



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

UPUTSTVO ZA LEK

Exviera, film tableta, 250 mg

Pakovanje: ukupno 56 film tableta, blister, 28 x 2 film tablete

Proizvođač: **ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH&CO.KG**

Adresa: **Knollstrasse, Ludwigshafen, Nemačka**

Podnosilac zahteva: **PREDSTAVNIŠTVO ABBVIE BIOPHARMACEUTICALS GMBH
BEOGRAD-NOVI BEOGRAD**

Adresa: **Bulevar Mihajla Pupina 115E, Beograd**

Exviera, film tableta, 250 mg
dasabuvir

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Exviera i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Exviera
3. Kako se upotrebljava lek Exviera
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Exviera
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK Exviera I ČEMU JE NAMENJEN

Lek Exviera je antivirusni lek koji se daje odraslim osobama za lečenje hroničnog (dugotrajnog) hepatitisa C (infekcija koja zahvata jetru, a uzrokuje je virus hepatitisa C). Sadrži dasabuvir kao aktivnu supstancu.

Lek Exviera deluje tako što sprečava razmnožavanje virusa hepatitisa C i inficiranje novih ćelija čime se sa vremenom uklanja virus iz krvi.

Lek Exviera ne deluje ako se uzima samostalno. Uvek se uzima sa drugim antivirusnim lekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Neki pacijenti će možda primenjivati i antivirusni lek koji se zove 'ribavirin'. Lekar će Vam reći koje od tih lekova smete uzimati sa lekom Exviera.

Vrlo je važno da pročitate i Uputstvo za lek za druge antivirusne lekove koje uzimate sa lekom Exviera. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lekovima, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK EXVIERA

Lek Exviera ne smete koristiti:

- ako ste alergični na dasabuvir ili neku od pomoćnih supstanci ovog leka (naveden u odeljku 6.)
- ako osim hepatitisa C imate druge ozbiljne bolesti jetre
- ako uzimate neki od lekova navedenih u tabeli u nastavku. Naime, istovremena primena lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa tim lekovima može izazvati ozbiljne ili po život opasne efekte. Ti lekovi mogu uticati na način na koji lek Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir deluju, a lek Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir mogu uticati na način na koji ti drugi lekovi deluju.

Lekovi koje ne smete uzimati sa lekom Exviera :

Lek ili aktivna supstanca	Namena leka
karbamazepin, fenitoin, fenobarbital	za lečenje epilepsije
efavirenz, etravirin, nevirapin	za lečenje HIV infekcije
enzalutamid	za rak prostate
lekovi koji sadrže etinilestradiol, poput većine lekova za sprečavanje začeća i vaginalni kontracepcijski prstenovi.	sprečavanje začeća (kontracepcija)
gemfibrozil	za snižavanje nivoa holesterola i drugih masnoća u krvi
mitotan	za lečenje nekih zloćudnih tumora nadbubrežne žlezde
rifampicin	za lečenje bakterijskih infekcija
kantarion (<i>Hypericum perforatum</i>)	biljni lek za lečenje blage depresije. Ovaj lek se može nabaviti bez recepta.

Nemojte uzeti lek Exviera ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što uzmete lek Exviera.

Kada uzimate lek Exviera, posebno vodite računa:

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu pre nego što uzmete lek Exviera ako osim hepatitisa C imate druge bolesti jetre.

Recite svom lekaru ako imate sledeće simptome tokom uzimanja leka Exviera i ombitasvira/paritaprevira/ritonavira jer oni mogu biti znakovi pogoršanja bolesti jetre:

- osećate mučninu, povraćate ili imate gubitak apetita
- primećujete da su Vam koža ili očimi žuto obojeni
- mokraća Vam je tamnija nego inače.

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što uzmete lek Exviera.

Laboratorijska ispitivanja

Lekar će uraditi kontrolu krvne slike, tokom i nakon lečenja lekom Exviera kako bi:

- utvrdio koje lekove morate uzimati sa lekom Exviera i koliko dugo
- potvrdio da je lečenje bilo efikasno i da u Vašem telu nema više virusa hepatitisa C
- proverio imate li neželjena dejstva na lek Exviera ili druge antivirusne lekove koje Vam je lekar propisao uz lek Exviera (kao što su ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i ribavirin).

Deca i adolescenti

Lek Exviera se ne sme davati deci i adolescentima mlađima od 18 godina. Primena leka Exviera kod dece i adolescenata još nije ispitana.

Primena drugih lekova

Obavestite svog lekara ili farmaceuta ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lekove.

Postoje određeni lekovi koje **ne smete** uzimati sa lekom Exviera - pogledajte prethodnu tabelu 'Lekovi koje ne smete uzimati sa lekom Exviera'.

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu pre nego što uzmete lek Exviera ako uzimate bilo koji od lekova navedenih u sledećoj tabeli. Lekar će možda morati promeniti dozu tih lekova. Recite svom lekaru ili farmaceutu pre nego što uzmete lek Exviera ako uzimate hormonske kontraceptive. Videti odeljak o kontraceptivima u nastavku.

Pre nego što uzmete lek Exviera morate obavestiti svog lekara ako uzimate sledeće lekove

Lek ili aktivna supstanca	Namena leka
alprazolam	za lečenje uznemirenosti, paničnih napada i poremećaja spavanja
ciklosporin, takrolimus	za supresiju imunog sistema
dabigatran, varfarin	za razređivanje krvi

deferasiroks	pomaže u smanjenju nivoa gvožđa u krvi
digoksin, amlodipin	za lečenje srčanih tegoba ili visokog krvnog pritiska
furosemid	koristi se kod prekomernog nakupljanja tečnosti u telu
imatinib	za lečenje nekih vrsta raka krvi
levotiroksin	za lečenje poremećaja rada štitaste žlezde
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirin	za lečenje HIV infekcije
Omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	za lečenje čira na želucu i drugih želučanih tegoba
rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, pitavastatin	za snižavanje nivoa holesterola u krvi
s-metfenitoin	za epilepsiju
teriflunomid	za lečenje multiple skleroze
sulfasalazin	za lečenje upalne bolesti creva ili reumatoidnog artritisa

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što uzmete lek Exviera.

Primena leka Exviera u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Žene ne smeju zatrudneti ako se one ili njihovi partneri leče lekom Exviera u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom i ribavirinom. Naime, ribavirin može uzrokovati urođene mane ili smrt ploda.

- Ne započinite lečenje ako ste trudni.
- Nemojte zatrudneti tokom lečenja.
- Ako zatrudnite ili Vaša partnerka zatrudni tokom lečenja ili 6 meseci po njegovom završetku, odmah se javite svom lekaru.

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu za savet ako Vi ili Vaša partnerka planirate trudnoću, a uzimate lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa ribavirinom ili bez njega.

Pročitajte deo 'Trudnoća' u Uputstvu za lek za druge antivirusne lekove koje uzimate sa lekom Exviera (kao što su 'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir' i 'ribavirin'). Važno je da te informacije pročitaju i muškarci i žene.

Kontracepcija

- Ako uzimate lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa ribavirinom, Vi ili Vaša partnerka morate koristiti efikasne metode kontracepcije tokom lečenja i još 6 meseci po završetku lečenja. Razgovarajte sa svojim lekarom o najboljoj kontracepciji za Vas.
- Obratite se svom lekaru pre nego što počnete da uzimate lek Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ako uzimate kontraceptive koji sadrže etinilestradiol. Lekar će možda zatražiti da prekinete njihovu primenu ili da razmotrite prelazak na drugu vrstu leka za sprečavanje začeća tokom Vašeg lečenja.

Pročitajte deo 'Kontracepcija' u Uputstvu za lek za druge antivirusne lekove koje uzimate sa lekom Exviera (kao što su 'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir' i 'ribavirin'). Važno je da te informacije pročitate i muškarci i žene.

Dojenje

Ne smete dojiti tokom lečenja lekom Exviera. Nije poznato izlučuje li se aktivna komponenta leka Exviera (dasabuvir) u majčino mleko.

Uticaj leka Exviera na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Neki pacijenti koji su za lečenje infekcije virusom hepatitisa C uzimali lek Exviera u kombinaciji sa drugim antivirusnim lekovima osećali su se jako umorno tokom lečenja. Ako osećate umor, nemojte upravljati vozilom niti rukovati sa mašinama.

Važne informacije o nekim sastojcima leka Exviera

Lek Exviera sadrži laktozu. U slučaju intolerancije na pojedine šećere, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK EXVIERA

Uvek uzmite ovaj lek tačno onako kako Vam je rekao Vaš lekar. Proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom ako niste sigurni.

Exviera tablete ne deluju ako se uzimaju same. Uvek se uzimaju sa drugim antivirusnim lekovima kao što je ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Lekar će Vam možda dati i antivirusni lek koji se zove ribavirin.

Koliko leka uzeti

Preporučena doza je jedna tableta dva puta na dan. Uzmite jednu tabletu ujutro i jednu tabletu uveče.

Kako uzeti lek

- Tablete uzimajte sa hranom. Vrsta hrane nije bitna.
- Tablete progutajte cele.
- Nemojte ih žvakati, mrviti ni lomiti jer tada mogu imati gorak ukus.

Koliko dugo uzimati lek Exviera

Lek Exviera ćete uzimati tokom 12 ili 24 nedelje. Lekar će Vam reći koliko će dugo lečenje trajati. Nemojte prestati da uzimate lek Exviera, osim ako Vam to kaže lekar. Vrlo je važno da završite pun ciklus lečenja. Tada postoji najveća verovatnoća da će lekovi izlečiti infekciju virusom hepatitisa C.

Ako ste uzeli više leka Exviera nego što je trebalo

Ako slučajno uzmete veću dozu od preporučene, odmah se javite svom lekaru ili idite u najbližu bolnicu. Ponesite sa sobom pakovanje leka kako biste lako mogli opisati šta ste uzeli.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Exviera

Važno je da ne propustite da uzmete dozu ovoga leka. Ako propustite dozu, a preostalo je:

- **više od 6 sati** do sledeće doze - uzmite propuštenu dozu sa hranom što je pre moguće.
- **manje od 6 sati** do sledeće doze - nemojte uzeti propuštenu dozu, a sledeću dozu uzmite sa hranom prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi sa primenom ovog leka, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i svi lekovi, ovaj lek može uzrokovati neželjena dejstva iako se ona neće javiti kod svakoga.

Obratite se svom lekaru ili farmaceutu ako primetite bilo koje od sledećih neželjenih dejstava:

Neželjena dejstva koja se javljaju kada se lek Exviera uzima sa lekom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir :

Česta: mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek

- svrab

Neželjena dejstva koja se javljaju kada se lekovi Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uzimaju sa ribavirinom:

Vrlo česta: mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek

- izrazit umor
- mučnina
- svrab
- problemi sa spavanjem (nesanica)
- slabost ili nedostatak energije (astenija)

Česta: mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek

- anemija (nizak broj crvenih krvnih ćelija)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navđena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK X

Ovaj lek čuvajte van pogleda i domašaja dece.

Ovaj lek se ne sme upotrebiti nakon isteka roka upotrebe navedenog na kutiji.

Rok upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Nikada nemojte nikakve lekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako baciti lekove koje više ne koristite. Ove će mere pomoći u očuvanju životne sredine.

Rok upotrebe

2 godine

Čuvanje

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Exviera

- Jedna tableta sadrži 250 mg dasabuvira (u obliku natrijum monohidrata).
- Pomoćne supstance su:
 - Jezgra tablete: celuloza, mikrokristalna (E460(i)), laktoza, monohidrat, kopovidon, kroskarmeloza-natrijum, silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551), magnezijum-stearat(E470b).

Film omotač tablete: Opadry® II Beige (85F97497): (polivinilni-alkohol (E1203), titan-dioksid (E171), makrogol 3350, talk (E553b), gvožđe (III)- oksid, crveni (E172), gvožđe (III)- oksid, žuti (E172) i gvožđe (III)- oksid, crni (E172).

Kako izgleda lek Exviera i sadržaj pakovanja

Exviera tablete su obložene tablete, ovalnog oblika, bež boje sa utisnutim "AV2" na jednoj strani.

Exviera tablete zapakovane su u PVC/PE/PCTFE blister pakovanjima prekrivenim aluminijskom folijom. Svaka kutija sadrži 56 tableta (višestruko pakovanje koje sadrži 4 intermedijerna unutrašnja pakovanja sa po 14 tableta (7 blistera sa po 2 film tablete)) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO ABBVIE BIOPHARMACEUTICALS GMBH BEOGRAD-NOVI BEOGRAD

Bulevar Mihajla Pupina 115E, Beograd

Proizvođač:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH&CO.KG

Knollstrasse, Ludwigshafen, Nemačka

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jun, 2015

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini recepta.

Broj i datum dozvole:

515-01-04862-14-001 od 21.10.2015.

Sledeće informacije su namenjene isključivo zdravstvenim radnicima

Terapijske indikacije

Lek Exviera je indikovano u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje odraslih pacijenata sa hroničnim hepatitisom C (videti odeljke Doziranje i način primene, Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Za aktivnost protiv pojedinih genotipova virusa hepatitisa C (HCV) videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i 5.1 Sažetka karakteristika leka.

Doziranje i način primene

Lečenje lekom Exviera mora započeti i nadzirati lekar sa iskustvom u lečenju hroničnog hepatitisa C.

Doziranje

Preporučena doza dasabuvira je 250 mg (jedna tableta) dva puta na dan (ujutro i uveče).

Lek Exviera se ne sme uzimati kao monoterapija. Lek Exviera se mora uzimati u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje hepatitisa C (HCV) (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka). Pročitajte Sažetak karakteristika leka za lekove koji se primenjuju u kombinaciji sa lekom Exviera.

Preporučeni lek(ovi) za istovremenu primenu sa lekom Exviera kao i trajanje kombinovanog lečenja navedeni su u Tabeli 1.

Tabela 1. Preporučeni lek(ovi) za istovremenu primenu sa lekom Exviera kao trajanje lečenja prema grupama pacijenata

Populacija pacijenata	Lečenje*	Trajanje lečenja
Pacijenti sa genotipom 1b, bez ciroze	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 nedelja
Pacijenti sa genotipom 1b, sa kompenzovanom cirozom	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin	12 nedelja
Pacijenti sa genotipom 1a, bez ciroze	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 nedelja
Pacijenti sa genotipom 1a, sa kompenziranom cirozom	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 nedelje (videti odeljak 5.1. Sažetka karakteristika leka)

*Napomena: Za pacijente sa infekcijom genotipom 1 nepoznatog podtipa ili mešovitom infekcijom genotipom 1 preporučuje se slediti uputstva navedene za lečenje pacijenata sa infekcijom genotipom 1a.

Propuštene doze

Ukoliko pacijent propusti da primeni dozu leka Exviera, propisana doza može da se uzme unutar narednih 6 sati. Ako je prošlo više od 6 sati od uobičajenog vremena uzimanja doze leka Exviera, propuštena doza se NE sme uzeti, nego pacijent treba da nastavi sa sledećom dozom po propisanom rasporedu. Pacijente treba upozoriti da ne uzimaju dvostruku dozu.

Posebne populacije

Koinfekcija HIV-om tipa 1

Sledite preporuke za doziranje iz Tabele 1. Za preporuke o doziranju antivirusnih lekova za HIV videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija. Za dodatne informacije videti odeljke Neželjena dejstva i 5.1 Sažetka karakteristika leka.

Pacijenti sa presađenom jetrom

Kod pacijenata sa presađenom jetrom preporučuje se primena lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom tokom 24 nedelje. Na početku lečenja može biti adekvatna primena manje doze ribavarina. U ispitivanju sprovedenom na ispitanicima nakon presađivanja, doza ribavirina određivala se pojedinačno, a većina ispitanika primala je 600 mg/dan do 800 mg/dan (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka). Za preporuke o doziranju sa inhibitorima kalcineurina videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu leka Exviera kod starijih pacijenata (videti deo 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu leka Exviera kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem bubrega (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu leka Exviera kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum A). Nisu ustanovljeni bezbednost i efikasnost dasabuvira kod pacijenata sa infekcijom HCV-om i umerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum B); međutim, na osnovu farmakokinetičkih ispitivanja ne očekuje se da će biti potrebno prilagođavanje doze. Lek Exviera se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum C) (videti deo 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Pedijatrijska populacija

Nije ustanovljena bezbednost niti efikasnost dasabuvira kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nema

podataka o primeni kod dece.

Način primene

Film tablete namenjene su za oralnu primenu. Pacijente treba savetovati da tablete progutaju cele (tj. pacijent ne sme da žvaće, lomi niti rastvara tabletu). Kako bi se maksimalno poboljšala resorpcija, lek Exviera, treba uzimati sa hranom, nezavisno od procenta masti i kalorijske vrednosti obroka (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku bilo koju pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Primena lekova koji sadrže etinilestradiol, poput onih koji se najčešće koriste u kombinovanoj peroralnoj kontracepciji ili kontracepcijskim vaginalnim prstenovima (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Pri istovremenoj primeni leka Exviera sa lekovima koji su snažni ili umereni induktori enzima očekuje se snižavanje koncentracije dasabuvira u plazmi pa time i smanjenje njegovog terapijskog efekta (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Primeri kontraindikovanih induktora navode se u nastavku.

Induktori enzima:

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

Lekovi koji su snažni inhibitori CYP2C8 mogu povećati koncentracije dasabuvira u plazmi pa se ne smeju primenjivati istovremeno sa lekom Exviera (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Primeri kontraindikovanih inhibitora CYP2C8 navode se u nastavku.

CYP2C8 inhibitor:

- gemfibrozil

Lek Exviera se primenjuje zajedno sa ombitasvirom/ paritaprevirom /ritonavinom. Za kontraindikacije ombitasvira/ paritaprevira /ritonavira vidite njihov Sažetak karakteristika leka.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšte

Lek Exviera se ne preporučuje za primenu u monoterapiji već se mora primenjivati u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje infekcije virusom hepatitisa C (videti odeljak Doziranje i način primene i 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Specifičnosti lečenja u zavisnosti od genotipa

Za preporučene režime lečenja prema različitim genotipovima virusa HCV videti odeljak Doziranje i način primene. Za dodatne informacije o virusološkom odgovoru i kliničkom pristupu zavisno od genotipa videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka.

Efikasnost dasabuvira utvrđena je samo kod pacijenata koji imaju infekciju virusom hepatitisa C genotipa 1, a ne i kod drugih genotipova virusa HCV. Lek Exviera se ne primenjuje za lečenje pacijenata koji imaju infekciju virusom HCV bilo kog drugog genotipa osim genotipa 1.

Istovremena primena sa drugim antivirusicima koji deluju direktno na HCV

Utvrđena je bezbednost i efikasnost primene leka Exviera u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom, sa ili bez ribavirina. Istovremena primena leka Exviera sa drugim antivirusicima nije ispitivana pa se stoga ne može preporučiti.

Ponovljeno lečenje

Efikasnost dasabuvira nije ustanovljena kod pacijenata koji su već ranije lečeni dasabuvirom ili lekovima za koje se očekuje da su unakrsno rezistentni (engl. „cross-resistance“).

Trudnoća i istovremena primena sa ribavirinom

Kada se dasabuvir primenjuje u kombinaciji sa ribavirinom, pacijantkinje u reproduktivnom periodu i njihovi partneri moraju koristiti efikasan oblik kontracepcije tokom lečenja i naknadno tokom 6 meseci nakon završetka lečenja kako se preporučuje u Sažetku karakteristika leka za ribavirin. Za sve dodatne informacije videti Sažetak karakteristika leka za ribavirin.

Povišeni nivoi parametra ALT

Tokom kliničkih ispitivanja sa dasabuvirom u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom, sa ribavirinom ili bez njega, prolazno povišenje nivoa ALT-a više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) primećeno je kod oko 1% ispitanika (kod 35 od ukupno 3.039 ispitanika). Povišenje nivoa ALT-a bila su asimptomatska i uglavnom su se javljala tokom prve četiri nedelje lečenja, bez istovremenih povišenja nivoa bilirubina, a normalizovala bi se u roku od oko dve nedelje nakon povišenja pri nepromenjenoj dozi dasabuvira u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom, sa ribavirinom ili bez njega.

Povišeni nivoi ALT-a češće su primećeni u podgrupi ispitanica koje su primale lekove koji sadrže etinilestradiol, poput onih sadržanih u kombinovanim oralnim kontraceptivima ili kontracepcijskim vaginalnim prstenovima (kod 6 od ukupno 25 ispitanica) (videti deo Kontraindikacije). Međutim, stopa povišenog nivoa ALT-a kod

ispitanica koje su koristile lekove koji sadrže druge oblike estrogena, koji se uobičajeno nalaze u lekovima za hormonsku supstitucionu terapiju (npr. peroralni i topikalni preparati sa estradiolom i konjugovanim estrogenima), bila je ista kao stopa povišenja nivoa ALT-a primećena kod ispitanica koje nisu koristile lekove koji sadrže estrogen (oko 1% ispitanica u svakoj grupi).

Pacijentkinje koje uzimaju lekove koji sadrže etinilestradiol (kao većina kombinovanih oralnih kontraceptiva ili kontracepcijski vaginalni prstenovi) moraju preći na alternativne kontraceptivne metode (npr. samo progestinska terapija ili ne-hormonalne metode kontracepcije) pre početka lečenja lekom Exviera u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom (videti deo Kontraindikacije i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Iako su povišeni nivoi ALT-a povezani sa primenom dasabuvira u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom asimptomatski, pacijente bi trebalo upozoriti da obrate pažnju na uočavanje ranih simptoma upale jetre kao što su umor, slabost, gubitak apetita, mučnina i povraćanje, kao i na kasnije simptome poput žutice i promene boje fecesa, i da se u slučaju pojave navedenih simptoma bez odgađanja jave lekaru. Rutinsko praćenje enzima jetre nije potrebno. Prevrmeni prekid lečenja može razviti rezistenciju na lek, ali uticaj na buduće lečenje nije poznat.

Primena sa statinima

Rosuvastatin

Očekuje se da primena dasabuvira u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom povećava izloženost rosuvastatinu više nego trostruko. Ukoliko je istovremeno lečenje rosuvastatinom neophodno, maksimalna dnevna doza rosuvastatina sme biti 5 mg (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija, Tabela 2).

Pitavastatin i fluvastatin

Interakcija sa pitavastatinom i fluvastatinom nije ispitana. Teoretski, dasabuvir sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom bi mogao povećati izloženost pitavastatinu i fluvastatinu. Preporučuje se privremen prekid sa primene pitavastatina/fluvastatina tokom lečenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom. Ukoliko je lečenje statinima neophodno tokom perioda lečenja, moguće je smanjenje doze pravastatina/rosuvastatina (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija, Tabela 2).

Lečenje pacijenata sa istovremenom infekcijom HIV-om

Lek Exviera se preporučuje u kombinaciji sa paritaprevirom/ombitasvirom/ritonavinom, a ritonavir se može izabrati kod rezistencije na inhibitore proteaze (PI) kod pacijenata sa koinfekcijom HIV-om ako istovremeno ne uzimaju antiretrovirusne lekove. Pacijenti sa koinfekcijom HIV-om bez primene supresivnog antiretrovirusnog lečenja ne smeju se lečiti dasabuvirom. Interakcije lekova moraju se pažljivo razmotriti kod pacijenata koji imaju istovremenu infekciju HIV-om (za detalje videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija, Tabela 2).

Atazanavir se sme koristiti u kombinaciji sa dasabuvirom sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom ukoliko se primenjuje istovremeno. Potrebno je uzeti u obzir da se atazanavir mora primenjivati bez ritonavira jer se doza od 100 mg ritonavira unosi dnevno kao deo kombinovanog lečenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom u

fiksni dozama. Ova kombinacija predstavlja povećani rizik od hiperbilirubinemije (uključujući okularni ikterus), posebno kada je ribivarin sastavni deo terapijskog režima kod lečenja infekcije hepatitisom C.

Darunavir, u dozi od 800 mg jedanput dnevno, ukoliko se primenjuje istovremeno sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom, sme se koristiti ukoliko kod pacijenata nema izražene rezistentnosti na inhibitor proteinaze (PI) (smanjena izloženost darunaviru). Potrebno je uzeti u obzir da se darunavir mora primenjivati bez ritonavira jer se doza od 100 mg ritonavira unosi dnevno kao deo kombinovanog lečenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom u fiksnim dozama.

Za korišćenje inhibitora proteaze koji se primenjuju u lečenju infekcije HIV-om, osim atazanavira i darunavira pogledajte Sažetak karakteristika leka za ombitasvir /paritaprevir /ritonavir.

Izloženost raltegraviru je značajno porasla (dva puta). Kombinacija se nije povezala ni sa kojim posebnim sigurnosnim pitanjima u ograničenoj grupi ispitanika koji su se lečili od 12 do 24 nedelja.

Izloženost rilpivirinu značajno je porasla (3 puta) kada se rilpivirin primenio u kombinaciji sa dasabuvirom sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom, uz posledično moguće produženje QT-intervalu. Dodavanje inhibitora proteaze HIV-a (atazanavir, darunavir) u ovoj kombinaciji lekova se ne preporučuje jer se izloženost rilpivirinu može još povećati. Rilpivirin se mora primenjivati sa oprezom, uz redovno praćenje EKG-a.

Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) osim rilpivirina, (efavirenz, etravirin i nevirapin) su kontraindikovani (videti odeljak Kontraindikacije)

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kod pacijenata sa blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum A). Nisu ustanovljene bezbednost i efikasnost dasabuvira kod pacijenata sa infekcijom HCV-om i umerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum B); međutim, na osnovu farmakokinetičkih ispitivanja ne očekuje se da će biti potrebno prilagođavanje doze.

Lek Exviera se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum C) (videti odeljke Doziranje i način primene i 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Istovremena infekcija HCV-om i HBV-om (virusom hepatitisa B)

Nisu ustanovljene efikasnost i bezbednost dasabuvira kod pacijenata koji su istovremeno zaraženi HCV-om i HBV-om.

Pedijatrijska populacija

Nisu ustanovljene efikasnost i bezbednost dasabuvira kod dece mlađe od 18 godina. Nema podataka o primeni kod dece.

Laktoza

Lek Exviera sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim problemima nepodnošenja galaktoze,

nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne smeju uzimati ovaj lek.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dasabuvir se uvek mora uzimati zajedno sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom. Kombinovanom primenom, ove supstance međusobno deluju jedne na druge (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka) Stoga se interakcija supstanci mora posmatrati kao kombinacija.

Farmakodinamske interakcija

Istovremena primena sa induktorima enzima može povećati rizik od neželjenih dejstava i povisiti nivo ALT-a (videti Tabelu 2.).

Istovremena primena sa etinilestradiolom može povećati rizik od povišenog nivoa ALT-a (videti odeljke Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Kontraindikovani induktori enzima navedeni su u odeljku Kontraindikacije.

Farmakokinetička interakcija

Mogući uticaj leka Exviera na farmakokinetiku drugih lekova

U *in vivo* ispitivanjima interakcije lekova procenjuvan je neto efekat kombinovane terapije, uključujući ritonavir. U nastavku ovog dela opisuju se specifični transporteri i metabolišući enzimi na koje deluje dasabuvir kada se primenjuje sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom. U Tabeli 2 navode se smernice o mogućim interakcijama lekova i preporuke za doziranje leka Exviera u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom.

Lekovi koji se metabolišu posredstvom CYP3A4

Za detalje pročitajte Sažetak karakteristika leka za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (takode videti Tabelu 2).

Lekovi koji se prenose putem OATP grupe

Videti Sažetak karakteristika leka za ombitasvir/paritaprevir/ritonavir za detalje o supstratima OATP1B1, OATP1B3 kao i OATP2B1 (takode videti Tabelu 2).

Lekovi koji se prenose putem BCRP-a

Dasabuvir je inhibitor BCRP-a *in vivo*. Istovremena primena dasabuvira sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom zajedno sa lekovima koji su supstrati za BCRP može povećati koncentraciju lekova koji su supstrati prenosnika u plazmi što može zahtevati prilagođavanje doze/kliničko praćenje. Ti lekovi uključuju sulfasalazin, imatinib i neke statine (videti Tabelu 2). Takode videti Tabelu 2 za određene preporuke za rosuvastatin koji je ocenjen u studiji interakcija.

Lekovi koji se prenose putem P-gp-a u crevima

Iako je dasabuvir *in vitro* inhibitor P-gp-a, nije primećena značajna promena izloženosti digoksinu, supstratu za P-gp, kada se primenjuje istovremeno sa lekom Exviera u kombinaciji s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom. Ne može se isključiti da dasabuvir povećava sistemsku izloženost

dabigatran eteksilatu zbog inhibicije P-gp-a u crevima.

Lekovi koji se metabolišu glukoronidacijom

Dasabuvir je inhibitor UGT1A1 *in vivo*. Istovremena primena dasabuvira sa lekovima koji se prvenstveno metabolišu posredstvom UGT1A1 povećava koncentraciju tih lekova u plazmi. Preporučuje se rutinski klinički nadzor za lekove uskog terapijskog indeksa (npr. levotiroksin). Videti takođe Tabelu 2 za određene preporuke za raltegravir i buprenorfin koji su ocenjeni u studijama interakcija. Nađeno je da dasabuvir inhibira UGT1A4, 1A6 i intestinalni UGT2B7 *in vitro* pri *in vivo* značajnim koncentracijama.

Lekovi koji se metabolišu posredstvom CYP2C19

Istovremena primena dasabuvira sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom može smanjiti izloženost lekovima koji se metabolišu posredstvom CYP2C19 (npr. lansoprazol, esomeprazol, s-mefentoin) zbog čega može biti potrebno prilagođavanje doze/klinički nadzor. Supstrati za CYP2C19 koji su ispitivani u studijama interakcije lekova uključuju omeprazol i escitalopram (Tabela 2).

Lekovi koji se metabolišu posredstvom CYP2C9

Dasabuvir u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom nije uticao na izloženost varfarinu, supstratu za CYP2C9. Za ostale supstrate za CYP2C9 (NSAIL (npr. ibuprofen), antidijabetici (npr. glimepirid, glipizid)) se ne očekuje da će biti potrebno prilagođavanje doze.

Lekovi koji se metabolišu posredstvom CYP2D6 ili CYP1A2

Istovremena primena dasabuvira sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom nije imala efekta na izloženost duloksetinu, supstratu za CYP2D6/CYP1A2. Za ostale supstrate za CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, teofiline i kafein) kao i za supstrate za CYP2D6 (npr. desipramin, metoprolol i dekstrometorfan) se ne očekuje da će biti potrebno prilagođavanja doze.

Lekovi koji se izlučuju putem prenosnih proteina u bubrezima

Dasabuvir ne inhibira organski anjonski prenosnik (OAT1) *in vivo* što je pokazao izostanak interakcije sa tenofovirom (supstrat za OAT1). Ispitivanja *in vitro* pokazala su da dasabuvir nije inhibitor organskih katjonskih prenosnika (OCT2), organskih anjonskih prenosnika (OAT3) ili proteina za istiskivanje višestrukih lekova i toksina (MATE1 i MATE2K) pri klinički značajnim koncentracijama.

Ne očekuje se da će dasabuvir imati efekat na lekove koji se prvenstveno izlučuju putem bubrega ovim prenosiocima (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Mogući uticaj drugih lekova na farmakokinetika svojstva dasabuvira

Lekovi koji inhibiraju CYP2C8

Istovremena primena dasabuvira i lekova koji inhibiraju CYP2C8 (npr. teriflunomid, deferasiroks) može povećati koncentracije dasabuvira u plazmi. Snažni inhibitori CYP2C8 su kontraindikovani sa dasabuvirom (videti odeljak Kontraindikacije i Tabelu 2).

Induktori enzima

Očekuje se da će istovremena primena dasabuvira sa lekovima koji su umereni ili jaki induktori enzima smanjiti plazmatske koncentracije dasabuvira i tako oslabiti njegov terapijski efekat. Kontraindikovani induktori enzima navedeni su u odeljku Kontraindikacije i Tabeli 2.

Dasabuvir je *in vitro* supstrat za P-gp i BCRP dok je njegov glavni metabolit M1 supstrat za OCT1. Ne očekuje se da će inhibicija P-gp-a i BCRP-a, uzrokovati klinički značajna povećanja izloženosti desabuviru (Tabela 2).

Metabolit desabuvira M1 kvantitativno je određivan u studijama interakcija između lekova. Promene u izloženosti metabolitima su uglavnom bile u skladu sa uočenom izloženošću desabuviru, osim u ispitivanjima gemfibrozila, koji je inhibitor CYP2C8, pri čemu se izloženost metabolitima smanjila i do 95%, dok je kod karmazepina kao induktora CYP3A zabeleženo smanjenje izloženosti metabolitima do 39%.

Ispitivanja interakcija između lekova

Preporuke za istovremenu primenu leka Exviera sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom sa nizom drugih lekova se nalaze u Tabeli 2.

Ako pacijent već uzima lek(ove) ili tokom lečenja lekovima Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir počne da uzima neki drugi lek za koji se očekuje moguća interakcija, potrebno je razmotriti prilagođavanje doze istovremeno primenjenih lekova ili odgovarajući klinički nadzor (Tabela 2).

Ako se zbog lečenja lekovima Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir prilagode doze istovremeno primenjenih lekova, te se doze moraju ponovno prilagoditi nakon što lečenje lekovima Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir završi.

U Tabeli 2 navodi se efekat odnosa srednjih vrednosti dobijenih metodom najmanjih kvadrata (90% interval pouzdanosti) na koncentraciju dasabuvira i ombitasvira/paritaprevira/ritonavira i istovremeno primenjenih lekova.

Smer strelice označava smer promene izloženosti (C_{max} i AUC) u paritapreviru, ombitasviru, dasabuviru i istovremeno primenjenom leku (\uparrow = povećanje za više od 20%, \downarrow = smanjenje za više od 20%, \leftrightarrow = nema promene ili je promena manja od 20%).

Ovo nije isključivi popis. Lek Exviera se primenjuje sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom. Za interakcije ombitasvira/ paritaprevira /ritonavira videti Sažetak karakteristika leka.

Tabela 2. Interakcije između leka Exviera u kombinaciji sa lekom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i drugih lekova

Lek/mogući mehanizam interakcije	istovremena primena sa	efekat	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinički komentari
AMINOSALICILATI						
Sulfasalazin Mehanizam: BCRP inhibicija paritaprevirom, ritonavinom i dasabuvirom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: \uparrow sulfasalazin				Sulfasalazin se mora primenjivati sa oprezom istovremeno sa lekom Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir
ANTIARITMICI						

Digoksin 0,5 mg pojedinačna doza Mehanizam: Inhibicija P-gp- a koju uzrokuju dasabuvir, paritaprevir i ritonavir	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↔ digoksin	1,15 (1,04- 1,27)	1,16 (1,09- 1,23)	1,01 (0,97- 1,05)	Iako nije potrebno prilagodavati dozu digoksina, preporučuje se odgovarajući nadzor nivoa digoksina u serumu.
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92- 1,07)	0,97 (0,91- 1,02)	0,99 (0,92- 1,07)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97- 1,10)	1,00 (0,98- 1,03)	0,99 (0,96- 1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80- 1,06)	0,94 (0,81- 1,08)	0,92 (0,82- 1,02)	
ANTITUMORSKI LEKOVI						
Enzalutamid Mitotan Mehanizam: CYP3A4 indukcija enzalutamidom ili mitotanom.	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).	
Imatinib Mehanizam: BCRP inhibicija paritaprevirom, ritonavirirom i dasabuvirom.	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ imatinib			Preporučuje se kliničko praćenje i smanjenje doze imatiniba.	
ANTIKOAGULANSI						
Varfarin 5 mg pojedinačna doza	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↔ R-varfarin	1,05 (0,95- 1,17)	0,88 (0,81- 0,95)	0,94 (0,84- 1,05)	Iako nije potrebno prilagodavati dozu varfarina, preporučuje se odgovarajući nadzor internacionalnog normalizovanog odnosa (INRa).
		↔ S-varfarin	0,96 (0,85- 1,08)	0,88 (0,81- 0,96)	0,95 (0,88- 1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89- 1,06)	0,98 (0,91- 1,06)	1,03 (0,94- 1,13)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89- 1,00)	0,96 (0,93- 1,00)	0,98 (0,95- 1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82- 1,18)	1,07 (0,89- 1,27)	0,96 (0,85- 1,09)	

Dabigatran eteksilat Mehanizam: Intestinalna P-gp inhibicija paritaprevirom i ritonavirirom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ dabigatran eteksilat	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir može povećati koncentracije dabigatran eteksilata u plazmi. Primenjivati sa oprezom.			
ANTIKONVULZIVI						
karbamazepin 200 mg jedanput na dan pa potom 200 mg dvaput na dan Mehanizam: Indukcija CYP3A4 karbamazepinom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ karbamazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).
		↓ karbamazepin 10, 11-epoksid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	NP	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NP	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NP	
Fenobarbital Mehanizam: Indukcija CYP3A4 fenobarbitalom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir	Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).			
Fenitoin Mehanizam: Indukcija CYP3A4 fenitoinom	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir	Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).			
S-mefenitoin Mehanizam: Indukcija CYP2C19 ritonavirirom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ S-mefenitoin	Može biti potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze S-mefenitoina.			
ANTIDEPRESIVI						

Escitalopram 10 mg pojedinačna doza	Exviera + ombitasvir/p aritamprevir/rit onavir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NP	Nije potrebno prilagodavati dozu escitaloprama.
		↑ S-desmetil-escitalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NP	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↑ paritamprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloksetin 60 mg pojedinačna doza	Exviera + ombitasvir/p aritamprevir/rit onavir	↓ duloksetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NP	Nije potrebno prilagodavati dozu duloksetina.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Nije potrebno prilagodavati dozu za lekove Exviera + ombitasvir/paritamprevir/ritonavir.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritamprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
ANTIFUNGICIDI						
Ketokonazol 400 mg jednaput na dan Mehanizam: Ketokonazol i paritamprevir/ritonavir/ombitasvir inhibiraju CYP3A4/P-gp.	Exviera + ombitasvir/pa ritamprevir/ritona vir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NP	Istovremena primena je kontraindikovana (videti Sažetak karakteristika leka ombitasvir/paritamprevir/ritonavir)
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NP	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NP	
		↑ paritamprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NP	
HIPOLIPEMICI						
Gemfibrozil 600 mg dvaput na dan	Exviera + ombitasvir/pa ritamprevir/ritona	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NP	Istovremena primena je kontraindikovana (videti

Mehanizam: Povećanje izloženosti dasabuviru posledica inhibicije CYP2C8 gemfibrozilom. Povećanje izloženosti paritapreviru moglo bi biti posledica inhibicije OATP-a gemfibrozilom.	vir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94- 1,57)	1,38 (1,18- 1,61)	NP	odeljak Kontraindikacije).
ANTIMIKOBakterICI						
Rifampicin Mehanizam: CYP3A4/CYP2C8 indukcija rifampicinom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).	
BLOKATORI KALCIJUMSKIH KANALA						
Amlodipin 5 mg pojedinačna doza Mehanizam: Inhibicija CYP3A4 ritonavinom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ amlodipin	1,26 (1,11- 1,44)	2,57 (2,31- 2,86)	NP	Smanjenje doze amlodipina za 50% i klinički nadzor pacijenata.
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97- 1,14)	1,01 (0,96- 1,06)	0,95 (0,89- 1,01)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95- 1,06)	1,00 (0,97- 1,04)	1,00 (0,97- 1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64- 0,94)	0,78 (0,68- 0,88)	0,88 (0,80- 0,95)	
KONTRACEPTIVI						
etinilestradiol/norgestimat 0,035/0,25 mg	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ etinilestradiol	1,16 (0,90- 1,50)	1,06 (0,96- 1,17)	1,12 (0,94- 1,33)	Primena oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol je kontraindikovana
		Metaboliti norgestimata:				

jedanput na dan Mehanizam: mogao bi biti posledica inhibicije UGT-a koju uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.		↑ norgestrel	2,26 (1,91- 2,67)	2,54 (2,09- 3,09)	2,93 (2,39- 3,57)	(videti odeljak Kontraindikacije)
		↑ norelgestro- min	2,01 (1,77- 2,29)	2,60 (2,30- 2,95)	3,11 (2,51- 3,85)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22- 1,18)	0,48 (0,23- 1,02)	0,53 (0,30- 0,95)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81- 1,35)	0,97 (0,81- 1,15)	1,00 (0,88- 1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40- 1,21)	0,66 (0,42- 1,04)	0,87 (0,67- 1,14)	
noretindron (pilula koja sadrži samo progesterin) 0,35 mg jedanput na dan	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↔ noretindron	0,83 (0,69- 1,01)	0,91 (0,76- 1,09)	0,85 (0,64- 1,13)	Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju noretindrona ili leka Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90- 1,14)	0,96 (0,85- 1,09)	0,95 (0,80- 1,13)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93- 1,08)	0,99 (0,94- 1,04)	0,97 (0,90- 1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95- 1,62)	1,23 (0,96- 1,57)	1,43 (1,13- 1,80)	
DIURETICI						
Furosemid 20 mg pojedinačna doza Mehanizam: mogao bi biti posledica inhibicije UGT1A1 koju uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↑ furosemid	1,42 (1,17- 1,72)	1,08 (1,00- 1,17)	NP	Nadzor pacijenata radi utvrđivanja kliničkog odgovora; može biti potrebno smanjenje doze furosemida do 50%. Nije potrebno prilagođavati dozu za lekove Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96- 1,31)	1,09 (0,96- 1,23)	1,06 (0,98- 1,14)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03- 1,26)	1,07 (1,01- 1,12)	1,12 (1,08- 1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63- 1,36)	0,92 (0,70- 1,21)	1,26 (1,16- 1,38)	
BILJNI LEKOVI						
kantarion (<i>hypericum perforatum</i>)	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir			Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak	

Mehanizam: CYP3A4 indukcija kantaronom	vir	↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Kontraindikacije).
ANTIVIROTICI ZA LEČENJE HIV-a: INHIBITORI PROTEAZE						
Za opšta uputstva o lečenju pacijenata sa istovremenom infekcijom HIV-om, uključujući informacije o različitim kombinacijama lečenja, videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka (Lečenje pacijenata sa istovremenom infekcijom HIV-om) i Sažetak karakteristika leka ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.						
Atazanavir 300 mg jedanput na dan (primenjen istovremeno)	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84- 0,99)	1,01 (0,93- 1,10)	0,90 (0,81- 1,01)	Preporučena doza atazanavira je 300 mg bez primene ritonavira u kombinaciji s lekovima Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Atazanavir se mora primenjivati istovremeno sa lekom Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Doza ritonavira u ombitasvir/paritaprevir/ritonavir će delovati kao farmakokinetički pojačivač atazanaviru. Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Kombinacija atazanavir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir povećava nivo bilirubina, pogotovo u slučaju kada se ribavirin koristi za lečenje hepatitisa C, videti delove Posebna upozorenja i mere
Mehanizam: Povećanje nivoa izloženosti paritapreviru moglo bi biti posledica inhibicije OATP-a koju uzrokuje atazanavir.	vir	↔ dasabuvir	0,83 (0,71- 0,96)	0,82 (0,71- 0,94)	0,79 (0,66- 0,94)	
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70- 0,85)	0,83 (0,74- 0,94)	0,89 (0,78- 1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06- 1,99)	1,94 (1,34- 2,81)	3,26 (2,06- 5,16)	

Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg jedanput na dan (primenjen uveče) Mehanizam: Povećanje izloženosti paritapreviru moglo bi biti posledica inhibicije OATP1B1/B3 i CYP3A koju uzrokuje atazanavir i inhibicija CYP3A koju uzrokuje dodatna doza ritonavira.	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↔ atazanavir	1,02 (0,92- 1,13)	1,19 (1,11- 1,28)	1,68 (1,44- 1,95)	opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva.
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73- 0,91)	0,81 (0,71- 0,92)	0,80 (0,65- 0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72- 0,96)	0,90 (0,78- 1,02)	1,00 (0,89- 1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61- 2,98)	3,16 (2,40- 4,17)	11,95 (8,94- 15,98)	
Darunavir 800 mg jedanput na dan (primenjen istovremeno) Mehanizam: nepoznat	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↓ darunavir	0,92 (0,87- 0,98)	0,76 (0,71- 0,82)	0,52 (0,47- 0,58)	Preporučena doza darunavira je 800 mg jedanput na dan bez ritonavira kada se primenjuje istovremeno u kombinaciji s ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + dasabuvir
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88- 1,37)	0,94 (0,78- 1,14)	0,90 (0,76- 1,06)	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77- 0,95)	0,86 (0,79- 0,94)	0,87 (0,82- 0,92)	

		↑ paritaprevir	1,54 (1,14- 2,09)	1,29 (1,04- 1,61)	1,30 (1,09- 1,54)	(doza ritonavira u kombinaciji ombitasvir/paritaprevir /ritonavir će delovati kao farmakokinetički pojačivač darunaviru). Ovaj režim može se primenjivati u odsustvu obimne rezistencije na PI (tj. nedostatak RAM-a povezanog s darunavirom), takođe videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka. Istovremena primena darunavira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavir i dasabuvirom se ne preporučuje kod pacijenata sa obimnom rezistencijom na PI. Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvaput na dan Mehanizam: nepoznat	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79- 0,96)	0,80 (0,74- 0,86)	0,57 (0,48- 0,67)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67- 1,05)	0,73 (0,62- 0,86)	0,54 (0,49- 0,61)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65- 0,88)	0,73 (0,66- 0,80)	0,73 (0,64- 0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43- 1,12)	0,59 (0,44- 0,79)	0,83 (0,69- 1,01)	
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70- 0,90)	1,34 (1,25- 1,43)	0,54 (0,48- 0,62)	

jedanput na dan (uveče)	vir	↓ dasabuvir	0,75 (0,64- 0,88)	0,72 (0,64- 0,82)	0,65 (0,58- 0,72)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82- 0,93)	0,87 (0,81- 0,93)	0,87 (0,80- 0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50- 0,99)	0,81 (0,60- 1,09)	1,59 (1,23- 2,05)	
Lopinavir / ritonavir 400/100 mg dvaput na dan ¹	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↔ lopinavir	0,87 (0,76- 0,99)	0,94 (0,81- 1,10)	1,15 (0,93- 1,42)	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvaput na dan ili 800/200 mg jednaput na dan je kontraindikovano u kombinaciji sa dasabuvinom i ombitasvirom/paritapr evinom/ritonavinom zbog povišenja izloženosti paritapreviru (videti Sažetak karakteristika leka ombitasvir/paritaprevir /ritonavir).
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75- 1,31)	0,93 (0,75- 1,15)	0,68 (0,57- 0,80)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01- 1,28)	1,17 (1,07- 1,28)	1,24 (1,14- 1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30- 3,20)	2,17 (1,63- 2,89)	2,36 (1,00- 5,55)	
ANTIVIROTICI ZA LEČENJE HIV-a: NENUKLEOZIDNI INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE						
Rilpivirin ² 25 mg jedanput na dan primenjen ujutro sa hranom	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08- 3,12)	3,25 (2,80- 3,77)	3,62 (3,12- 4,21)	Istovremena primena lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir /ritonavir sa rilpivirinom jedanput na dan može se razmotriti jedino kod pacijenata bez poznatog produženja
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02- 1,37)	1,17 (0,99- 1,38)	1,10 (0,89- 1,37)	
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02- 1,20)	1,09 (1,04- 1,14)	1,05 (1,01- 1,08)	

CYP3A uzrokovana ritonavirirom.		↑ paritaprevir	1,30 (0,94- 1,81)	1,23 (0,93- 1,64)	0,95 (0,84- 1,07)	QT intervala i produženja QT intervala zbog istovremeno primenjenih lekova. Ukoliko se primenjuje kombinacija, mora se ponavljano sprovoditi EKG monitoring, videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka. Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
Efavirenz/ emtricitabine/te nofovir disoprosil fumarat 600/300/200 mg jednaput na dan Mehanizam: moguće je da efavirenz indukuje enzime.	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	Istovremena primena režima zasnovana na efavirenz (induktoru enzima) sa kombinacijom paritaprevir/ritonavir + dasabuvir dovela je do povišenja nivoa ALT-a, što je uzrokovalo rano povlačenje iz ispitivanja.				Istovremena primena sa režimima utemeljenima na efavirenz je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikaci je).
Nevirapin etravirin	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak Kontraindikacije).
ANTIVIROTICI ZA LEČENJE HIV-a: INHIBITOR PRENOSA LANCA INTEGRAZE						
Raltegravir 400 mg dvaput	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona	↑ raltegravir	2,33 (1,66- 3,27)	2,34 (1,70- 3,24)	2,00 (1,17- 3,42)	Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju

na dan	vir	Tokom istovremene primene nisu primećene klinički značajne promene izloženosti dasabuviru, paritapreviru ni ombitasviru (na osnovu poređenja sa podacima iz prethodnih ispitivanja).				raltegravir ili Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
Mehanizam: inhibicija UGT1A1 koju uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.						
ANTIVIROTICI ZA LEČENJE HIV-a: NUKLEOZIDNI INHIBITORI						
Emtricitabin/ tenofovir 200 mg jedanput na dan/ 300 mg jedanput na dan	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ emtricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju emtricitabin/tenofovir i Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
INHIBITORI HMG CoA REDUKTAZE						
Rosuvastatin 5 mg jedanput na dan Mehanizam: paritaprevir inhibira OATP, a dasabuvir, paritaprevir, ritonavir inhibiraju BCRP.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maksimalna dnevna doza rosuvastatina sme da bude 5 mg (videti deo Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Pravastatin 10 mg jedanput na dan Mehanizam:	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NP	Smanjiti dozu pravastatina za 50%.
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju Exviera +

paritaprevir inhibira OATP1B1		↔ ombitasvir	0,95 (0,89- 1,02)	0,94 (0,89- 0,99)	0,94 (0,89- 0,99)	ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69- 1,32)	1,13 (0,92- 1,38)	1,39 (1,21- 1,59)	
Fluvastatin Mehanizam: paritaprevir inhibira OATP1B/BCRP Pitavastatin Mehanizam: paritaprevir inhibira OATP1B	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	Nije ispitivano. Očekuje se: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir			Ne preporučuje se istovremena primena fluvastatina i pitavastatina (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Preporučuje se privremeni prekid lečenja fluvastatinom i pitavastatinom. Ako je tokom lečenja potrebno lečenje statinima, moguć je prelazak na manju dozu pravastatina ili rosuvastatina. Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.	
IMUNOSUPRESIVI						
Ciklosporin 30 mg jednom dnevno u pojednačnoj dozi ³ Mehanizam: Efekat na	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↑ ciklosporin	1,01 (0,85- 1,20)	5,82 (4,73- 7,14)	15,8 (13,81- 18,09)	Kada se započinje istovremena primena sa lekovima Exviera i ombitasvir/paritaprevir /ritonavir, primeniti jednu petinu ukupne dnevne doze ciklosporina jedanput na dan sa
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58- 0,75)	0,70 (0,65- 0,76)	0,76 (0,71- 0,82)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92- 1,07)	1,08 (1,05- 1,11)	1,15 (1,08- 1,23)	

ciklosporin posledica je inhibicije CYP3A4 ritonavinom, dok bi povećanje izloženosti paritapreviru moglo biti posledica inhibicije OATP-a/BCRP- a/P-gp-a uzrokovane primenom ciklosporina.		↑ paritaprevir	1,44 (1,16- 1,78)	1,72 (1,49- 1,99)	1,85 (1,58- 2,18)	ombitasvirom/ pariteprivirom/ritonavi rom. Pratiti nivo e ciklosporina i po potrebi prilagoditi dozu i/ili učestalost primene. Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
Takrolimus 2 mg pojedinačna doza ⁴ Mehanizam: Učinak na takrolimus posledica je inhibicije CYP3A4 ritonavinom.	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↑ takrolimus	3,99 (3,21- 4,97)	57,1 (45,5- 71,7)	16,6 (13,0- 21,2)	Kada se započinje istovremena primena s dasabuvikom i ombitasvirom/paritapr evinom/ritonavinom, primeniti 0,5 mg takrolimusa jedanput nedeljno. Pratiti nivo e takrolimusa i po potrebi prilagoditi dozu i/ili učestalost primene. Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73- 0,98)	0,90 (0,80- 1,02)	1,01 (0,91- 1,11)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88- 0,99)	0,94 (0,89- 0,98)	0,94 (0,91- 0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42- 0,78)	0,66 (0,54- 0,81)	0,73 (0,66- 0,88)	
HELATI GVOŽDA						
Deferasiroks	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	Nije ispitivano. Očekuje se: ↑ dasabuvir				Deferasiroks može povisiti izloženost dasabuviru i treba ga primenjivati sa oprezom.
LEKOVI ZA LEČENJE MULTIPLE SKLEROZE						
Teriflunomid	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	Nije ispitivano. Očekuje se: ↑ dasabuvir				Teriflunomid može povisiti izloženost dasabuviru i treba ga primenjivati sa oprezom.

OPIOIDI						
Metadon 20-120 mg ⁵ jedanput na dan ⁵	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R-metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju metadon i Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ S-metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir i dasabuvir (na osnovu poređenja podataka iz unakrsnih ispitivanja)				
buprenorfin/ nalokson 4-24 mg/1-6 mg ⁵ jedanput na dan ⁵ Mehanizam: ritonavir nhibira CYP3A4 a paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir inhibiraju UGT.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ buprenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju buprenorfin/nalokson i Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↑ norbuprenorfin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ nalokson	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NP	
		↔ ombitasvir/paritaprevir i dasabuvir (na temelju usporedbe podataka iz unakrsnih ispitivanja)				
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE						
Omeprazol 40 mg jedanput na dan Mehanizam: indukcija CYP2C19 ritonavirirom.	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NP	Primeniti veće doze omeprazola, ako je to klinički indikovano. Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Esomeprazol Lansoprazol Mehanizam: Indukcija CYP2C19 ritonavirirom	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nije ispitivano. Očekuje se: ↓ esomeprazol, lansoprazol			Primeniti veće doze esomeprazola/lansoprazola, ako je to klinički indikovano.	
SEDATIVI / HIPNOTICI						

Zolpidem 5 mg pojedinačna doza	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↔ zolpidem	0,94 (0,76- 1,16)	0,95 (0,74- 1,23)	NP	Nije potrebno prilagodavati dozu zolpidema. Nije potrebno prilagodavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84- 1,03)	0,95 (0,84- 1,08)	0,92 (0,83- 1,01)	
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00- 1,15)	1,03 (1,00- 1,07)	1,04 (1,00- 1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46- 0,86)	0,68 (0,55- 0,85)	1,23 (1,10- 1,38)	
Alprazolam 0,5 mg pojedinačna doza Mehanizam: inhibicija CYP3A4 ritonavinom	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↑ alprazolam	1,09 (1,03- 1,15)	1,34 (1,15- 1,55)	NP	Preporučuje se klinički nadzor pacijenata. Na osnovu kliničkog odgovora može se razmotriti smanjenje doze alprazolama. Nije potrebno prilagodavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83- 1,04)	0,98 (0,87- 1,11)	1,00 (0,87- 1,15)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93- 1,04)	1,00 (0,96- 1,04)	0,98 (0,93- 1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64- 1,31)	0,96 (0,73- 1,27)	1,12 (1,02- 1,23)	
TIROIDNI HORMONI						
levotiroksin Mehanizam: UGT1A1 inhibicija paritaprevirom, ombitasvirom i dasabuvirom.	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ levotiroksin			Može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodavanje doze levotiroksina.	
<ol style="list-style-type: none"> Doza lopinavira/ritonavira od 800/200 mg jedanput na dan (uveče) primenjivala se i sa dasabuvirom u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom. Efekat DAA i lopinavira na Cmax i AUC je bio sličan onom zabeleženom kada je lopinavir/ritonavir 400mg/100mg dvaput dnevno primenjen sa dasabuvirom i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom. U kliničkom ispitivanju rilpivirin se uzimao i sa hranom uveče i 4 sata nakon večere, sa lekovima Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Efekat izloženosti rilpivirinu bio je isti kao i kada se rilpivirin primenjivao ujutro, sa hranom, istovremeno sa lekovima Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Jedna doza od 100 mg ciklosporina i doza od 30 mg ciklosporina primenjena istovremeno sa lekovima Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Normalizovan odnos doze ciklosporina prikazan je u interakciji sa Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Jedna doza od 2 mg takrolimusa i doza od 2 mg primenjena istovremeno sa lekovima Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Normalizovani odnos doze takrolimusa prikazan je u interakciji sa 						

kombinacijom Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

5. Normalizovani parametri zabeleženi za doze metadona, buprenorfina i naloksona.

Napomena: primenjene doze lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bile su: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, jedanput na dan i dasabuvir 400 mg dvaput na dan ili 250 mg dvaput na dan. Izloženost dasabuviru postignuta sa 400 mg i 250 mg je slična. Kombinacija Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir primenjivala se u višestrukim dozama u svim studijama interakcija između lekova osim u ispitivanju interakcije između lekova sa karbamazepinom, gemfibrozilom, ketokonazolom, rosuvastatinom ili pravastatinom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Žene u reproduktivnom periodu / kontracepcija kod muškaraca i žena

Moraju se preduzeti vanredne mere opreza kako bi se izbegla trudnoća kod pacijentkinja i partnerki pacijenta muškoga pola kada se lek Exviera primenjuje u kombinaciji sa ribavirinom. Kod svih životinjskih vrsta izloženih ribavirinu primećeni su značajni teratogeni i/ili embriocidni efekti; stoga je primena ribavirina kontraindikovana kod trudnica i muškaraca čije su partnerke trudne. Žene u reproduktivnom periodu i njihovi partneri ne smeju primati ribavirin ako ne koriste efikasnu metodu kontracepcije tokom lečenja ribavirinom i 6 meseci po njegovom završetku. Etinilestradiol je kontraindikovan u kombinaciji sa lekom Exviera (videti odeljak Kontraindikacije). Videti dodatne informacije o određenim hormonskim kontraceptivima u odeljcima Kontraindikacije i Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

Trudnoća

Podaci o primeni leka Exviera kod trudnica su vrlo ograničeni. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne efekte u smislu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka). Kao meru opreza poželjno je izbegavati primenu leka Exviera u trudnoći.

Ako se ribavirin primenjuje istovremeno sa lekovima Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, primenjuju se kontraindikacije koje se odnose na primenu ribavirina tokom trudnoće (videti i Sažetak karakteristika leka za ribavirin).

Dojenje

Nije poznato da li se dasabuvir i njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Dostupni farmakokinetički podaci iz istraživanja na životinjama pokazali su da se dasabuvir i njegovi metaboliti izlučuju u mleko (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka). Budući da lek može uzrokovati neželjena dejstva kod odojčadi koja se prehranjuju majčinim mlekom, mora se doneti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti lečenje lekom Exviera, uzimajući u obzir važnost terapije za majku. Pacijenti koji primaju ribavirin moraju pročitati i Sažetak karakteristika leka za ribavirin.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju dasabuvira na plodnost kod ljudi. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na štetne efekte na plodnost (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka).

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Pacijente treba upozoriti da je tokom lečenja lekom Exviera u kombinaciji sa lekom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i ribavirinom prijavljen umor (videti odeljak Neželjena dejstva).

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Sažetak bezbednosnog profila zasniva se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja druge i treće faze, u kojima je učestvovalo više od 2600 ispitanika lečenih lekovima Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom ili bez njega.

Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom (uključujući ispitanike sa kompenzovanom cirozom):

Kod ispitanika koji su primali lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa ribavirinom, najčešće prijavljivana neželjena dejstva (prijavljena u više od 20% ispitanika) bila su umor i mučnina. Udeo ispitanika koji su trajno obustavili lečenje zbog neželjenih dejstava iznosio je 0,2% (5/2044). Lečenje je zbog neželjenih dejstava privremeno prekinulo 0,2% (5/2044) ispitanika. U 4,8% (99/2044) ispitanika je zbog neželjenih dejstava smanjena doza ribavirina.

Uz izuzetak povećane učestalosti pojave privremene hiperbilirubinemije, bezbednosni profili lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom kod ispitanika koji imaju kompenzovanu cirozu bio je sličan onome zabeleženom kod ispitanika bez ciroze.

Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirina:

Nije bilo ispitanika koji su trajno prekinuli ili privremeno obustavili lečenje zbog neželjenih dejstava.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U Tabeli 3 navode se neželjena dejstva za koja se može sa razumnom verovatnoćom smatrati da su povezane sa primenom dasabuvira u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom, sa ili bez ribavirina. Većina neželjenih dejstava navedenih u Tabeli 3 bila je 1. stepena težine u režimima lečenja koji su sadrži lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Neželjena dejstva u nastavku razvrstana su prema organskim sistemima i učestalosti. Učestalost je definisana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo retko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 3. Neželjena dejstva utvrđena kod primene leka Exviera u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom ili ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom i ribavirinom.

Učestalost	Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2044	Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		
često	anemija	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		
vrlo često	nesanica	
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>		
vrlo često	mučnina	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		
vrlo često	pruritus	
često		pruritus
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>		
vrlo često	astenija umor	

*Podaci uključuju sve ispitanike sa infekcijom genotipom 1 iz ispitivanja faze 2 i 3, uključujući ispitanike sa cirozom.
Napomena: odstupanja u laboratorijskim vrednostima navode se u Tabeli 4.

Opis određenih neželjenih dejstava

Odstupanja u laboratorijskim vrednostima

Promene odabranih laboratorijskih parametara opisane su u Tabeli 4. Podaci su navedeni uporedno u tabeli radi jednostavnijeg prikaza; ne smeju se direktno upoređivati podaci iz različito dizajniranih ispitivanja.

Tabela 4. Odabrana odstupanja u laboratorijskim vrednostima zabeležena tokom lečenja

Laboratorijski parametri	SAPPHIRE I i II	PEARL II, III i IV	TURQUOISE II (ispitanici sa cirozom)
	Exviera i ombitasvir/paritapre vir/ritonavir + ribavirin 12 nedelja N = 770 n (%)	Exviera i ombitasvir/paritapr evir/ritonavir 12 nedelja N = 509 n (%)	Exviera i ombitasvir/parita previr/ritonavire + ribavirin 12 ili 24 nedelje N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × GGN* (3. stepen)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × GGN (4. stepen)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)

Hemoglobin			
<100-80 (2. stepen)	g/L	41/765 (5,4%)	0
<80-65 (3. stepen)	g/L	1/765 (0,1%)	0
<65 (4. stepen)	g/L	0	0
Ukupni bilirubin			
>3-10 (3. stepen)	× GGN	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)
>10 (4. stepen)	× GGN	1/765 (0,1%)	0

*GGN: gornja granica normale

Povišeni nivoi ALT-a u serumu

Analizom objedinjenih podataka iz sprovedenih kliničkih ispitivanja leka Exviera u kombinaciji sa lekom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, sa i bez ribavirina, u 1% ispitanika je zabeleženo povišenje nivoa ALT-a više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) nakon početka lečenja. S obzirom da je ovo povišenje zabeleženo kod 26% ispitanica koje su istovremeno uzimale lekove koji sadrže etinilestradiol, ti lekovi su kontraindikovani za primenu uz lek Exviera u kombinaciji sa lekom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Kod ispitanica koje su primale druge vrste sistemskih lekova koji sadrže estrogene i uobičajeno se koriste u hormonskom supstitucionom lečenju (npr. estradiol i konjugovani estrogene), povišenje nivoa ALT-a nije zabeleženo. Povišenja nivoa ALT-a su bila asimptomatska, obično su se javljala tokom prve 4 nedelje lečenja (u proseku nakon 20 dana, sa rasponom od 8 do 57 dana) i većinom su se normalizovala sa nastavkom lečenja. Dva su pacijenta prestala da uzimaju lek Exviera u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom zbog povišenih nivoa ALT-a uključujući jednog na etinilestradiolu. Tri su pacijenta prestala da uzimaju lek Exviera u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom na jedan do sedam dana, uključujući jednog na etinilestradiolu. Većina povišenja nivoa ALT-a bila su prolaznog karaktera i povezana sa primenom leka Exviera u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom. Povišenja ALT-a u globalu nisu bila povezana sa povišenjima nivoa bilirubina u serumu. Ciroza nije bila faktor rizika za povišene nivoa ALT-a (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka)

Povišeni nivoi bilirubina u serumu

Kod ispitanika koji su primali lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom, primećena su prolazna povišenja nivoa bilirubina u serumu (najčešće indirektnog bilirubina), što je bilo povezano sa inhibicijom bilirubinskih prenosnika OATP1B1/1B3 koju uzrokuje paritaprevir i hemolizom indukovanom primenom ribavirina. Povišenja nivoa bilirubina nastupila su nakon uvođenja lečenja, najvišu vrednost dosegla su do 1. nedelje ispitivanja, a obično bi se povukla sa nastavkom terapije. Povišenja nivoa bilirubina nisu bila povezana sa povišenjem nivoa aminotransferaza. Učestalost povišenja nivoa indirektnog bilirubina bila je manja kod ispitanika koji nisu primali ribavirin.

Ispitanici sa transplantiranom jetrom

Ukupan bezbednosni profil kod ispitanika sa presađenom jetrom sa infekcijom HCV-om koji su lečeni lekom

Exviera i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviro i ribavirinom (uz imunosupresivne lekove) bio je sličan onome kod ispitanika lečenih lekom Exviera i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviro i ribavirinom u fazi III kliničkih ispitivanja iako su neka neželjena dejstva imala veću učestalost. Kod 10 ispitanika (29,4%) zabeležena je barem jedna vrednost hemoglobina od manje od 10 g/dL u odnosu na početnu. Kod 10 od 34 ispitanika (29,4%) je prilagođena doza ribavirina zbog smanjenja vrednosti hemoglobina pa je u 2,9% (1/34) prekinuto lečenje ribavirinom. Prilagodavanje doze ribavirina nije uticala na nivoe SVR-a. Kod 5 ispitanika je bila potrebna primena eritropoetina, s tim da je kod njih početna doza ribavirina bila 1000 do 1200 mg na dan. Nijedan ispitanik nije primio transfuziju krvi.

Ispitanici sa koinfekcijom hepatitisom C i HIV-om

Ukupan bezbednosni profil kod ispitanika sa koinfekcijom hepatitisom C i HIV-om tipa 1 bio je sličan onome kod ispitanika sa monoinfekcijom HCV-om. Kod 17 ispitanika (27,0%) je zabeleženo prolazno povišenje ukupnog bilirubina $>3 \times$ GGN, većinom indirektno, a 15 od tih ispitanika je uzimalo atazanavir. Ni kod jednog ispitanika sa hiperbilirubinemijom nije zabeleženo istovremeno povišenje aminotransferaza.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost primene leka Exviera kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije još utvrđena. Nema podataka o primeni kod dece i adolescenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Najveća dokumentovana pojedinačna doza dasabuvira primenjena kod zdravih dobrovoljaca iznosila je 2 g. Nisu zabeležena neželjena dejstva povezana sa primenom ispitivanog leka ni klinički značajna odstupanja u laboratorijskim vrednostima. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzor pacijenata zbog mogućih znakova ili simptoma neželjenih dejstava ili štetnih efekata i odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko lečenje.

Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
celuloza, mikrokristalna (E460(i))
laktoza, monohidrat
kopovidon

kroskarmeloza-natrijum
silicijum-dioksid koloidni, bezvodni (E551)
magnezijum-stearat (E470b)

Film omotač:

Opadry® II Beige (85F97497):
polivinil-alkohol (E1203)
titan- dioksid (E171)
makrogol 3350
talk (E553b)
gvožđe (III)- oksid, žuti (E172)
gvožđe (III)- oksid, crveni (E172)
gvožđe (III)- oksid, crni (E172)

Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

Rok upotrebe

2 godine

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Exviera film tablete dolaze u PVC/PE/PCTFE blister pakovanjima prekrivenim aluminijskom folijom.

56 tableta (višestruko pakovanje koje sadrži unutrašnja 4 intermedijerna pakovanja svako sa 14 tableta (7 blistera sa po 2 film tablete)).

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neiskorišćeni lek se uništava u skladu sa propisima.