

**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
<b>Genotyp 1b, bez marskości wątroby</b>	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir	12 tygodni
<b>Genotyp 1b, z wyrównaną marskością wątroby</b>	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna	12 tygodni
<b>Genotyp 1a, bez marskości wątroby</b>	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna*	12 tygodni
<b>Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby</b>	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir + rybawiryna*	24 tygodnie (patrz punkt 5.1)
*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.		

#### *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 (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha). Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dazabuwiru u pacjentów zakażonych HCV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Na podstawie badań farmakokinetycznych jednak nie oczekuje się, że będzie konieczne dostosowanie dawki. Produktu Exviera nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień 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,
- 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). Poniżej podano przykład przeciw wskazanego inhibitora CYP2C8.

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).

##### 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.

##### Ciąża i jednoczesne stosowanie z rybawiryną

Gdy dazabuwir stosuje się z rybawiryną, pacjentki w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu, jak jest zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny. Dodatkowe informacje znaleźć można w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny.

##### 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 (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 żółtaczkę i przebarwienia stolca. W razie wystąpienia takich objawów pacjenci powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. Nie jest konieczne rutynowe monitorowanie enzymów wątrobowych. Wczesne zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie oporności na lek, ale skutki tego dla terapii w przyszłości nie są znane.

### 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 żółtaczkę ocznej) zwłaszcza wtedy, gdy rybawiryne 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).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dazabuwiru u pacjentów zakażonych HCV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Jednak na podstawie badań farmakokinetycznych nie oczekuje się, że będzie konieczne dostosowanie dawki.

Produktu Exviera nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w klasyfikacji Childa-Pugha), patrz punkty 4.2 i 5.1.

#### Współistniejące zakażenie HCV i HBV (wirus zapalenia wątroby typu B)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dazabuwiru u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HBV.

#### 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 sulfasalazynę, 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-mefenytolna) 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. Nie oczekuje się, że będzie konieczne dostosowanie dawek innych substratów CYP1A2 (np. cyprofloksacyny, teofiliny i kofeiny) oraz 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 wydane 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%.

#### 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	$C_{min}$	Komentarz kliniczny
<b>AMINOSALICYLANY</b>						
Sulfasalazyne  Mechanizm: hamowanie BCRP przez parytaprewir, rytonawir i dazabuwir.	Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik:  $\uparrow$ sulfasalazyne				Należy zachować ostrożność, gdy sulfasalazyne podaje się z produktem Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir.
<b>LEKI PRZECIWARYTMICZNE</b>						
Digoksyna  0,5 mg pojedyncza dawka  Mechanizm: hamowanie P-gp przez dazabuwir, parytaprewir i rytonawir.	Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir	$\leftrightarrow$ digoksyna  $\leftrightarrow$ dazabuwir  $\leftrightarrow$ ombitaswir  $\leftrightarrow$ parytaprewir	1,15 (1,04-1,27)  0,99 (0,92-1,07)  1,03 (0,97-1,10)  0,92 (0,80-1,06)	1,16 (1,09-1,23)  0,97 (0,91-1,02)  1,00 (0,98-1,03)  0,94 (0,81-1,08)	1,01 (0,97-1,05)  0,99 (0,92-1,07)  0,99 (0,96-1,02)  0,92 (0,82-1,02)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki digoksyny, jednak zaleca się odpowiednie monitorowanie stężeń digoksyny w surowicy.
<b>LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE</b>						
Enzalutamid  Mitotan	Exviera + ombitaswir/parytaprewir/rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik:  $\downarrow$ dazabuwir $\downarrow$ ombitaswir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Komentarz kliniczny
Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez enzalutamid lub mitotan.		↓ parytaprewir				
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.
<b>LEKI PRZECIWKZRZEPowe</b>						
Warfaryna  5 mg pojedyncza dawka	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)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki warfaryny, jednak zaleca się odpowiednie monitorowanie znormalizowanego czasu protrombinowego (INR).
		↔ 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 zwiększyć stężenie eteksylanu dabigatranu w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania.
<b>LEKI PRZECIWDRGAWKowe</b>						
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	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↓ dazabuwir ↓ parytaprewir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Komentarz kliniczny
CYP3A4 przez fenytoinę.		↓ ombitas wir				
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.
<b>LEKI PRZECIWDOPRESYJNE</b>						
Escitalopram  10 mg pojedyncza dawka	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki escitalopramu.
		↑ S-demetylo-citalopram	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)	
<b>LEKI PRZECIWRZYZICZE</b>						
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	
<b>LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW</b>						
Gemfibrozyl  600 mg dwa razy na dobę  Mechanizm: zwiększenie narażenia na dazabuwir w wyniku hamowania CYP2C8 i	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 <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Komentarz kliniczny
zwiększenie narażenia na parytaprewir być może w wyniku hamowania OATP1B1 przez gemfibrozyl.						
<b>LEKI PRZECIWIW MYKOBAKTERIOM</b>						
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).
<b>ANTAGONISCI KANAŁU WAPNIOWEGO</b>						
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.
<b>ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>						
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).
Noretyndron (tabletki zawierająca wyłącznie progestynę)  0,35 mg raz na dobę	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ noretyndron ↔ 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 noretyndronu lub produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
<b>LEKI MOCZOPEDNE</b>						
Furosemid  20 mg dawka pojedyncza  Mechanizm: być	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ furosemid  ↔ dazabuwir  ↔ ombitas wir	1,42 (1,17-1,72)  1,12 (0,96-1,31)  1,14 (1,03-1,26)	1,08 (1,00-1,17)  1,09 (0,96-1,23)  1,07 (1,01-1,12)	Nie dotyczy  1,06 (0,98-1,14)  1,12 (1,08-1,16)	Należy monitorować pacjentów w celu określenia działania klinicznego. Może być konieczne zmniejszenie dawki furosemidu do

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Komentarz kliniczny
może w wyniku hamowania aktywności UGT1A1 przez parytaprewir, ombitas wir i dazabuwir.		↔ parytaprewir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	50%.  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
<b>PRODUKTY ZIOŁOWE</b>						
Dziurawiec zwyczajny ( <i>Hypericum perforatum</i> )  Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez dziurawiec zwyczajny.	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↓ dazabuwir ↓ ombitas wir ↓ parytaprewir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAZEN HIV: INHIBITORY PROTEAZY</b>						
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 parytaprewir może być wynikiem hamowania transporterów OATP przez atazanawir.	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir	↔ atazanawir  ↔ dazabuwir  ↓ ombitas wir  ↑ parytaprewir	0,91 (0,84-0,99)  0,83 (0,71-0,96)  0,77 (0,70-0,85)  1,46 (1,06-1,99)	1,01 (0,93-1,10)  0,82 (0,71-0,94)  0,83 (0,74-0,94)  1,94 (1,34-2,81)	0,90 (0,81-1,01)  0,79 (0,66-0,94)  0,89 (0,78-1,02)  3,26 (2,06-5,16)	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 + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir. Dawka rytonawiru w produkcie zawierającym ombitas wir/parytaprewir/rytonawir będzie nasilała właściwości farmakokinetyczne atazanawiru.  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.  Stosowanie w skojarzeniu atazanawiru z ombitas wirem/paryta-
Atazanawir/rytonawir  300 mg/100 mg raz na dobę (podawane wieczorem)  Mechanizm: zwiększenie narażenia na parytaprewir może być	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir	↔ atazanawir  ↔ dazabuwir  ↔ ombitas wir  ↑ parytaprewir	1,02 (0,92-1,13)  0,81 (0,73-0,91)  0,83 (0,72-0,96)  2,19 (1,61-2,98)	1,19 (1,11-1,28)  0,81 (0,71-0,92)  0,90 (0,78-1,02)  3,16 (2,40-4,17)	1,68 (1,44-1,95)  0,80 (0,65-0,98)  1,00 (0,89-1,13)  11,95 (8,94-15,98)	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Komentarz kliniczny
wynikiem hamowania OATP1B1/B3 i CYP3A przez atazanawir i hamowania CYP3A przez dodatkową dawkę rytonawiru.						prewirem/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.
Darunawir  800 mg raz na dobę (podawany w tym samym czasie)  Mechanizm: nieznany.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↓ darunawir  ↔ dazabuwir  ↔ ombitas wir  ↑ parytaprewir	0,92 (0,87-0,98)  1,10 (0,88-1,37)  0,86 (0,77-0,95)  1,54 (1,14-2,09)	0,76 (0,71-0,82)  0,94 (0,78-1,14)  0,86 (0,79-0,94)  1,29 (1,04-1,61)	0,52 (0,47-0,58)  0,90 (0,76-1,06)  0,87 (0,82-0,92)  1,30 (1,09-1,54)	Zalecana dawka darunawiru, bez rytonawiru, w skojarzeniu z ombitas wirem/parytaprewirem/rytonawirem + dazabuwir to 800 mg raz na dobę (podawana w tym samym czasie dawka rytonawiru w produkcie zawierającym ombitas wir/parytaprewir/rytonawir będzie nasilała właściwości farmakokinetyczne darunawiru). Ten schemat może być zastosowany w przypadku nie występowania wzmożonej oporności na inhibitory proteazy [tzn. brak mutacji związanych z opornością (ang. <i>resistance-associated mutations, RAMs</i> ) na darunawir], patrz również punkt 4.4.
Darunawir/ rytonawir  600 mg/100 mg dwa razy na dobę  Mechanizm: nieznany.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ darunawir  ↓ dazabuwir  ↓ ombitas wir  ↓ parytaprewir	0,87 (0,79-0,96)  0,84 (0,67-1,05)  0,76 (0,65-0,88)  0,70 (0,43-1,12)	0,80 (0,74-0,86)  0,73 (0,62-0,86)  0,73 (0,66-0,80)  0,59 (0,44-0,79)	0,57 (0,48-0,67)  0,54 (0,49-0,61)  0,73 (0,64-0,83)  0,83 (0,69-1,01)	Ten schemat może być zastosowany w przypadku nie występowania wzmożonej oporności na inhibitory proteazy [tzn. brak mutacji związanych z opornością (ang. <i>resistance-associated mutations, RAMs</i> ) na darunawir], patrz również punkt 4.4.
Darunawir/ rytonawir  800 mg/100 mg raz na dobę  (podawane wieczorem)  Mechanizm: nieznany.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ darunawir  ↓ dazabuwir  ↔ ombitas wir  ↓ parytaprewir	0,79 (0,70-0,90)  0,75 (0,64-0,88)  0,87 (0,82-0,93)  0,70 (0,50-0,99)	1,34 (1,25-1,43)  0,72 (0,64-0,82)  0,87 (0,81-0,93)  0,81 (0,60-1,09)	0,54 (0,48-0,62)  0,65 (0,58-0,72)  0,87 (0,80-0,95)  1,59 (1,23-2,05)	Darunawir w skojarzeniu z produktem ombitas wir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir nie jest zalecany u pacjentów ze wzmożoną opornością na inhibitory proteazy.  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera +

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Komentarz kliniczny
						ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
Lopinawir/ rytonawir  400 mg/100 mg dwa razy na dobę <sup>1</sup>  Mechanizm: zwiększenie narażenia na parytaprewir może być wynikiem hamowania CYP3A/transporterów pompy lekowej przez lopinawir i zwiększoną dawkę rytonawiru.	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir	↔ lopinawir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Stosowanie lopinawiru/rytonawiru 400 mg/100 mg dwa razy na dobę lub 800 mg/200 mg raz na dobę z dazabuwirem i ombitas wirem/parytaprewirem/rytonawirem jest przeciwwskazane, ze względu na zwiększone narażenie na parytaprewir (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego ombitas wir/parytaprewir/rytonawir).
		↔ dazabuwir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
		↔ ombitas wir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ parytaprewir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEN HIV: NIENUKLEOZYDOWE INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY</b>						
Rylpiwiryna <sup>2</sup>  25 mg raz na dobę rano z jedzeniem  Mechanizm: hamowanie CYP3A przez rytonawir.	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir	↑ rylpiwiryna	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Podawanie produktu Exviera i ombitas wiru/parytaprewiru/rytonawiru z rylpiwiryną raz na dobę należy jedynie rozważyć w przypadku pacjentów bez zdiagnozowanego wydłużonego odstępu QT oraz wtedy, gdy nie są stosowane w skojarzeniu inne produkty lecznicze wydłużające odstęp QT. Jeśli takie skojarzenie leków jest stosowane, należy regularnie monitorować zapis EKG, patrz punkt 4.4.  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↔ dazabuwir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitas wir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ parytaprewir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
Efawirenz/ emtrycytabina/ fumarany dizoproksylu	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir	Zastosowanie schematów leczenia opartych na równoczesnym podawaniu efawirenzu (induktor enzymu) z parytaprewirem/rytonawirem i dazabuwirem spowodowało zwiększenie aktywności ALAT i wczesne			Podawanie w skojarzeniu ze schematami leczenia zawierającymi efawirenz jest przeciwwskazane	



Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Komentarz kliniczny
tenofowiru  600 mg/300 mg/ 200 mg raz na dobę  Mechanizm: możliwa indukcja enzymu przez efawirenz.		przerwanie badania.				(patrz punkt 4.3).
Newirapina etrawiryna	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↓ dazabuwir ↓ ombitas wir ↓ parytaprewir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEN HIV: INHIBITORY TRANSFERU ŁAŃCUCHA INTEGRAZY</b>						
Raltegrawir  400 mg dwa razy na dobę  Mechanizm: hamowanie UGT1A1 przez parytaprewir ombitas wir i dazabuwir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ raltegrawir  Nie zaobserwowano mających znaczenie kliniczne zmian w narażeniu na dazabuwir, parytaprewir i ombitas wir (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 + ombitas wir/parytaprewir/ rytonawir.
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEN HIV: INHIBITORY NUKLEOZYDOWE</b>						
Emtrycytabina/ tenofowir  200 mg raz na dobę/300 mg raz na dobę	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↔ emtrycy- tabina ↔ tenofowir ↔ dazabuwir  ↔ ombitas wir ↓ 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 + ombitas wir/parytaprewir/ rytonawir.
<b>INHIBITORY REDUKTAZY HMG CoA</b>						
Rozuwastatyna  5 mg raz na dobę  Mechanizm: hamowanie OATP1B przez parytaprewir i hamowanie BCRP przez dazabuwir, parytaprewir i rytonawir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ rozuwa- statyna ↔ dazabuwir  ↔ ombitas wir ↑ 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 dobowa rozuwastatyny powinna wynosić 5 mg (patrz punkt 4.4).  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/ rytonawir.

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Komentarz kliniczny
Prawastatyna  10 mg raz na dobę  Mechanizm: hamowanie OATP1B1 przez parytaprewir.	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	↑ prawastatyna	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	Nie dotyczy	Dawkę prawastatyny należy zmniejszyć o 50%. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↔ dazabuwir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ ombitas wir	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ parytaprewir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
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.			
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>						
Cyklosporyna  30 mg raz na dobę pojedyncza dawka <sup>3</sup>  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	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Rozpoczynając jednoczesne 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.
		↓ dazabuwir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ ombitas wir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ parytaprewir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
Takrolimus	Exviera + ombitas wir/	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Rozpoczynając jednoczesne stosowanie

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Komentarz kliniczny
2 mg pojedyncza dawka <sup>4</sup>  Mechanizm: działanie na takrolimus jest wynikiem hamowania CYP3A4 przez rytonawir.	parytaprewir/ rytonawir	↔ dazabuwir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	dazabuwiru z ombitas wirem/parytaprewirem/rytonawirem podawać 0,5 mg takrolimusu raz w tygodniu. Monitorować stężenia takrolimusu i w razie potrzeby dostosować dawkę i (lub) częstość podawania.  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↔ ombitas wir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ parytaprewir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
<b>LEKI CHELATUJĄCE ŻELAZO</b>						
Deferazyroks	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ dazabuwir				Deferazyroks może zwiększać narażenie na dazabuwir. Należy zachować ostrożność podczas jego stosowania.
<b>PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W STWARDNIENIU ROZSIANYM</b>						
Teryflunomid	Exviera + ombitas wir/ parytaprewir/ rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ dazabuwir				Teryflunomid może zwiększać narażenie na dazabuwir. Należy zachować ostrożność podczas jego stosowania.
<b>LEKI OPIOIDOWE</b>						
Metadon  20-120 mg raz na dobę <sup>5</sup>	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 <sup>5</sup>  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)				
<b>INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ</b>						
Omeprazol  40 mg raz na dobę	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.
		↔ dazabuwir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Komentarz kliniczny
Mechanizm: indukcja CYP2C19 przez rytonawir.		↔ ombitas wir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↔ 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/lanzaprazolu, jeśli jest to wskazane ze względów klinicznych.
<b>LEKI USPOKAJAJĄCE / NASENNE</b>						
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)	
Alprazolam  0,5 mg pojedyncza dawka  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Exviera + ombitas wir/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.
		↔ dazabuwir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitas wir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
		↔ parytaprewir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
<b>HORMONY TARCZYCY</b>						
Lewotyroksyna  Mechanizm: hamowanie UGT1A1 przez parytaprewir, ombitas wir i dazabuwir.	Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ lewotyroksyna				Może być konieczne monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki lewotyroksyny.
<p>1. Lopinawir/rytonawir 800 mg/200 mg raz na dobę (podawany wieczorem) stosowano również z dazabuwirem w skojarzeniu z ombitas wirem/parytaprewirem/rytonawirem. Wpływ na C<sub>max</sub> i AUC produktów leczniczych działających bezpośrednio na wirusy (ang. <i>Direct Acting Antivirals, DAA</i>) i lopinawiru był podobny do wpływu obserwowanego, gdy lopinawir/rytonawir 400 mg/100 mg dwa razy na dobę podawano z dazabuwirem i ombitas wirem/parytaprewirem/rytonawirem.</p> <p>2. W badaniu ryłpiwiryne podawano również wieczorem z jedzeniem oraz późnym wieczorem, 4 godziny po posiłku z produktem Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir. Narażenie na ryłpiwiryne było podobne do narażenia obserwowanego, gdy ryłpiwiryne podawano rano z jedzeniem i produktem Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.</p>						

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWANY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Komentarz kliniczny
3.						Cyklosporynę podawano w dawce 100 mg jako jedyny lek i w dawce 30 mg z produktem Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir. Znormalizowane względem dawki parametry cyklosporyny wykazano w interakcji z produktem Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
4.						Takrolimus w dawce 2 mg podawano jako jedyny lek i w dawce 2 mg z produktem Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir. Znormalizowane względem dawki parametry takrolimusu wykazano w interakcji z produktem Exviera + ombitas wir/parytaprewir/rytonawir.
5.						Informowano o znormalizowanych względem dawki parametrach metadonu, buprenorfiny i naloksonu.
<p>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, rozuwasatyną i prawastatyną.</p>						

### 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. Kobiety w wieku rozrodczym i ich partnerzy nie mogą przyjmować rybawiryny, jeśli nie stosują skutecznej metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia rybawiryną i przez 6 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 ombitas wirem/parytaprewirem/rytonawirem, obowiązują przeciwskazania 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 wydalane 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.

*Produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną (w tym pacjenci z wyrównaną marskością wątroby)*

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). Czasowo, z powodu działań niepożądanych, leczenie przerwało 0,2% (5/2044) pacjentów. U 4,8% pacjentów (99/2044) zmniejszono dawkę rybawiryny z powodu działań niepożądanych.

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

*Produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir bez rybawiryny*

Żaden z uczestników badań nie zaprzestał lub nie przerwał czasowo leczenia z powodu działań niepożądanych.

#### 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	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		
Bardzo często	Świąd	
Często		Świąd
<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 (%)
<b>AIAT</b>			
> 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%)
<b>Hemoglobina</b>			
< 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%)
<b>Całkowita bilirubina</b>			
> 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 ombitaswir/parytaprewir/rytonawir 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 ombitaswir/parytaprewir/rytonawir 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.

### 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: **jeszcze nieprzydzielony**

#### 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<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> 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  $\mu$ 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 wirusologicznej (ang. *sustained virologic response, SVR*).

### *W badaniach klinicznych*

Spośród 2510 pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, którzy byli leczeni schematami zawierającymi dazabuwir, 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 <sup>a</sup>	Genotyp 1a N = 67 <sup>b</sup> % (n)	Genotyp 1b N = 7 % (n)
NS3	V55I <sup>c</sup>	6 (4)	--
	Y56H <sup>c</sup>	9 (6)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	I132V <sup>c</sup>	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A <sup>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup>	< 5%	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V <sup>e</sup>	9 (6)	--
	Q30R <sup>e</sup>	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5%	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	--

- 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 6 randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, w tym w jednym badaniu wyłącznie u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha), u ponad 2 300 pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C o genotypie 1. Badania te przedstawiono w Tabeli 6.

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

Badanie <sup>1</sup>	Liczba leczonych pacjentów <sup>2</sup>	Genotyp HCV (GT)	Schemat badania <sup>3</sup>
<b>Upřednio nieleczeni<sup>4</sup>, bez marskości wątroby</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Ramię A: Exviera i ombitaswir/parytaprewiru/rytonawiru + RBV Ramię B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Ramię A: Exviera i ombitaswir/parytaprewiru/rytonawiru + RBV Ramię B: Exviera i ombitaswir/parytaprewiru/rytonawiru
PEARL IV	305	GT1a	Ramię A: Exviera i ombitaswir/parytaprewiru/rytonawiru + RBV Ramię B: Exviera i ombitaswir/parytaprewiru/rytonawiru
<b>Upřednio leczeni peginterferonem + rybawiryną<sup>5</sup>, bez marskości wątroby</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Ramię A: Exviera i ombitaswir/parytaprewiru/rytonawiru + RBV Ramię B: Placebo
PEARL II (badanie otwarte)	179	GT1b	Ramię A: Exviera i ombitaswir/parytaprewiru/rytonawiru + RBV Ramię B: Exviera i ombitaswir/parytaprewiru/rytonawiru
<b>Upřednio nieleczeni i upřednio leczeni peginterferonem + rybawiryną, z wyrównaną marskością wątroby</b>			
TURQUOISE II (badanie otwarte)	380	GT1	Ramię A: Exviera i ombitaswir/parytaprewiru/rytonawiru + RBV (12 tygodni) Ramię B: Exviera i ombitaswir/parytaprewiru/rytonawiru + RBV (24 tygodnie)

1. Podwójnie zaślepione, jeśli nie zaznaczono inaczej.
2. Określenie „leczeni” dotyczyło pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru.
3. Czas leczenia wynosił 12 tygodni dla wszystkich ramion, z wyjątkiem badania TURQUOISE II, w którym czas leczenia w jednym z ramion wynosił 24 tygodnie.
4. Określenie „upřednio nieleczeni”, dotyczyło pacjentów, którzy nie otrzymali upřednio żadnego leczenia z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C.
5. Określenie „upřednio leczeni peginterferonem + rybawiryną” dotyczyło pacjentów, u których doszło upřednio do nawrotu (osoby z niewykrywalnym RNA HCV w końcu lub po zakończeniu trwającego co najmniej 36 tygodni leczenia pegIFN/RBV, ale z wykrywalnym RNA HCV w ciągu trwającego 52 tygodnie okresu obserwacji po leczeniu) lub pacjentów upřednio częściowo odpowiadających na leczenie (otrzymywali przez co najmniej 20 tygodni pegIFN/RBV i osiągnęli większe niż lub równe  $2 \log_{10}$  IU/ml zmniejszenie miana RNA HCV w 12. tygodniu, ale nie osiągnęli niewykrywalności miana RNA HCV pod koniec leczenia) lub pacjentów niewykazujących odpowiedzi na leczenie (otrzymywali przez co najmniej 12 tygodni leczenie pegIFN/RBV i nie osiągnęli  $2 \log_{10}$  IU/ml zmniejszenia miana RNA HCV w 12. tygodniu lub otrzymywali przez co najmniej 4 tygodnie leczenie pegIFN/RBV i osiągnęli  $< 1 \log_{10}$  IU/ml zmniejszenie miana RNA HCV w 4. tygodniu).

We wszystkich sześciu 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). Miana 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*). Dolna granica kwantyfikacji (LLOQ) testu wynosiła 25 IU/ml.

#### *Badania kliniczne u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów*

##### SAPPHIRE-I – genotyp 1, uprzednio nieleczeni pacjenci

SAPPHIRE-I było randomizowanym, globalnym wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym przeprowadzonym u 631 uprzednio nieleczonych dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 1 bez marskości wątroby. Produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir podawano przez 12 tygodni w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci przydzieleni losowo do ramienia placebo otrzymywali placebo przez 12 tygodni, a następnie podawano im w badaniu otwartym produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z rybawiryną 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; 16,2% miało wskaźnik masy ciała (BMI) co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup>; 15,2% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; 69,3% miało genotyp IL28B-nonCC; 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.

W Tabeli 7 przedstawiono odsetki SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1, uprzednio nieleczonych pacjentów otrzymujących produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z rybawiryną przez 12 tygodni w badaniu klinicznym SAPPHIRE-I.

**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
<b>Ogólna SVR12</b>	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV genotyp 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV genotyp 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
<b>Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>			
VF <sup>a</sup> w czasie leczenia	1/473	0,2	
Nawrót <sup>b</sup>	7/463	1,5	
Inne <sup>c</sup>	9/473	1,9	

CI = przedział ufności, VF = niepowodzenie wirusologiczne

- Niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po uprzednio oznaczonym mianie RNA HCV  $< 25$  IU/ml w trakcie leczenia, potwierdzone zwiększenie miana RNA HCV o 1 log<sub>10</sub> IU/ml w porównaniu do najniższej wartości (nadir) lub miano RNA HCV utrzymujące się na poziomie  $\geq 25$  IU/ml po co najmniej 6 tygodniach leczenia.
- Nawrót definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po leczeniu, przed lub w tzw. oknie obserwacji SVR12 u pacjentów zmianem RNA HCV poniżej 25 IU/ml podczas ostatniej obserwacji w czasie leczenia trwającego co najmniej 11 tygodni.
- „Inne” dotyczy pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, ale nie wystąpiło u nich niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia lub nawrót (np. nieoznaczone miano 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

PEARL-III było randomizowanym, globalnym wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym u 419 uprzednio nieleczonych dorosłych z HCV o genotypie 1b bez marskości wątroby. Pacjentów przydzielonych losowo w stosunku 1:1 leczono produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z rybawiryną lub bez rybawiryny 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; 16,5% miało wskaźnik masy ciała (BMI) co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup>; 9,3% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; 79,0% miało genotyp IL28B-nonCC; 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).

W Tabeli 8 przedstawiono odsetki SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1b, uprzednio nieleczonych pacjentów otrzymujących produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny przez 12 tygodni w badaniu klinicznym PEARL-III. W badaniu tym, odsetki SVR12 dla produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru bez rybawiryny (100%), były podobne do uzyskanych dzięki leczeniu produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z rybawiryną (99,5%).

**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
<b>Ogólna SVR12</b>	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
<b>Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>						
VF <sup>a</sup> w czasie leczenia	1/210	0,5		0/209	0	
Nawrót <sup>b</sup>	0/210	0		0/209	0	
Inne <sup>c</sup>	0/210	0		0/209	0	

CI = przedział ufności, VF = niepowodzenie wirusologiczne

- Niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po uprzednio oznaczonej mianie RNA HCV  $< 25$  IU/ml w trakcie leczenia, potwierdzone zwiększenie miana RNA HCV o 1 log<sub>10</sub> IU/ml w porównaniu do najniższej wartości (nadir) lub miano RNA HCV utrzymujące się na poziomie  $\geq 25$  IU/ml po co najmniej 6 tygodniach leczenia.
- Nawrót definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po leczeniu, przed lub w tzw. oknie obserwacji SVR12 u pacjentów z mianem RNA HCV poniżej 25 IU/ml podczas ostatniej obserwacji w czasie leczenia trwającego co najmniej 11 tygodni.
- „Inne” dotyczy pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, ale nie wystąpiło u nich niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia lub nawrót (np. nieoznaczone miano RNA HCV w tzw. oknie obserwacji SVR12).

#### PEARL-IV – genotyp 1a, uprzednio nieleczeni pacjenci

PEARL-IV było randomizowanym, globalnym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniem klinicznym, przeprowadzonym u 305 uprzednio nieleczonych dorosłych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 1a bez marskości wątroby. Pacjentów przydzielonych losowo w stosunku 1:2 leczono produktem Exviera i

ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z rybawiryną lub bez rybawiryny 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; 19,7% miało wskaźnik masy ciała (BMI) co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,7% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; 69,2% miało genotyp IL28B-nonCC; 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).

W Tabeli 9 przedstawiono odsetki SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1a, uprzednio nieleczonych pacjentów otrzymujących produkty Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny przez 12 tygodni w badaniu klinicznym PEARL-IV. Produkty Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir bez rybawiryny nie były równoważne (ang. *non-inferior*) z produktami Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną.

**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
<b>Ogólna SVR12</b>	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
<b>Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>						
VF <sup>a</sup> w czasie leczenia	1/100	1,0		6/205	2,9	
Nawrót <sup>b</sup>	1/98	1,0		10/194	5,2	
Inne <sup>c</sup>	1/100	1,0		4/205	2,0	

CI = przedział ufności, VF = niepowodzenie wirusologiczne

- Niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po uprzednio oznaczonym mianie RNA HCV  $< 25$  IU/ml w trakcie leczenia, potwierdzone zwiększenie miana RNA HCV o 1 log<sub>10</sub> IU/ml w porównaniu do najniższej wartości (nadir) lub miano RNA HCV utrzymujące się na poziomie  $\geq 25$  IU/ml po co najmniej 6 tygodniach leczenia.
- Nawrót definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po leczeniu, przed lub w tzw. oknie obserwacji SVR12 u pacjentów z mianem RNA HCV poniżej 25 IU/ml podczas ostatniej obserwacji w czasie leczenia trwającego co najmniej 11 tygodni.
- „Inne” dotyczy pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, ale nie wystąpiło u nich niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia lub nawrót (np. nieoznaczone miano RNA HCV w tzw. oknie obserwacji SVR12).

*Badania kliniczne u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych peginterferonem i rybawiryną*

#### SAPPHIRE-II – genotyp 1, pacjenci uprzednio leczeni peginterferonem i rybawiryną

SAPPHIRE-II było randomizowanym, globalnym wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym przeprowadzonym u 394 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 1 bez marskości wątroby, którzy nie osiągnęli SVR w wyniku uprzedniego leczenia pegIFN/RBV. Produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z rybawiryną podawano przez 12 tygodni. Pacjenci przydzieleni losowo do ramienia placebo otrzymywali placebo przez 12 tygodni, a następnie podawano im produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z rybawiryną 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; 19,8% miało wskaźnik masy ciała (BMI) co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,6% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; 89,6% miało genotyp IL28B-nonCC; 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.

W Tabeli 10 przedstawiono odsetki SVR12 u zakażonych genotypem 1, uprzednio leczonych pacjentów otrzymujących produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z rybawiryną przez 12 tygodni w badaniu klinicznym SAPPHIRE-II.

**Tabela 10. 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
<b>Ogólna SVR12</b>	286/297	96,3	94,1, 98,4
<b>HCV genotyp 1a</b>	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
<b>HCV genotyp 1b</b>	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
<b>Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>			
VF <sup>a</sup> w czasie leczenia	0/297	0	
Nawrót <sup>b</sup>	7/293	2,4	
Inne <sup>c</sup>	4/297	1,3	

CI = przedział ufności, VF = niepowodzenie wirusologiczne

- Niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po uprzednio oznaczonym mianie RNA HCV  $< 25$  IU/ml w trakcie leczenia, potwierdzone zwiększenie miano RNA HCV o  $1 \log_{10}$  IU/ml w porównaniu do najniższej wartości (nadir) lub miano RNA HCV utrzymujące się na poziomie  $\geq 25$  IU/ml po co najmniej 6 tygodniach leczenia.
- Nawrót definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po leczeniu, przed lub w tzw. oknie obserwacji SVR12 u pacjentów z mianem RNA HCV poniżej 25 IU/ml podczas ostatniej obserwacji w czasie leczenia trwającego co najmniej 11 tygodni.
- „Inne” dotyczy pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, ale nie wystąpiło u nich niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia lub nawrót (np. nieoznaczone miano RNA HCV w tzw. oknie obserwacji SVR12).

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 peginterferonem i rybawiryną

PEARL-II było randomizowanym, globalnym wielośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym przeprowadzonym u 179 dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C o genotypie 1b bez marskości wątroby, którzy nie osiągnęli SVR w wyniku uprzedniego leczenia pegIFN/RBV. Pacjentów przydzielonych losowo w stosunku 1:1 leczono produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem w skojarzeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny 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; 21,8% miało wskaźnik masy ciała (BMI) co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup>; 12,8%

miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; 90,5% miało genotyp IL28B-nonCC; u 87,7% początkowe miano RNA HCV wynosiły co najmniej 800 000 IU/ml; u 17,9% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 14,0% włóknienie mostkowe (F3).

W Tabeli 11 przedstawiono odsetki SVR12 uzyskane w badaniu klinicznym PEARL-II u zakażonych wirusem o genotypie 1b, uprzednio leczonych pacjentów otrzymujących produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z rybawiryną lub bez rybawiryny przez 12 tygodni. W badaniu tym, stosując produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir bez rybawiryny uzyskano podobny odsetek SVR12 (100%) jak po stosowaniu produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z rybawiryną (97,7%),

**Tabela 11. 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
<b>Ogólna SVR12</b>	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
<b>Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>						
VF <sup>a</sup> w czasie leczenia	0/88	0		0/91	0	
Nawrót <sup>b</sup>	0/88	0		0/91	0	
Inne <sup>c</sup>	2/88	2,3		0/91	0	

CI = przedział ufności, VF = niepowodzenie wirusologiczne

- Niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  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  $\geq 25$  IU/ml po co najmniej 6 tygodniach leczenia.
- Nawrót definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po leczeniu, przed lub w tzw. oknie obserwacji SVR12 u pacjentów z mianem RNA HCV poniżej 25 IU/ml podczas ostatniej obserwacji w czasie leczenia trwającego co najmniej 11 tygodni.
- „Inne” dotyczy pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, ale nie wystąpiło u nich niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia lub nawrót (np. nieoznaczone miano RNA HCV w tzw. oknie obserwacji SVR12).

*Badanie kliniczne u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby*

*TURQUOISE-II – genotyp 1, pacjenci z wyrównaną marskością wątroby uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni peginterferonem i rybawiryną*

TURQUOISE-II było randomizowanym, globalnym wieloośrodkowym, otwartym badaniem klinicznym przeprowadzonym wyłącznie u 380 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 z wyrównaną marskością wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha), którzy nie byli uprzednio leczeni lub nie osiągnęli SVR w wyniku uprzedniego leczenia pegIFN/RBV. Produkt Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z rybawiryną podawano przez 12 lub 24 tygodnie leczenia.

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; 28,4% miało wskaźnik masy ciała (BMI) co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup>; u 14,7% liczba płytek krwi wynosiła mniej niż 90 x 10<sup>9</sup>/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; 81,8% miało genotyp IL28B-nonCC; 24,7% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; 68,7% było zakażonych HCV o genotypie 1a, a 31,3% – HCV o genotypie 1b.

W Tabeli 12 przedstawiono odsetki SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1 pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, uprzednio nieleczonych lub uprzednio leczonych pegIFN/RBV.

**Tabela 12. 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 <sup>a</sup>	n/N	%	CI <sup>a</sup>
<b>Ogólna SVR12</b>	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
<b>HCV genotyp 1a</b>	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
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	
<b>HCV genotyp 1b</b>	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	
<b>Wynik leczenia pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>						
VF <sup>b</sup> w czasie leczenia	1/208	0,5		3/172	1,7	
Nawrót <sup>c</sup>	12/203	5,9		1/164	0,6	
Inne <sup>d</sup>	4/208	1,9		2/172	1,21	

CI = przedział ufności, VF = niepowodzenie wirusologiczne

- 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).
- Niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po uprzednio oznaczonym mianie RNA HCV  $< 25$  IU/ml w trakcie leczenia, potwierdzone zwiększenie miana RNA HCV o 1 log<sub>10</sub> IU/ml w porównaniu do najniższej wartości (nadir) lub miano RNA HCV utrzymujące się na poziomie  $\geq 25$  IU/ml po co najmniej 6 tygodniach leczenia.
- Nawrót definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po leczeniu, przed lub w tzw. oknie obserwacji SVR12 u pacjentów z mianem RNA HCV poniżej 25 IU/ml podczas ostatniej obserwacji w czasie leczenia trwającego co najmniej 11 lub 22 tygodnie, u pacjentów z grupy leczonej, odpowiednio 12 lub 24 tygodnie.
- „Inne” dotyczy pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, ale nie wystąpiło u nich niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia lub nawrót (np. nieoznaczone miano RNA HCV w tzw. oknie obserwacji SVR12).

W Tabeli 13 przedstawiono odsetki nawrotu u pacjentów z marskością wątroby zakażonych wirusem o genotypie 1a w zależności od początkowych wartości wyników badań laboratoryjnych.

**Tabela 13. 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.**

	<b>Exviera i ombitas wir/parytaprewir/rytonawir z RBV Ramię 12 tygodni</b>	<b>Exviera i ombitas wir/parytaprewir/rytonawir z RBV Ramię 24 tygodnie</b>
Liczba odpowiadających na leczenie po zakończeniu terapii	135	113
AFP* < 20 ng/ml, płytki krwi $\geq 90 \times 10^9/l$ oraz albuminy $\geq 35$ 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  $\geq 35$  g/l) odsetki nawrotu były podobne u osób leczonych przez 12 tygodni lub 24 tygodnie.

#### Zbiorna 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%.

##### *Zbiorna analiza skuteczności*

W badaniach klinicznych III fazy, 1083 uczestników (w tym 189 osób z wyrównaną marskością wątroby) otrzymało zalecany schemat leczenia uwzględniający podtyp genotypu 1 HCV, obecność i stadium marskości wątroby oraz istotne parametry początkowe. W Tabeli 14 przedstawiono odsetki SVR u tych pacjentów.

Spośród pacjentów, którzy otrzymali zalecany schemat leczenia, ogółem 97% osiągnęło SVR (spośród których, w grupie 189 pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, SVR osiągnęło 96%), zaś u 0,5% stwierdzono przełom wirusologiczny, a u 1,3% doszło do nawrotu po leczeniu.

**Tabela 14. Odsetki SVR12 w zalecanych schematach leczenia w zależności od populacji pacjentów**

	HCV genotyp 1b		HCV genotyp 1a	
	Bez marskości wątroby	Z wyrównaną marskością wątroby	Bez marskości wątroby	Z wyrównaną marskością wątroby
	ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir i Exviera	ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir i Exviera z RBV	ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir i Exviera z RBV	ombitaswir/ parytaprewir/ rytonawir i Exviera z RBV
	12 tygodni	12 tygodni	12 tygodni	24 tygodnie
Uprzednio nieleczeni	100% (210/210)	100% (22/22)	96% (403/420)	95% (53/56)
Uprzednio leczeni pegIFN + RBV	100% (91/91)	98% (45/46)	96% (166/173)	95% (62/65)
Uprzednio nawrót	100% (33/33)	100% (14/14)	94% (47/50)	100% (13/13)
Uprzednio częściowa odpowieź	100% (26/26)	86% (6/7)	100% (36/36)	100% (10/10)
Uprzednio brak odpowiedzi	100% (32/32)	100% (25/25)	95% (83/87)	93% (39/42)
<b>ŁĄCZNIE</b>	100% (301/301)	99% (67/68)	96% (569/593)	95% (115/121)

*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.

*Badanie kliniczne u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 1 i HIV-1*

W otwartym badaniu klinicznym (TURQUOISE-I) oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia produktem Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z rybawiryną przez 12 lub 24 tygodnie u 63 pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C wywołanym przez wirus o genotypie 1 i ze współistniejącym zakażeniem HIV-1. 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 lub raltegrawiru podawanych w skojarzeniu z podstawowym schematem składającym się z tenofowiru plus emtrycytabina lub lamiwudyna.

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 63) wynosiła 51 lat (zakres: 31 do 69); 24% było rasy czarnej; 81% miało genotyp IL28-B non-CC; 19% miało wyrównaną marskość wątroby; 67% nie było uprzednio leczonych z powodu zakażenia HCV; u 33% leczenie pegIFN/RBV zakończyło się niepowodzeniem; 89% było zakażonych HCV o genotypie 1a.

W Tabeli 15 przedstawiono odsetki SVR12 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV o genotypie 1 i HIV-1 w badaniu TURQUOISE-I.

**Tabela 15. SVR12 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-1 w badaniu TURQUOISE-I**

<b>Punkt końcowy</b>	<b>Ramię A 12 tygodni N = 31</b>	<b>Ramię B 24 tygodnie N = 32</b>
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
<b>Wynik u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>		
Niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia <sup>a</sup>	0	1
Nawrót po leczeniu <sup>b</sup>	1	2 <sup>c</sup>
Inne <sup>d</sup>	1	0

- Niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  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  $\geq 25$  IU/ml po co najmniej 6 tygodniach leczenia.
- Nawrót definiowano jako potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po leczeniu, przed lub w tzw. oknie obserwacji SVR12 u pacjentów z mianem RNA HCV  $< 25$  IU/ml podczas ostatniej obserwacji w czasie leczenia trwającego co najmniej 11 tygodni.
- Wydaje się, że w tych przypadkach niepowodzenie wirusologiczne było spowodowane powtórny zakażeniem, co stwierdzono na podstawie analizy próbek początkowych i uzyskanych w przypadku niepowodzenia wirusologicznego.
- „Inne” dotyczy pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12, ale nie wystąpiło u nich niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia lub nawrót (np. nieoznaczone miano RNA HCV w tzw. oknie obserwacji SVR12).

W badaniu TURQUOISE-I odsetki SVR12 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV-1 były zgodne z odsetkami SVR12 w badaniach klinicznych fazy III u pacjentów zakażonych wyłącznie HCV. SVR12 osiągnęło 7 z 7 pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1b oraz 51 z 56 pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1a. W każdym z ramion SVR12 osiągnęło 5 z 6 pacjentów z wyrównaną marskością wątroby.

#### *Badanie kliniczne u pacjentów po przeszczepieniu wątroby*

W badaniu CORAL-I oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z rybawiryną podawanych przez 24 tygodnie u 34 pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1 z przeszczepioną wątrobą, włączonych do badania co najmniej po upływie 12 miesięcy po przeszczepieniu. Dawkowanie rybawiryny ustalano indywidualnie zgodnie z decyzją badacza i większość pacjentów otrzymała jako dawkę początkową 600 mg do 800 mg. Większość pacjentów otrzymywała również dawkę 600 mg do 800 mg na dobę w końcowym okresie leczenia.

Do badania włączono 34 pacjentów (29 pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1a i 5 z zakażeniem HCV o genotypie 1b). Pacjenci ci po przeszczepieniu wątroby nie byli leczeni z powodu zakażenia HCV, a stopień zaawansowania włóknienia wątroby w skali METAVIR określono jako F2 lub niższy. Z 34 pacjentów 33 (97,1%) osiągnęło SVR12 (96,6% pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1a i 100% pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1b). U jednego pacjenta z zakażeniem HCV o genotypie 1a doszło do nawrotu po leczeniu.

#### *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; 68,4% miało genotyp IL28B non-CC; 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.

### 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/parytaprewir/rytonawirem oceniano u zdrowych osób dorosłych i u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W Tabeli 16 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 16. 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 we krwi do stężeń w osoczu u ludzi wynosił od 0,5 do 0,7, co wskazuje, że dazabuwir był przede

wszystkim rozmieszczany w kompartmentcie osocza całej krwi. W zakresie stężeń 0,05 µg/ml do 5 µg/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 <sup>14</sup>C-dazabuwiru, niezmienny 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 <sup>14</sup>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. Nie badano produktu Exviera u dializowanych pacjentów (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.

Zmian w narażeniu na dazabuwir u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie uważa się za istotne pod względem klinicznym. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru u zakażonych HCV pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 4.2).

### Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Exviera z ombitaswirem/parytaprewirem/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 39-krotnie większe niż narażenie u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę 500 mg (250 mg dwa razy na dobę).

Badanie rakotwórczości dazabuwiru u szczurów jest w toku.

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 33-48-krotnie (szczury) lub 12-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**

2 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 Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Wielka Brytania

**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:

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

{MM/RRRR}

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

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
NIEMCY

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. *EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**

**Opakowanie zbiorcze zawierające 56 (4 opakowania po 14) tabletek powlekanych – z blue box**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Exviera 250 mg tabletki powlekane  
dazabuwir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Lek zawiera także laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 56 (4 opakowania po 14) tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Przyjmować **jedną** tabletkę rano.

Przyjmować **jedną** tabletkę wieczorem.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI**



**WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/983/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGOLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

exviera

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudełko tekturowe wchodzące w skład opakowania zbiorczego zawierające 14 tabletek powlekanych – bez blue box

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Exviera 250 mg tabletki powlekane  
dazabuwir

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera także laktozę.

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych  
To opakowanie wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

### 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne  
Przyjmować **jedną** tabletkę rano.  
Przyjmować **jedną** tabletkę wieczorem.

### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

### 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Wielka Brytania

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/983/001

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

exviera

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER FOLIOWY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Exviera 250 mg tabletki  
dazabuwir

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

AbbVie Ltd

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Exviera 250 mg tabletki powlekane dazabuwir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Exviera i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Exviera
3. Jak przyjmować lek Exviera
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Exviera
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Exviera i w jakim celu się go stosuje

Exviera jest lekiem przeciwwirusowym stosowanym w leczeniu dorosłych z przewlekłym (długotrwałym) zapaleniem wątroby typu C (choroba zakaźna, która atakuje wątrobę, wywołana przez wirus zapalenia wątroby typu C). Lek zawiera substancję czynną dazabuwir.

Exviera hamuje namnażanie się wirusa zapalenia wątroby typu C i zakażanie tym wirusem nowych komórek, powodując stopniowe oczyszczanie krwi z wirusa.

Lek Exviera tabletki nie działa, jeśli przyjmowany jest jako jedyny lek. Należy go zawsze przyjmować z innym lekiem przeciwwirusowym zawierającym ombitaswir/parytaprewir/rytonawir. Niektórzy pacjenci mogą także przyjmować lek przeciwwirusowy zawierający rybawirynę. Lekarz omówi z pacjentem, który z tych leków pacjent powinien zażywać z lekiem Exviera.

Jest bardzo ważne, aby pacjent przeczytał również ulotki innych leków przeciwwirusowych, przyjmowanych z lekiem Exviera. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leków przyjmowanych przez pacjenta, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Exviera

##### Kiedy nie przyjmować leku Exviera:

- Jeśli pacjent ma uczulenie na dazabuwir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma ciężkie zaburzenia wątroby, inne niż wirusowe zapalenie wątroby typu C.

- Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z leków wymienionych w poniższej tabeli. W przypadku, gdy leki Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir zostaną przyjęte z tymi lekami, mogą wystąpić ciężkie lub zagrażające życiu działania niepożądane. Leki te mogą wpływać na działanie leków Exviera i ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru lub leki Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir mogą wpływać na działanie wymienionych leków.

<b>Leki, których nie wolno przyjmować z lekiem Exviera</b>	
<b>Lek lub substancja czynna</b>	<b>Cel stosowania leku</b>
karbamazepina, fenytoina, fenobarbital	padaczka
efawirenz, etrawiryryna, newirapina	zakażenie HIV
enzalutamid	rak gruczołu krokowego
leki zawierające etynyloestradiol, takie jak większość doustnych środków antykoncepcyjnych i systemów terapeutycznych dopochwowych stosowanych w antykoncepcji	antykoncepcja
gemfibrozyl	aby zmniejszyć stężenie cholesterolu i innych tłuszczów we krwi
mitotan	niektóre nowotwory nadnerczy
ryfampicyna	zakażenia bakteryjne
dziurawiec zwyczajny ( <i>Hypericum perforatum</i> )	w przypadku niepokoju i łagodnej depresji - lek ziołowy dostępny bez recepty

Nie stosować leku Exviera, jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta. W razie jakichkolwiek wątpliwości przed rozpoczęciem stosowania leku Exviera należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Exviera należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli u pacjenta występuje inna choroba wątroby niż wirusowe zapalenie wątroby typu C.

Podczas leczenia lekami Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir, należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występują następujące objawy, ponieważ mogą być one oznaką nasilenia zaburzeń wątroby:

- nudności, wymioty lub utrata apetytu,
- zażółcenie skóry lub oczu,
- ciemniejsza niż zwykle barwa moczu.

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest pewny) należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce przed przyjęciem leku Exviera.

### **Badania krwi**

Lekarz zleci badania krwi przed rozpoczęciem, w czasie i po zakończeniu stosowania leku Exviera. Są one wykonywane, aby lekarz mógł:

- podjąć decyzję, jakie inne leki pacjent powinien przyjmować z lekiem Exviera i jak długo,
- stwierdzić czy leczenie jest skuteczne i czy u pacjenta nie występuje już wirus zapalenia wątroby typu C,
- sprawdzić czy u pacjenta nie występują działania niepożądane leku Exviera lub innych leków przeciw wirusowych przepisanych pacjentowi do stosowania z lekiem Exviera (takich jak ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i rybawiryryna).

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy podawać leku Exviera dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie badano stosowania leku Exviera u dzieci i młodzieży.

### Lek Exviera a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Pewnych leków **nie wolno przyjmować** z lekiem Exviera – patrz tabela powyżej „Leki, których nie wolno przyjmować z lekiem Exviera”.

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Exviera, **należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie**, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z leków wymienionych w tabeli poniżej. Może być potrzebna zmiana ich dawki. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Exviera, **należy również powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie**, jeśli pacjentka stosuje hormonalne środki antykoncepcyjne. Patrz punkt dotyczący antykoncepcji poniżej.

Leki, o których należy koniecznie powiedzieć lekarzowi przed rozpoczęciem przyjmowania leku Exviera	
Lek lub substancja czynna	Cel stosowania leku
alprazolam	niepokój, napady panicznego lęku i kłopoty ze snem
cyklosporyna, takrolimus	hamowanie układu odpornościowego
dabigatran, warfaryna	aby rozrzedzić krew
deferazyroks	aby zmniejszyć stężenie żelaza we krwi
digoksyna, amlodypina	choroby serca lub nadciśnienie
furosemid	kiedy w organizmie dochodzi do zbyt dużego nagromadzenia płynu
imatynib	leczenie niektórych nowotworów krwi
lewotyrosyna	choroby tarczycy
darunawir/rytonawir, atazanawir/rytonawir, ryłpiwiryna	zakażenie HIV
omeprazol, lanzoprazol, ezomeprazol	wrzody żołądka i inne zaburzenia żołądka
rozuwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna	aby zmniejszyć stężenie cholesterolu we krwi
S-mefenytolina	padaczka
teryflunomid	stwardnienie rozsiane
sulfasalazyna	leczenie zapalnej choroby jelit lub leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewny), należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie przed przyjęciem leku Exviera.

### Ciąża

Kobiety muszą bezwzględnie unikać zajścia w ciążę w czasie, gdy one lub ich partnerzy są leczeni lekami Exviera i ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z rybawiryną, ponieważ rybawiryna może powodować wady wrodzone lub śmierć nienarodzonego dziecka.

- Nie rozpoczynać leczenia jeśli pacjentka jest w ciąży.
- Pacjentka musi unikać zajścia w ciążę w czasie leczenia.
- Jeśli pacjentka lub partnerka leczonego pacjenta zajdzie w ciążę w czasie leczenia lub w kolejnych 6 miesiącach po jego zakończeniu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.



Jeśli pacjentka lub partnerka leczonego pacjenta planuje ciążę, należy poradzić się lekarza lub farmaceuty, jeśli stosowane są leki Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z rybawiryną lub bez rybawiryny.

Należy zapoznać się z punktem „Ciąża” w ulotkach pozostałych leków przeciwwirusowych przyjmowanych z lekiem Exviera (takich jak ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i rybawiryna). Ważne jest, aby z informacjami zapoznali się zarówno mężczyźni, jak i kobiety.

### **Antykoncepcja**

- Jeśli leki Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir przyjmowane są z rybawiryną, leczona osoba lub jej partner (partnerka) muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. Należy zapytać lekarza, jaka jest najlepsza metoda antykoncepcji w danym przypadku.
- Należy poradzić się lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leków Exviera i ombitaswir/parytaprewir/rytonawir, jeśli pacjentka stosuje środek antykoncepcyjny, który zawiera etynyloestradiol. Lekarz zaleci przerwanie jego stosowania i zmianę na inny rodzaj środka antykoncepcyjnego w czasie przyjmowania leku Exviera.

Należy zapoznać się z punktem „Antykoncepcja” w ulotkach pozostałych leków przeciwwirusowych przyjmowanych z lekiem Exviera (takich jak ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i rybawiryna). Ważne jest, aby z informacjami zapoznali się zarówno mężczyźni, jak i kobiety.

### **Karmienie piersią**

Nie wolno karmić piersią podczas stosowania leku Exviera. Nie wiadomo, czy substancja czynna leku Exviera (dazabuwir) przenika do mleka ludzkiego.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Niektórzy pacjenci informowali o odczuwaniu dużego zmęczenia podczas przyjmowania leku Exviera z innymi lekami na zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie, nie powinien prowadzić pojazdu lub obsługiwać maszyn.

### **Exviera zawiera laktozę**

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak przyjmować lek Exviera**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Exviera tabletki nie działa, jeśli stosowany jest jako jedyny lek. Należy go zawsze przyjmować z innymi lekami przeciw wirusowymi, takimi jak ombitaswir/parytaprewir/rytonawir. Lekarz może również przepisać lek przeciw wirusowy zawierający rybawirynę.

### **Ile leku należy przyjmować**

Zalecana dawka to jedna tabletki, dwa razy na dobę. Należy przyjąć jedną tabletkę rano i jedną tabletkę wieczorem.

### **Jak przyjmować lek**

- Tabletki należy przyjmować z jedzeniem. Rodzaj jedzenia nie ma znaczenia.
- Tabletki połykać w całości.
- Nie należy rozgryzać, kruszyć ani dzielić tabletek ponieważ mają gorzki smak.

### **Jak długo przyjmować lek Exviera**

Lek Exviera stosuje się przez 12 tygodni lub przez 24 tygodnie. Lekarz poinformuje pacjenta o czasie trwania leczenia. Nie przerywać przyjmowania leku Exviera, jeśli nie zaleci tego lekarz. Jest bardzo ważne, aby pacjent zakończył pełny cykl leczenia. Zapewni to jak najlepszą możliwość likwidacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Exviera**

Jeśli pacjent przyjmie przypadkowo więcej niż zalecaną dawkę, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalnym oddziałem ratunkowym w celu uzyskania porady. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby móc łatwo opisać, co zostało przyjęte.

### **Pominięcie przyjęcia leku Exviera**

Ważne jest, aby nie pomijać żadnej dawki tego leku. Jeśli pacjent pominie dawkę i:

- do przyjęcia kolejnej dawki pozostaje **więcej niż 6 godzin** – należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę leku z jedzeniem,
- do przyjęcia kolejnej dawki pozostaje **mniej niż 6 godzin** – nie przyjmować pominiętej dawki leku i przyjąć kolejną dawkę z jedzeniem o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy o tym powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie.**

### **Działania niepożądane, gdy lek Exviera przyjmowany jest z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem:**

**Często:** występuje u do 1 na 10 pacjentów

- Świąd.

### **Działania niepożądane, gdy lek Exviera przyjmowany jest z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem i rybawiryną:**

**Bardzo często:** występuje u więcej niż 1 na 10 pacjentów

- Uczucie dużego zmęczenia
- Odczuwanie mdłości (nudności)
- Świąd
- Trudności ze snem (bezsenna)
- Uczucie osłabienia lub braku energii (astenia).

**Często:** występuje u do 1 na 10 pacjentów

- Niedokrwistość (mała liczba czerwonych krwinek).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania tego leku.

## 5. Jak przechowywać lek Exviera

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Exviera

- Każda tabletką zawiera 250 mg dazabuwiru (w postaci dazabuwiru sodowego jednowodnego).
- Pozostałe składniki to:  
rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)), laktoza jednowodna, kopowidon, kroscarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna (E551), magnezu stearynian (E470b);  
otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (E1203), tytanu dwutlenek (E171), makrogol 3350, talk (E553b), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172) i żelaza tlenek czarny (E172).

### Jak wygląda lek Exviera i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Exviera są beżowe, owalne, powlekane, o wymiarach 14,0 mm x 8,0 mm, oznakowane „AV2”. Tabletki leku Exviera są pakowane w blistry foliowe zawierające 2 tabletki. Każde pudełko tekturowe zawiera 56 tabletek (opakowanie zbiorcze zawierające 4 pudełka tekturowe po 14 tabletek).

### Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Wielka Brytania

### Wytwórca

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### Lietuva

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

### България

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 53038305

**Ελλάδα**

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

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 9 1 337-5200

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.