę), co spowodowało, że wyrażone AUC narażenie na dazabuwir było około 19-krotnie większe niż narażenie u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę 500 mg (250 mg dwa razy na dobę).

Podobnie, dazabuwir nie był rakotwórczy w trwającym 2 lata badaniu na szczurach nawet wtedy, gdy stosowano największe dawki (800 mg/kg m.c./dobę), co spowodowało, że narażenie na dazabuwir było około dwiętnastokrotnie większe niż narażenie u ludzi przyjmujących dawkę 500 mg.

Dazabuwir nie miał wpływu na żywotność zarodków i płodów, ani na płodność u gryzoni oraz nie działał teratogenicznie u dwóch gatunków. Nie zgłaszano działań niepożądanych wpływających na zachowanie, reprodukcję ani rozwój potomstwa. Po podaniu największej badanej dawki dazabuwiru, narażenie było 16-24-krotnie (szczury) lub 6-krotnie (króliki) większe od narażenia u ludzi przyjmujących maksymalną zalecaną dawkę kliniczną.

Dazabuwir był głównym składnikiem stwierdzonym w mleku samic szczurów w okresie laktacji, bez działania na karmione młode. Okres półtrwania w mleku samic szczurów był nieco krótszy niż w osoczu, a wartość AUC około 2 razy większa niż w osoczu. Dazabuwir jest substratem BCRP i dlatego jego przenikanie do mleka może ulec zmianie, jeśli ten transporter jest hamowany lub indukowany w wyniku podawania w skojarzeniu innych produktów leczniczych. Pochodne dazabuwiru w minimalnym stopniu przenikają przez łożysko ciężarnych samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Laktoza jednowodna
Kopowidon
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Exviera tabletki powlekane jest dostępny w blistrach z PVC/PE/PCTFE zamkniętych folią aluminiową.

56 tabletek (opakowanie zbiorcze zawierające 4 pudełka tekturowe po 14 tabletek w każdym).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/983/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>