



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

---

**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

**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**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

## 1. IME LEKA

Exviera, 250 mg, film tablete

INN: dasabuvir

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 250 mg dasabuvira (kao natrijum monohidrat).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: svaka film tableta sadrži 44,94 mg laktoze (u obliku monohidrata)

Za potpun popis pomoćnih supstanci, videti deo 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta (tableta)

Obložena tableta, ovalnog oblika, bež boje sa utisnutim "AV2" na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Exviera je indikovano u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje odraslih pacijenata sa hroničnim hepatitisom C (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

Za aktivnost protiv pojedinih genotipova virusa hepatitisa C (HCV) videti odeljke 4.4 i 5.1.

### 4.2. 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). 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
<b>Pacijenti sa genotipom 1b, bez ciroze</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 nedelja
<b>Pacijenti sa genotipom 1b, sa kompenzovanom cirozom</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin	12 nedelja
<b>Pacijenti sa genotipom 1a, bez ciroze</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 nedelja
<b>Pacijenti sa genotipom 1a, sa kompenziranom cirozom</b>	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 nedelje (videti odeljak 5.1.)
*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 4.4 i 4.5. Za dodatne informacije videti odeljke 4.8 i 5.1.

##### *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 ribavirina. 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). Za preporuke o doziranju sa inhibitorima kalcineurina videti odeljak 4.5.

##### *Starije osobe*

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

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

### *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).

### *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).

### **4.3. 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 4.4 i 4.5).

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 4.5). Primeri kontraindikovanih induktora navode se u nastavku.

Induktori enzima:

- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- enzalutamid
- mitotan
- rifampicin
- kantarion (*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 4.5). Primeri kontraindikovanih inhibitora CYP2C8 navode se u nastavku.

---

CYP2C8 inhibitor:

- gemfibrozil

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

#### **4.4. 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 4.2 i 5.1).

##### Specifičnosti lečenja u zavisnosti od genotipa

Za preporučene režime lečenja prema različitim genotipovima virusa HCV videti odeljak 4.2. Za dodatne informacije o virusološkom odgovoru i kliničkom pristupu zavisno od genotipa videti odeljak 5.1.

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/ritonavirovom, 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/ritonavirovom, 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/ritonavirovom, 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 4.3). 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/ritonavirovom (videti deo 4.3 i 4.5).

Iako su povišeni nivoi ALT-a povezani sa primenom dasabuvira u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom 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. Prevremeni 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/ritonavirovom povećava izloženost rosuvastatinu više nego trostruko. Ukoliko je istovremeno lečenje rosuvastatinom neophodno, maksimalna dnevna doza rosuvastatina sme biti 5 mg (videti odeljak 4.5, Tabela 2).

##### *Pitavastatin i fluvastatin*

Interakcija sa pitavastatinom i fluvastatinom nije ispitana. Teoretski, dasabuvir sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom bi mogao povećati izloženost pitavastatinu i fluvastatinu. Preporučuje se privremen prekid primenom pitavastatina/fluvastatina tokom lečenja ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom. Ukoliko je lečenje statinima neophodno tokom perioda lečenja, moguće je smanjenje doze pravastatina/rosuvastatina (videti odeljak 4.5, Tabela 2).

#### Lečenje pacijenata sa istovremenom infekcijom HIV-om

Lek Exviera se preporučuje u kombinaciji sa paritaprevirom/ombitasvirom/ritonavirovom, 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 dasabuvirovom. Interakcije lekova moraju se pažljivo razmotriti kod pacijenata koji imaju istovremenu infekciju HIV-om (za detalje videti odeljak 4.5, Tabela 2).

Atazanavir se sme koristiti u kombinaciji sa dasabuvirovom sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom 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/ritonavirovom 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 4.3)

#### 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 4.2 i 5.1).

#### 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.

#### **4.5. 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) 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 4.3 i 4.4). Kontraindikovani induktori enzima navedeni su u odeljku 4.3.

##### 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/ritonaviirom 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/ritonaviirom 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/ritonaviirom 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).

Mogući uticaj drugih lekova na farmakokinetska 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 4.3 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 4.3 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 <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinički komentari
<b>AMINOSALICILATI</b>						
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 prilagođavati 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 4.3).	
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 prilagođavati 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)	

		↔	0,98 (0,82- 1,18)	1,07 (0,89- 1,27)	0,96 (0,85- 1,09)	
Dabigatran eteksilat	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔	0,98 (0,82- 1,18)	1,07 (0,89- 1,27)	0,96 (0,85- 1,09)	
Mehanizam: Intestinalna P-gp inhibicija paritaprevirom i ritonavirirom.		Interakcija nije ispitivana. Očekuje se:  ↑ dabigatran eteksilat				Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir može povećati koncentracije dabigatran eteksilata u plazmi. Primenjivati sa oprezom.
<b>ANTIKONVULZIVI</b>						
karbamazepin 200 mg jedanput na dan pa potom 200 mg dvaput na dan	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔	1,10 (1,07- 1,14)	1,17 (1,13- 1,22)	1,35 (1,27- 1,45)	Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Mehanizam: Indukcija CYP3A4 karbamazepinom.		↓	0,84 (0,82- 0,87)	0,75 (0,73- 0,77)	0,57 (0,54- 0,61)	
		↓	0,45 (0,41- 0,50)	0,30 (0,27- 0,33)	NP	
		↓	0,69 (0,61- 0,78)	0,69 (0,64- 0,74)	NP	
		↓	0,34 (0,25- 0,48)	0,30 (0,23- 0,38)	NP	
Fenobarbital	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔				Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Mehanizam: Indukcija CYP3A4 fenobarbitalom.		↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				
Fenitoin	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔				Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Mehanizam: Indukcija CYP3A4 fenitoinom		↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir				
S-mefenitoin	Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔				Može biti potrebno kliničko praćenje i prilagođavanje doze S-mefenitoina.
Mehanizam: Indukcija CYP2C19 ritonavirirom.		↓ S-mefenitoin				

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 prilagođavati 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 prilagođavati dozu duloksetina.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	Nije potrebno prilagođavati 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/par itaprevir/ritona vir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71- 2,38)	11,25 (9,05- 13,99)	NP	Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94- 1,57)	1,38 (1,18- 1,61)	NP	
Mehanizam: Povećanje izloženosti dasabuviru posledica je inhibicije CYP2C8 gemfibrozilom. Povećanje izloženosti paritapreviru moglo bi biti posledica inhibicije OATP-a gemfibrozilom.						
<b>ANTIMIKOBakterICI</b>						
Rifampicin	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir  ↓ paritaprevir				Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Mehanizam: CYP3A4/CYP2 C8 indukcija rifampicinom.						
<b>BLOKATORI KALCIJUMSKIH KANALA</b>						
Amlodipin 5 mg pojedinačna doza	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	↑ 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)	
Mehanizam: Inhibicija CYP3A4 ritonavinom.						
<b>KONTRACEPTIVI</b>						
etinilestradiol/ norgestimat	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona	↔ etinilestra- diol	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

0,035/0,25 mg jedanput na dan  Mehanizam: mogao bi biti posledica inhibicije UGT-a koju uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.	vir	Metaboliti norgestimata:			kontraindikovana (videti odeljak 4.3)	
		↑ norgestrel	2,26 (1,91- 2,67)	2,54 (2,09- 3,09)		2,93 (2,39- 3,57)
		↑ 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)	
<b>DIURETICI</b>						
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)	
<b>BILJNI LEKOVI</b>						
kantarion ( <i>hypericum</i> )	Exviera + ombitasvir/par	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se:			Istovremena primena je kontraindikovana	

<i>perforatum</i> )	itaprevir/ritonavir	↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				(videti odeljak 4.3).
Mehanizam: CYP3A4 indukcija kantaronom						
<b>ANTIVIROTICI ZA LEČENJE HIV-a: INHIBITORI PROTEAZE</b>						
<p>Za opšta uputstva o lečenju pacijenata sa istovremenom infekcijom HIV-om, uključujući informacije o različitim kombinacijama lečenja, videti odeljak 4.4 (Lečenje pacijenata sa istovremenom infekcijom HIV-om) i Sažetak karakteristika leka ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p>						
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)	<p>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.</p> <p>Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>Kombinacija atazanavir i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir povećava nivo bilirubina, pogotovo u slučaju kada se ribavirin koristi za lečenje hepatitisa C, videti delove 4.4 i 4.8.</p>
		↔ 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)	
		↔ 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)	<p>(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 4.4.</p> <p>Istovremena primena darunavira s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom i dasabuvirom se ne preporučuje kod pacijenata sa obimnom rezistencijom na PI.</p> <p>Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.</p>
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 <sup>1</sup>  Mehanizam: Povećanje izloženosti paritapreviru moglo bi biti posledica inhibicije CYP3A/efluksni h prenosnika koju uzrokuju lopinavir i viša doza ritonavira.	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)	
<b>ANTIVIROTICI ZA LEČENJE HIV-a: NENUKLEOZIDNI INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE</b>						
Rilpivirin <sup>2</sup>  25 mg jedanput na dan primenjen ujutro sa hranom  Mehanizam: inhibicija	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 ritonavirovom.		↑ 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 4.4.  Nije potrebno prilagođavati dozu za kombinaciju Exviera + ombitasvir/paritaprevir /ritonavir.
Efavirenz/ emtricitabine/te nofovir disoproksil fumarat 600/300/200 mg jednaput na dan  Mehanizam: moguće je da efavirenz indukuje enzime.	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	Istovremena primena režima zasnovanih 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 4.3).
Nevirapin etravirin	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Istovremena primena je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
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.						
<b>ANTIVIROTICI ZA LEČENJE HIV-a: NUKLEOZIDNI INHIBITORI</b>						
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)	
<b>INHIBITORI HMG CoA REDUKTAZE</b>						
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 odeljak 4.4).  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:				Ne preporučuje se istovremena primena fluvastatina i pitavastatina (videti odelak 4.4).  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.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>						
Ciklosporin  30 mg jednom dnevno u pojednačnoj dozi <sup>3</sup>  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 <sup>4</sup>  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 evikom/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)	
<b>HELATI GVOŽDA</b>						
Deferasiroks	Exviera + ombitasvir/par itaprevir/ritona vir	Nije ispitivano. Očekuje se: ↑ dasabuvir				Deferasiroks može povisiti izloženost dasabuviru i treba ga primenjivati sa oprezom.
<b>LEKOVI ZA LEČENJE MULTIPLE SKLEROZE</b>						
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 <sup>5</sup> jedanput na dan	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 <sup>5</sup> jedanput na dan	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	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	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)	
<b>TIROIDNI HORMONI</b>						
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"> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>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</li> </ol>						

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.

### **4.6. 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 4.3). Videti dodatne informacije o određenim hormonskim kontraceptivima u odeljcima 4.3 i 4.4.

#### 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). 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). 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).

### **4.7. 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 4.8).

### **4.8. 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/ritonavirovom, sa ili bez ribavirina. Većina neželjenih dejstava navedenih u Tabeli 3 bila je 1. stepena težine u režimima lečenja koji su sadržali 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/ritonavirovom ili ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirovom 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**

	SAPPHIRE I i II	PEARL II, III i IV	TURQUOISE II (ispitanici sa cirozom)
Laboratorijski parametri	Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin 12 nedelja N = 770 n (%)	Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir  12 nedelja N = 509 n (%)	Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavire + ribavirin 12 ili 24 nedelje N = 380 n (%)

<b>ALT</b>			
>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%)
<b>Hemoglobin</b>			
<100-80 g/L (2. stepen)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/L (3. stepen)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/L (4. stepen)	0	0	1/380 (0,3%)
<b>Ukupni bilirubin</b>			
>3-10 × GGN (3. stepen)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × GGN (4. stepen)	1/765 (0,1%)	0	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 4.4)

#### 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/ritonavinom i ribavirinom (uz imunosupresivne lekove) bio je sličan onome kod ispitanika lečenih lekom Exviera i ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom 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. Prilagođavanje 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. 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.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antiviroci za sistemsku upotrebu; antiviroci koji deluju direktno

**ATC kod:** J (još nije dodeljena)

#### Mehanizam delovanja

Dasabuvir je nukleozidni inhibitor RNK polimeraze zavisne od HCV RNK, koju kodira gen NS5B, neophodan za replikaciju virusnog genoma.

Istovremena primena dasabuvira sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom kombinuje tri antivirota koji deluju direktno na HCV u različitim fazama životnog ciklusa virusa, sa posebnim mehanizmima delovanja i profilima rezistencije koji se ne preklapaju. Za informacije o farmakološkim svojstvima lekova koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pročitati njihov Sažetak karakteristika leka.

#### Delovanje u ćelijskoj kulturi i biohemijskim ispitivanjima

U testovima replikona HCV-a u ćelijskoj kulturi,  $EC_{50}$  dasabuvira protiv sojeva genotipa 1a-H77 iznosio je 7,7 nM, a protiv sojeva genotipa 1b-Con1 1,8 nM. Aktivnost replikona dasabuvirom dasabuvir je oslabljena 12 do 13 puta u prisustvu 40% ljudske plazme. U testu replikona HCV-a u ćelijskoj kulturi, srednja vrednost  $EC_{50}$  dasabuvira protiv replikona koji sadrže NS5B iz palete izolata genotipa 1a odnosno 1b prikupljenih u prethodno nelečenih ispitanika iznosila je 0,77 nM (raspon: 0,4 do 2,1 nM; n=11) odnosno 0,46 nM (raspon: 0,2 do 2 nM; n=10). U biohemijskim testovima je dasabuvir inhibirao paletu polimeraza genotipa 1a i 1b uz srednju vrednost  $IC_{50}$  od 4,2 nM (raspon: 2,2 do 10,7 nM; n=7).

U testovima replikona HCV-a u ćelijskoj kulturi,  $EC_{50}$  metabolita M1 dasabuvira protiv sojeva genotipa 1a-H77 iznosio je 39 nM, a protiv sojeva genotipa 1b-Con1 8 nM, dok je delovanje metabolita M1 protiv replikona bilo 3 do 4 puta slabije u prisustvu 40% ljudske plazme. Biohemijskim testovima dokazana je smanjena aktivnost dasabuvira protiv NS5B polimeraza genotipa 2a, 2b, 3a i 4a (raspon vrednosti  $IC_{50}$  u rasponu od 900 nM do >20  $\mu$ M).

#### Rezistencija

##### *U ćelijskoj kulturi*

Rezistencija na dasabuvir uzrokovana varijantama u proteinima NS5B, izdvojenima u ćelijskoj kulturi ili identifikovanim u kliničkim ispitivanjima faze 2b i 3, bila je fenotipski okarakterisana u odgovarajućim replikonima genotipa 1a ili 1b.

Kod genotipa 1a, supstitucije C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R i Y561H u proteinu NS5B HCV-a smanjile su osetljivost na dasabuvir. U replikonu genotipa 1a, supstitucije M414T, S556G i Y561H smanjile su aktivnost dasabuvira 21 do 32 puta, supstitucije A553T, G554S i S556R 152 do 261 puta,

supstitucija C316Y 1472 puta, a supstitucija Y448H 975 puta. Supstitucije G558R i D559G/N primećene su kao supstitucije nastale tokom lečenja, ali delovanje dasabuvira protiv tih varijanti nije se moglo oceniti zbog slabe sposobnosti replikacije. Kod genotipa 1b, supstitucije C316N, C316Y, M414T, Y448H i S556G u NS5B HCV-a smanjile su osetljivost na dasabuvir. U replikonu genotipa 1b, supstitucija C316N smanjila je aktivnost dasabuvira 5 puta, supstitucija S556G 11 puta, supstitucije M414T i Y448H 46 puta, a supstitucija C316Y 1569 puta. Dasabuvir je zadržao punu efikasnost protiv replikona koji su imali supstituciju S282T na mestu vezivanja nukleozida, supstituciju M432T u donjem 'palac' ('thumb') domenu i supstituciju P495A/S, P496S ili V499A u gornem 'palac' domenu.

#### *Efekat supstitucija/polimorfizama HCV-a prisutnih na početku ispitivanja na odgovor na lečenje*

Analiza objedinjenih podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima faze 2b i 3 kod ispitanika sa infekcijom HCV-om genotipa 1 lečenih dasabuvirom, ombitasvirom i paritaprevirom, u kombinaciji sa ribavarinom ili bez njega, sprovedena je kako bi se istražila povezanost između supstitucija/polimorfizama NS3/4A, NS5A ili NS5B prisutnih na početku ispitivanja i ishoda lečenja tim preporučenim režimima.

U više od 500 analiziranih uzoraka genotipa 1a prikupljenih na početku ispitivanja, najčešće primećene varijante povezane sa rezistencijom bile su M28V (7,4%) u NS5A i S556G (2,9%) u NS5B. Q80K, iako uverljivo najzastupljeniji polimorfizam proteina NS3 (41,2% uzoraka), uzrokuje minimalnu rezistenciju na paritaprevir. Varijante na aminokiselinskim položajima R155 i D168 u NS3, povezane sa rezistencijom, retko su primećene (u manje od 1% slučajeva) na početku ispitivanja. U više od 200 analiziranih uzoraka genotipa 1b prikupljenih na početku ispitivanja, najčešće primećene varijante povezane sa rezistencijom bile su Y93H (7,5%) u NS5A i C316N (17,0%) i S556G (15%) u NS5B. S obzirom na niske stope virusološkog neuspeha primećene uz preporučene režime lečenja kod ispitanika sa infekcijom HCV-om genotipa 1a i 1b, čini se da prisutnost varijanti na početku ispitivanja malo utiče na verovatnost postizanja stabilnog virusološkog odgovora (engl. *sustained virological response*, SVR).

#### *U kliničkim ispitivanjima*

Od 2510 ispitanika sa infekcijom HCV-om genotipa 1 koji su u kliničkim ispitivanjima faze 2b i 3 lečeni režimima koji su sadržali dasabuvir, paritaprevir i ombitasvir, u kombinaciji sa ribavirinom ili bez njega (tokom 8, 12 ili 24 nedelja), ukupno je njih 74 (3%) doživelo virusološki neuspeh (prvenstveno relaps nakon lečenja). Varijante nastale tokom lečenja i njihova prevalencija u tim populacijama sa virusološkim neuspehom prikazane su u Tabeli 5. Među 67 ispitanika s infekcijom genotipom 1a, varijante NS3 primećene su u 50 ispitanika, varijante NS5A u 46 ispitanika, varijante NS5B u 37 ispitanika, a varijante nastale tokom lečenja na ciljnim mestima sva tri leka primećene su u 30 ispitanika. Među 7 ispitanika sa infekcijom genotipom 1b, u 4 su ispitanika varijante nastale tokom lečenja primećene u NS3, u 2 ispitanika u NS5A, a u 1 ispitanika i u NS3 i u NS5A. Ni kod jednog ispitanika sa infekcijom genotipom 1b nisu se tokom lečenja razvile varijante na ciljnim mestima sva tri leka.

**Tabela 5. Aminokiselinske supstitucije nastale tokom lečenja primećene u analizi objedinjenih podataka za režime lečenja lekovima Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, sa ribavirinom ili bez njega, u kliničkim ispitivanjima faze 2b i faze 3 (N=2510)**

Ciljno mesto	Aminokiselinske supstitucije nastale tokom lečenja <sup>a</sup>	Genotip 1a N=67 <sup>b</sup>	Genotip 1b N=7
--------------	---	---------------------------------	-------------------



		% (n)	% (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%	--

- Primećeno kod najmanje 2 ispitanika sa istim podtipom.
- N=66 za ciljno mesto NS5B.
- Supstitucije su primećene u kombinaciji sa drugim supstitucijama nastalima tokom lečenja u NS3 na položajima R155 ili D168.
- Primećeno u kombinaciji kod ispitanika sa infekcijom genotipom 1b.
- Primećeno u kombinaciji kod 6% (4/67) ispitanika.

Napomena: Sledeće su varijante izdvojene u ćelijskoj kulturi, ali nisu se pojavile tokom lečenja: NS3 varijante A1567T u genotipu 1a i R155Q i D168H u genotipu 1b; NS5A varijante Y93C/H u genotipu 1a i L31F/V ili Y93H u kombinaciji sa L28M, L31F/V ili P58S u genotipu 1b; NS5B varijante Y448H u genotipu 1a i M414T i Y448H u genotipu 1b.

#### Postojanost supstitucija povezanih sa rezistencijom

Postojanost aminokiselinskih supstitucija u NS5B, NS5A i NS3, odnosno povezanih sa rezistencijom na dasabuvir, ombitasvir i paritaprevir, ocenjena je kod ispitanika sa infekcijom genotipom 1a u kliničkim ispitivanjima faze 2b. Varijante M414T, G554S, S556G, G558R ili D559G/N nastale u NS5B tokom lečenja dasabuvirom primećene su kod 34 ispitanika. Varijante M28T, M28V ili Q30R nastale u NS5A tokom lečenja ombitasvirom primećene su kod 32 ispitanika. Varijante V36A/M, R155K ili D168V u NS3 nastale tokom primene paritaprevira primećene su kod 47 ispitanika.

NS3 varijante V36A/M i R155K i NS5B varijante M414T i S556G bile su merljive u 48. nedelji nakon lečenja, dok NS3 varijanta D168V i sve ostale varijante NS5B nisu bile primećene u 48. nedelji nakon lečenja. Sve varijante u NS5A nastale tokom lečenja bile su merljive u 48. nedelji nakon lečenja. Zbog visokih stopa SVR-a kod genotipa 1b, za taj se genotip nisu mogli utvrditi trendovi postojanosti varijanti nastalih tokom lečenja.

To što virus sa supstitucijom povezanom sa rezistencijom više nije merljiv ne znači da rezistentan virus više nije prisutan u klinički značajnim količinama. Nije poznat dugoročan klinički uticaj pojave ili postojanosti virusa koji

sadrži supstitucije povezane sa rezistencijom na lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

### Ukrštena rezistencija

Očekuje se ukrštena rezistencija između inhibitora NS5A, inhibitora NS3/4A proteaze i nenukleozidnih inhibitora NS5B, prema grupama lekova. Nije ispitivan uticaj prethodnog lečenja dasabuvirom, ombitasvirom ili paritaprevirom na efikasnost drugih inhibitora NS5A, inhibitora NS3/4A proteaze ili inhibitora NS5B.

### Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost leka Exviera u kombinaciji sa lekom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (sa ribavirinom ili bez njega) ocenjene su u šest randomizovanih kliničkih ispitivanja faze 3, uključujući jedno ispitivanje u kojem su učestvovali isključivo ispitanici sa kompenzovanom cirozom (Child-Pugh stadijum A), sa više od 2300 ispitanika sa hroničnom infekcijom hepatitisom C genotipa 1, kao što je sažeto prikazano u Tabeli 6.

**Tabela 6. Randomizovana, globalna, multicentrična ispitivanja faze 3 sprovedena sa lekovima Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, u kombinaciji sa ribavirinom (RBV) ili bez njega**

Ispitivanje <sup>1</sup>	Broj lečenih ispitanika <sup>2</sup>	Genotip (GT) HCV-a	Sažetak dizajna ispitivanja <sup>3</sup>
<b>Prethodno nelečeni ispitanici<sup>4</sup> bez ciroze</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	grupa A: Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV grupa B: placebo
PEARL III	419	GT1b	grupa A: Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV grupa B: Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	grupa A: Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV grupa B: Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
<b>Ispitanici<sup>5</sup> prethodno lečeni sa kombinacijom peginterferon+ribavirin, bez ciroze</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	grupa A: Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV grupa B: placebo
PEARL II (otvoreno ispitivanje)	179	GT1b	grupa A: Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV grupa B: Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
<b>Prethodno nelečeni ispitanici i ispitanici prethodno lečeni kombinacijom peginterferon + ribavirin, sa kompenzovanom cirozom</b>			

TURQUOISE II (otvoreno ispitivanje)	380	GT1	grupa A: Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 nedelja) grupa B: Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 nedelja)
-------------------------------------	-----	-----	--

1. Dvostruko slepo, osim ako nije drugačije naznačeno.
2. Lečenima su se smatrali randomizovani ispitanici koji su primili najmanje jednu dozu lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
3. Lečenje je u svim grupama trajalo 12 nedelja, osim u ispitivanju TURQUOISE II, u kojem je jedna grupa lečena tokom 24 nedelje.
4. Nelečenima su se smatrali ispitanici koji prethodno nisu primili nikakvu terapiju za infekciju HCV-om.
5. Ispitanici prethodno lečeni kombinacijom peginterferon+ribavirin definisani su kao: ispitanici koji su doživeli relaps nakon prethodnog lečenja (ispitanici koji su na kraju perioda lečenja kombinacijom pegIFN/RBV u trajanju od najmanje 36 nedelja ili nakon toga imali nemerljive nivoe HCV RNK, ali su im nivoi HCV RNK ponovno postali merljive unutar 52 nedelje praćenja nakon lečenja) ili ispitanici koji su ostvarili delimičan odgovor na prethodno lečenje (ispitanici koji su lečeni kombinacijom pegIFN/RBV tokom najmanje 20 nedelja i koji su u 12. nedelji postigli smanjenje nivoe HCV RNK veće od ili jednako  $2 \log_{10}$  i.j./mL, ali nisu imali nemerljiv nivo HCV RNK na kraju lečenja) ili ispitanici koji nisu postigli odgovor na prethodno lečenje (ispitanici koji su lečeni kombinacijom pegIFN/RBV tokom najmanje 12 nedelja, ali nisu uspeali da postignu smanjenje HCV RNK od najmanje  $2 \log_{10}$  i.j./mL u 12. nedelji ili ispitanici koji su bili lečeni kombinacijom pegIFN/RBV tokom najmanje 4 nedelje i koji su u 4. nedelji postigli smanjenje HCV RNK od  $< 1 \log_{10}$  i.j./mL).

U svih šest ispitivanja je doza leka Exviera iznosila 250 mg dvaput na dan, a doza leka ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg jedanput na dan. Kod ispitanika koji su primali ribavirin, doza ribavirina iznosila je 1000 mg na dan kod ispitanika telesne mase manje od 75 kg odnosno 1200 mg na dan kod ispitanika telesne težine od 75 kg ili više.

Stabilan virusološki odgovor (SVR) bio je primarna mera ishoda za utvrđivanje stope izlečenja od HCV-a u ispitivanjima faze 3, a definisan je kao nivo HCV RNK ispod nivoa kvantifikacije ili merljivosti 12 nedelja nakon završetka lečenja (SVR12). Trajanje lečenja je u svakom ispitivanju bilo fiksno i nije se vodilo prema nivoima HCV RNK kod ispitanika (nije se primenjivao algoritam lečenja prema odgovoru). Vrednosti HCV RNK u plazmi merene su tokom kliničkih ispitivanja COBAS TaqMan HCV testom (verzija 2.0), namenjenim za upotrebu sa High Pure System. Donja granica kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) testa iznosila je 25 i.j./mL.

#### Klinička ispitivanja kod prethodno nelečenih odraslih ispitanika

##### *SAPPHIRE-I – prethodno nelečeni ispitanici sa infekcijom genotipom 1*

SAPPHIRE-I bilo je randomizovano, globalno, multicentrično, dvostruko slepo, placebo kontrolisano ispitivanje sprovedeno kod 631 prethodno nelečenog odraslog ispitanika sa hroničnom infekcijom virusom hepatitisa C genotipa 1 bez ciroze. Lek Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir primenjivali su se tokom

12 nedelja lečenja u kombinaciji sa ribavirinom. Ispitanici randomizovani u grupu koja je primala placebo dobijali su placebo tokom 12 nedelja, a nakon toga su u otvorenom delu ispitivanja tokom 12 nedelja primali lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom.

Medijana starosti lečenih ispitanika (N=631) iznosila je 52 godine (raspon: 18 do 70); 54,5% bili su muškarci; 5,4% bili su crnci; 16,2% imalo je indeks telesne mase od najmanje 30 kg/m<sup>2</sup>; 15,2% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 69,3% imalo je IL28B non-CC genotip; 79,1% imalo je početne nivoe HCV RNK od najmanje 800 000 i.j./mL; 15,4% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 8,7% premošćuću fibrozu (F3); 67,7% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 32,3% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1b.

U Tabeli 7 prikazane su stope SVR12 za prethodno nelečene ispitanike sa infekcijom genotipom 1 koji su primali lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom tokom 12 nedelja u ispitivanju SAPPHIRE-I.

**Tabela 7. SVR12 za prethodno nelečene ispitanike sa infekcijom genotipom 1 u ispitivanju SAPPHIRE-I**

Ishod lečenja	Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s RBV-om tokom 12 nedelja		
	n/N	%	95% CI
	<b>Ukupan SVR12</b>	456/473	96,4
HCV genotipa 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV genotipa 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
<b>Ishodi za ispitanike bez SVR12</b>			
Virusološki neuspeh tokom lečenja <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Relaps <sup>b</sup>	7/463	1,5	
Ostalo <sup>c</sup>	9/473	1,9	

CI = interval pouzdanosti

- Virusološki neuspeh tokom lečenja definisao se kao potvrđen nivo HCV-a od  $\geq 25$  i.j./mL nakon što je HCV RNK tokom lečenja bio  $< 25$  i.j./mL, potvrđeno povećanje HCV RNK od 1 log<sub>10</sub> i.j./mL u odnosu na najnižu zabeleženu vrednosti (*nadir*) ili postojan nivo HCV RNK od  $\geq 25$  i.j./mL tokom najmanje 6 nedelja lečenja.
- Relaps se definisao kao potvrđen nivo HCV RNK od  $\geq 25$  i.j./mL nakon lečenja, pre ili tokom razdoblja određivanja SVR12, među ispitanicima sa nivoom HCV RNK manjim od 25 i.j./mL pri poslednjem merenju tokom najmanje 11 nedelja lečenja.
- Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12, ali nisu doživeli virusološki neuspeh tokom lečenja niti relaps (npr. ispitanici za koje nedostaju podaci o nivouima HCV RNK u periodu određivanja SVR12).

Ni jedan ispitanik sa infekcijom HCV-om genotipa 1b nije doževio virusološki neuspeh tokom lečenja, a jedan je ispitanik sa infekcijom HCV-om genotipa 1b doživeo relaps.

*PEARL-III – prethodno nelečeni ispitanici sa infekcijom genotipom 1b*

PEARL-III bilo je randomizovano, globalno, multicentrično, dvostruko slepo, kontrolisano ispitivanje

sprovedeno na 419 prethodno nelečenih odraslih ispitanika sa hroničnom infekcijom virusom hepatitisa C genotipa 1b bez ciroze. Ispitanici su bili randomizovani u odnosu 1:1 za primanje lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, sa ribavirinom ili bez njega, tokom 12 nedelja lečenja.

Medijana starosti lečenih ispitanika (N=419) iznosila je 50 godina (raspon: 19 do 70); 45,8% bili su muškarci; 4,8% bili su crnci; 16,5% imalo je indeks telesne mase od najmanje 30 kg/m<sup>2</sup>; 9,3% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 79,0% imalo je IL28B non-CC genotip; 73,3% imalo je početni nivo HCV RNK od najmanje 800 000 i.j./mL; 20,3% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 10,0% premošćuću fibrozu (F3).

U Tabeli 8 prikazane su stope SVR12 za prethodno nelečene ispitanike sa infekcijom genotipom 1b koji su primali lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, sa ribavirinom ili bez njega, tokom 12 nedelja u ispitivanju PEARL III. U tom su ispitivanju stope SVR12 uz primenu lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirina (100%) bile slične onima postignutima uz primenu lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom (99,5%).

**Tabeli 8. SVR12 za prethodno nelečene ispitanike sa infekcijom genotipom 1b u ispitivanju PEARL III**

Ishod lečenja	Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tokom 12 nedelja					
	sa RBV-om			bez RBV-a		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Ukupan SVR12</b>	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
<b>Ishodi za ispitanike bez SVR12</b>						
Virusološki neuspeh tokom lečenja <sup>a</sup>	1/210	0,5		0/209	0	
Relaps <sup>b</sup>	0/210	0		0/209	0	
Ostalo <sup>c</sup>	0/210	0		0/209	0	

CI = interval pouzdanosti

- Virusološki neuspeh tokom lečenja definisao se kao potvrđen nivo HCV-a od  $\geq 25$  i.j./mL nakon što je HCV RNK tokom lečenja bio  $< 25$  i.j./mL, potvrđeno povećanje HCV RNK od 1 log<sub>10</sub> i.j./mL u odnosu na nadir ili postojan nivo HCV RNK od  $\geq 25$  i.j./mL tokom najmanje 6 nedelja lečenja.
- Relaps se definisao kao potvrđen nivo HCV RNK od  $\geq 25$  i.j./mL nakon lečenja, pre ili tekom razdoblja određivanja SVR12, među ispitanicima sa nivoom HCV RNK manjim od 25 i.j./mL pri poslednjem merenju tokom najmanje 11 nedelja lečenja.
- Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12, ali nisu doživeli virusološki neuspeh tokom lečenja niti relaps (npr. ispitanici za koje nedostaju podaci o nivouima HCV RNK u razdoblju određivanja SVR12).

#### *PEARL-IV – prethodno nelečeni ispitanici sa infekcijom genotipom 1a*

PEARL-IV bilo je randomizovano, globalno, multicentrično, dvostruko slepo, kontrolisano ispitivanje sprovedeno na 305 prethodno nelečenih odraslih ispitanika sa hroničnom infekcijom virusom hepatitisa C genotipa 1a bez ciroze. Ispitanici su bili randomizovani u odnosu 1:2 za primanje lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, u kombinaciji sa ribavirinom ili bez njega, tokom 12 nedelja lečenja.

Medijana starosti lečenih ispitanika (N=305) iznosila je 54 godine (raspon: 19 do 70); 65,2% bili su muškarci; 11,8% bili su crnci; 19,7% imalo je indeks telesne mase od najmanje 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,7% imalo je depresiju ili

bipolarni poremećaj u anamnezi; 69,2% imalo je IL28B non-CC genotip; 86,6% imalo je početne nivoe HCV RNK od najmanje 800 000 i.j./mL; 18,4% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 17,7% premošćuću fibrozu (F3).

U Tabeli 9 prikazane su stope SVR12 za prethodno nelečene ispitanike sa infekcijom genotipom 1a koji su primali lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom ili bez njega, tokom 12 nedelja u ispitivanju PEARL IV. Lek Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirina nisu bili neinferiorni u odnosu na kombinaciju lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavirs ribavirinom.

**Tabela 9. SVR12 za prethodno nelečene ispitanike sa infekcijom genotipom 1a u ispitivanju PEARL IV**

Ishod lečenja	Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tokom 12 nedelja					
	sa RBV-om			bez RBV-a		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Ukupan SVR12</b>	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
<b>Ishodi za ispitanike bez SVR12</b>						
Virusološki neuspeh tokom lečenja <sup>a</sup>	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relaps <sup>b</sup>	1/98	1,0		10/194	5,2	
Ostalo <sup>c</sup>	1/100	1,0		4/205	2,0	

CI = interval pouzdanosti

- Virusološki neuspeh tokom lečenja definisao se kao potvrđen nivo HCV-a od  $\geq 25$  i.j./mL nakon što je HCV RNK tokom lečenja bio  $< 25$  i.j./mL, potvrđeno povećanje HCV RNK od  $1 \log_{10}$  i.j./mL u odnosu na nadir ili postojan nivo HCV RNK od  $\geq 25$  i.j./mL tokom najmanje 6 nedelja lečenja.
- Relaps se definisao kao potvrđen nivo HCV RNK od  $\geq 25$  i.j./mL nakon lečenja, pre ili tokom razdoblja određivanja SVR12, među ispitanicima sa nivoom HCV RNK manjim od 25 i.j./mL pri poslednjem merenju tokom najmanje 11 nedelja lečenja.
- Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12, ali nisu doživeli virusološki neuspeh tokom lečenja niti relaps (npr. ispitanici za koje nedostaju podaci o nivouima HCV RNK u razdoblju određivanja SVR12).

*Klinička ispitivanja kod odraslih ispitanika prethodno lečenih kombinacijom peginterferon+ribavirin*

*SAPPHIRE-II –ispitanici sa infekcijom genotipom 1 prethodno lečeni kombinacijom peginterferon+ribavirin*

SAPPHIRE-II bilo je randomizovano, globalno, multicentrično, dvostruko slepo, placebom kontrolisano ispitivanje sprovedeno kod 394 ispitanika sa hroničnom infekcijom virusom hepatitisa C genotipa 1 bez ciroze koji nisu postigli SVR uz prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV. Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom primenjivali su se tokom 12 nedelja lečenja. Ispitanici randomizovani u grupu koja je primala placebo dobijali su placebo tokom 12 nedelja, a nakon toga su tokom 12 nedelja primali lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom.

Medijana starosti lečenih ispitanika (N=394) iznosila je 54 godine (raspon: 19 do 71); 49,0% nije ostvarilo

odgovor na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV, 21,8% ostvarilo je delimičan odgovor na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV, a 29,2% doživelo je relaps nakon prethodnog lečenja kombinacijom pegIFN/RBV; 57,6% ispitanika bili su muškarci; 8,1% bili su crnci; 19,8% imalo je indeks telesne mase od najmanje 30 kg/m<sup>2</sup>; 20,6% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 89,6% imalo je IL28B non-CC genotip; 87,1% imalo je početni nivo HCV RNK od najmanje 800 000 i.j. po mL; 17,8% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 14,5% premošćujuću fibrozu (F3); 58,4% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 41,4% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1b.

U Tabeli 10 prikazane su stope SVR12 za prethodno lečene ispitanike sa infekcijom genotipom 1 koji su primali lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom tokom 12 nedelja u ispitivanju SAPPHIRE-II.

**Tabela 10. SVR12 za ispitanike sa infekcijom genotipom 1 prethodno lečene kombinacijom peginterferon+ribavirin u ispitivanju SAPPHIRE-II**

Ishod lečenja	Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa RBV-om tokom 12 nedelja		
	n/N	%	95% CI
<b>Ukupan SVR12</b>	286/297	96,3	94,1; 98,4
<b>HCV genotipa 1a</b>	166/173	96,0	93,0; 98,9
Bez odgovora na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Delimičan odgovor na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Relaps nakon prethodnog lečenja kombinacijom pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
<b>HCV genotipa 1b</b>	119/123	96,7	93,6; 99,9
Bez odgovora na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Delimičan odgovor na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Relaps nakon prethodnog lečenja kombinacijom pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
<b>Efekti za ispitanike bez SVR12</b>			
Virusološki neuspeh tokom lečenja <sup>a</sup>	0/297	0	
Relaps <sup>b</sup>	7/293	2,4	
Ostalo <sup>c</sup>	4/297	1,3	

CI = interval pouzdanosti

- Virusološki neuspeh tokom lečenja definisao se kao potvrđen nivo HCV-a od  $\geq 25$  i.j./mL nakon što je HCV RNK tokom lečenja bio  $< 25$  i.j./mL, potvrđeno povećanje HCV RNK od 1 log<sub>10</sub> i.j./mL u odnosu na nadir ili postojan nivo HCV RNK od  $\geq 25$  i.j./mL tokom najmanje 6 nedelja lečenja.
- Relaps se definisao kao potvrđen nivo HCV RNK od  $\geq 25$  i.j./mL nakon lečenja, pre ili tokom perioda određivanja SVR12, među ispitanicima sa nivoom HCV RNK manjim od 25 i.j./mL pri poslednjem merenju tokom najmanje 11 nedelja lečenja.
- Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12, ali nisu doživeli virusološki neuspeh tokom lečenja niti relaps (npr. ispitanici za koje nedostaju podaci o nivouima HCV RNK u periodu određivanja SVR12).



Nijedan ispitanik sa HCV infekcijom genotipa 1b nije doživeo virusološki neuspeh tokom lečenja dok se relaps dogodio kod 2 ispitanika sa HCV infekcijom genotipa 1b.

*PEARL-II – ispitanici sa infekcijom genotipom 1b prethodno lečeni kombinacijom peginterferon+ribavirin*

PEARL-II bilo je randomizovano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje sprovedeno kod 179 odraslih ispitanika sa hroničnom infekcijom virusom hepatitisa C genotipa 1b bez ciroze koji nisu postigli SVR uz prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV. Ispitanici su bili randomizovani u odnosu 1:1 za primanje lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, s ribavirinom ili bez njega, tokom 12 nedelja lečenja.

Medijana starosti lečenih ispitanika (N=179) iznosila je 57 godina (raspon: 26 do 70); 35,2% nije ostvarilo odgovor na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV, 28,5% ostvarilo je delimičan odgovor na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV, a 36,3% doživelo je relaps nakon prethodnog lečenja kombinacijom pegIFN/RBV; 54,2% ispitanika bili su muškarci; 3,9% bili su crnci; 21,8% imalo je indeks telesne mase od najmanje 30 kg/m<sup>2</sup>; 12,8% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 90,5% imalo je IL28B non-CC genotip; 87,7% imalo je početne nivoe HCV RNK od najmanje 800 000 i.j./mL; 17,9% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 14,0% premošćujuću fibrozu (F3).

U Tabeli 11 prikazane su stope SVR12 za prethodno lečene ispitanike sa infekcijom genotipom 1b koji su primali lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, sa ribavirinom ili bez njega, tokom 12 nedelja u ispitivanju PEARL II. U tom je ispitivanju stopa SVR12 uz primenu lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bez ribavirina (100%) bila slična onoj postignutoj uz primenu lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom (96,6%).

**Tabela 11. SVR12 za ispitanike sa infekcijom genotipom 1b prethodno lečene kombinacijom peginterferon+ribavirin u ispitivanju PEARL II**

Ishod lečenja	Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tokom 12 nedelja					
	sa RBV-om			bez RBV-a		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Ukupan SVR12</b>	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Bez odgovora na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Delimičan odgovor na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Relaps nakon prethodnog lečenja kombinacijom pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
<b>Ishodi za ispitanike bez SVR12</b>						
Virusološki neuspeh tokom lečenja <sup>a</sup>	0/88	0		0/91	0	
Relaps <sup>b</sup>	0/88	0		0/91	0	



---

Ostalo <sup>c</sup>	2/88	2,3	0/91	0
---------------------	------	-----	------	---

---

CI = interval pouzdanosti

- a. Virusološki neuspeh tokom lečenja definisao se kao potvrđen nivo HCV-a od  $\geq 25$  i.j./mL nakon što je HCV RNK tokom lečenja bio  $< 25$  i.j./mL, potvrđeno povećanje HCV RNK od  $1 \log_{10}$  i.j./mL u odnosu na nadir ili postojan nivo HCV RNK od  $\geq 25$  i.j./mL tokom najmanje 6 nedelja lečenja.
- b. Relaps se definisao kao potvrđen nivo HCV RNK od  $\geq 25$  i.j./mL nakon lečenja, pre ili tokom perioda određivanja SVR12, među ispitanicima sa nivoom HCV RNK manjim od 25 i.j./mL pri poslednjem merenju tokom najmanje 11 nedelja lečenja.
- c. Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12, ali nisu doživeli virusološki neuspeh tokom lečenja niti relaps (npr. ispitanici za koje nedostaju podaci o nivouima HCV RNK u razdoblju određivanja SVR12).

Klinička ispitivanja kod ispitanika sa kompenzovanom cirozom

*TURQUOISE-II– ispitanici sa infekcijom genotipom 1 i kompenzovanom cirozom, prethodno nelečeni ili prethodno lečeni kombinacijom peginterferon+ribavirin*

TURQUOISE-II bilo je randomizovano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje sprovedeno isključivo kod 380 ispitanika sa infekcijom genotipom 1 i kompenzovanom cirozom (Child-Pugh stadijum A) koji prethodno nisu bili lečeni ili nisu postigli SVR uz prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV. Lek Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir primenjivali su se u kombinaciji sa ribavirinom tokom 12 ili 24 nedelje lečenja.

Medijana starosti lečenih ispitanika (N=380) iznosila je 58 godina (raspon: 21 do 71); 42,1% prethodno nije bilo lečeno; 36,1% nije ostvarilo odgovor na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV; 8,2% ostvarilo je delimičan odgovor na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV; 13,7% doživelo je relaps nakon prethodnog lečenja kombinacijom pegIFN/RBV; 70,3% ispitanika bili su muškarci; 3,2% bili su crnci; 28,4% imalo je indeks telesne mase od najmanje 30 kg/m<sup>2</sup>; 14,7% imalo je broj trombocita manji od  $90 \times 10^9/L$ , 49,7% imalo je nivo albumina manju od 40 g/L; 86,1% imalo je početne nivoe HCV RNK od najmanje 800 000 i.j. po mL; 81,8% imalo je IL28B non-CC genotip; 24,7% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 68,7% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 31,3% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1b.

U Tabeli 12 prikazane su stope SVR12 za ispitanike sa infekcijom genotipom 1 i kompenzovanom cirozom koji prethodno nisu bili lečeni ili su primali pegIFN/RBV

**Tabela 12. SVR12 za ispitanike sa infekcijom genotipom 1 i kompenzovanom cirozom koji prethodno nisu bili lečeni ili su primali pegIFN/RBV**

Ishod lečenja	Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa RBV-om					
	12 nedelja			24 nedelja		
	n/N	%	CI <sup>a</sup>	n/N	%	CI <sup>a</sup>
<b>Ukupan SVR12</b>	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
<b>HCV genotipa 1a</b>	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Prethodno nelečeni ispitanici	59/64	92,2		53/56	94,6	
Bez odgovora na prethodno lečenje kombinacijom	40/50	80,0		39/42	92,9	

pegIFN/RBV Delimičan odgovor na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Relaps nakon prethodnog lečenja kombinacijom pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV genotipa 1b</b>	<b>67/68</b>	<b>98,5</b>	<b>95,7; 100</b>	<b>51/51</b>	<b>100</b>	<b>93,0, 100</b>
Prethodno nelečeni ispitanici	22/22	100		18/18	100	
Bez odgovora na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Delimičan odgovor na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Relaps nakon prethodnog lečenja kombinacijom pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
<b>Efekti za ispitanike bez SVR12</b>						
Virusološki neuspeh tokom lečenja <sup>b</sup>	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relaps <sup>c</sup>	12/203	5,9		1/164	0,6	
Ostalo <sup>d</sup>	4/208	1,9		2/172	1,21	

CI = interval pouzdanosti

- Za primarnu meru ishoda za efikasnost (ukupna stopa SVR12) koriste se intervali pouzdanosti od 97,5%; za dodatne mere ishoda za efikasnost (stope SVR12 kod ispitanika sa infekcijom HCV-om genotipa 1a i 1b) koriste se intervali pouzdanosti od 95%.
- Virusološki neuspeh tokom lečenja definisao se kao potvrđen nivo HCV-a od  $\geq 25$  i.j./mL nakon što je HCV RNK tokom lečenja bio  $< 25$  i.j./mL, potvrđeno povećanje HCV RNK od  $1 \log_{10}$  i.j./mL u odnosu na nadir ili postojan nivo HCV RNK od  $\geq 25$  i.j./mL tokom najmanje 6 nedelja lečenja.
- Relaps se definisao kao potvrđen nivo HCV RNK od  $\geq 25$  i.j./mL nakon lečenja, pre ili tokom razdoblja određivanja SVR12, među ispitanicima sa nivoom HCV RNK manjim od 25 i.j./mL pri poslednjem merenju tokom najmanje 11 nedelja lečenja kod ispitanika koji su primili 12 nedelja lečenja odnosno tokom najmanje 22 nedelje lečenja koji su primili 24 nedelje lečenja.
- Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12, ali nisu doživeli virusološki neuspeh tokom lečenja niti relaps (npr. ispitanici za koje nedostaju podaci o nivoima HCV RNK u periodu određivanja SVR12).

Stope relapsa kod ispitanika sa infekcijom genotipom 1a i cirozom u odnosu na početne laboratorijske vrednosti

prikazane su u Tabeli 13.

**Tabela 13. TURQUOISE-II: Stope relapsa u odnosu na početne laboratorijske vrednosti kod ispitanika sa infekcijom genotipom 1a i kompenzovanom cirozom nakon 12 i 24 nedelje lečenja**

	<b>Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa RBV-om grupa lečena 12 nedelje</b>	<b>Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sa RBV-om grupa lečena 24 nedelje</b>
Broj ispitanika sa odgovorom na lečenje na završetku ispitivanja	135	113
AFP* < 20 nanograma/mL, broj trombocita $\geq 90 \times 10^9/L$ , i albumin $\geq 35$ g/L pre početka lečenja		
Da (po sva tri navedena parametra)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Ne (za neki od navedenih parametara)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= $\alpha$ -fetoprotein u serumu		

Kod ispitanika koji su pre početka lečenja ispunjavali kriterijume za vrednosti po sva tri parametra (AFP < 20 nanograma/mL, broj trombocita  $\geq 90 \times 10^9/L$ , i albumin  $\geq 35$  g/L), stope relapsa bile su slične kod ispitanika iz grupe koja je lečena 12 nedelja kao i kod ispitanika iz grupe koja je lečena 24 nedelje.

#### Analiza objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja

##### *Postojanost odgovora*

Ukupno je 660 ispitanika u kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3 postiglo željene nivoe HCV RNK i u trenutku određivanja SVR12 i u trenutku određivanja SVR24. Među tim je ispitanicima pozitivna prediktivna vrednost SVR12 za SVR24 iznosila 99,8%.

##### *Analiza objedinjenih podataka o efikasnosti*

U kliničkim ispitivanjima faze 3, 1083 ispitanika (uključujući 189 ispitanika sa kompenzovanom cirozom) primalo je režim lečenja preporučen za njihov podtip genotipa 1 HCV-a, status ciroze i relevantne temeljne značajnosti. U Tabeli 14 prikazane su stope SVR-a za te ispitanike.

Među ispitanicima koji su primali preporučeni režim, njih je 97% postiglo ukupan SVR (189 pacijenata sa kompenzovanom cirozom postigla su 96% SVR-a), dok je kod 0,5% ispitanika nastupio virusološki proboj, a 1,3% ispitanika doživelo je relaps nakon lečenja.

**Tabela 14. Stope SVR12 za preporučene režime lečenja prema populaciji pacijenata**

<b>HCV genotipa 1b</b>	<b>HCV genotipa 1a</b>
------------------------	------------------------

	<b>Bez ciroze</b>	<b>Sa kompenzovanom cirozom</b>	<b>Bez ciroze</b>	<b>Sa kompenzovanom cirozom</b>
	<b>ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i Exviera</b>	<b>ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i Exviera s RBV-om</b>	<b>ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i Exviera s RBV-om</b>	<b>ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i Exviera s RBV-om</b>
	<b>12 nedelja</b>	<b>12 nedelja</b>	<b>12 nedelja</b>	<b>24 nedelje</b>
Prethodno nelečeni ispitanici	100%(210/210)	100% (22/22)	96% (403/420)	95% (53/56)
Ispitanici prethodno lečeni sa pegIFN + RBV	100% (91/91)	98% (45/46)	96% (166/173)	95% (62/65)
Relaps nakon prethodnog lečenja	100% (33/33)	100% (14/14)	94% (47/50)	100% (13/13)
Delimičan odgovor na prethodno lečenje	100% (26/26)	86% (6/7)	100% (36/36)	100% (10/10)
Bez odgovora na prethodno lečenje	100% (32/32)	100% (25/25)	95% (83/87)	93% (39/42)
<b>UKUPNO</b>	<b>100% (301/301)</b>	<b>99% (67/68)</b>	<b>96% (569/593)</b>	<b>95% (115/121)</b>

#### *Uticao prilagođavanja doze ribavirina na verovatnoću postizanja SVR-a*

U kliničkim ispitivanjima faze 3, u 91,5% ispitanika nije bilo potrebno prilagođavati dozu ribavirina tokom terapije. Kod 8,5% ispitanika kojima je doza ribavirina prilagođena tokom terapije, stopa SVR-a (98,5%) bila je uporediva sa onom postignutom kod ispitanika koji su tokom čitavog lečenja primali početnu dozu ribavirina.

#### *Kliničko ispitivanje sa ispitanicima koji imaju infekciju genotipom 1 HCV-a i istovremenu infekciju virusom HIV -1*

U otvorenom kliničkom ispitivanju (TURQUOISE-I) ispitivala se efikasnost i bezbednost lečenja primenom leka Exviera u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavinom i ribavirinom, tokom 12 ili 24 nedelje kod 63 ispitanika koji imaju hroničnu infekciju virusom hepatitisa C genotipa 1 i istovremenu infekciju virusom HIV-1. Videti deo 4.2 za preporuke o određivanju doza leka kod pacijenata sa istovremenim infekcijama virusom HCV-a i virusom HIV-1. Ispitanici su bili na stalnom režimu lečenja antiretroviroticima koji uključuje atazanavir ili raltegravir, čiju koncentraciju povećava ritonavir, uz istovremenu primenu nosača tenofovira plus emtricitabin ili lamivudin.

Medijana starosti lečenih ispitanika (N=63) iznosila je 51 godinu (raspon: 31 do 69) - 24% ispitanika bili su crnci, 81% ispitanika imalo je IL28B non-CC genotip, 19 % je imalo kompenzovanu cirozu, 67% ispitanika nije prethodno lečilo infekciju HCV-om, 33% nije ostvarilo odgovor na prethodno lečenje kombinacijom pegIFN/RBV, 89% ispitanika imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a.

Tabela 15 prikazuje stope SVR12 kod ispitanika sa infekcijom virusom hepatitisa C genotipa 1 i istovremenu infekciju virusom HIV-1 u TURQUOISE-I.

**Tabela 15. Stopa SVR12 kod ispitanika koji imaju istovremenu infekciju virusom HIV-1 u kliničkom ispitivanju TURQUOISE-I**

<b>Krajnja tačka</b>	<b>Grupa A 12 nedelja N = 31</b>	<b>Grupa B 24 nedelje N = 32</b>
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93.5) [79.3, 98.2]	29/32 (90.6) [75.8, 96.8]
Ishod za ispitanike bez SVR12		
Virusološki neuspeh tokom lečenja <sup>a</sup>	0	1
Relaps nakon lečenja <sup>b</sup>	1	2 <sup>c</sup>
Ostalo <sup>d</sup>	1	0

- Virusološki neuspeh tokom lečenja definisao se kao potvrđen nivo HCV-a od  $\geq 25$  i.j./mL nakon što je HCV RNK tokom lečenja bio  $< 25$  i.j./mL, potvrđeno povećanje HCV RNK od  $1 \log_{10}$  i.j./mL u odnosu na nadir ili postojan nivo HCV RNA od  $\geq 25$  i.j./mL tokom najmanje 6 nedelja lečenja.
- Relaps se definisao kao potvrđen nivo HCV RNA od  $\geq 25$  i.j./mL nakon lečenja, pre ili tokom razdoblja određivanja SVR12, među ispitanicima sa nivoom HCV RNA manjim od 25 i.j./mL pri poslednjem merenju tokom najmanje 11 nedelja lečenja
- Virusološki neuspeh je, verovatno, rezultat ponovne infekcije s obzirom na rezultate analize uzoraka uzetih pre lečenja i nakon virusološkog neuspeha.
- Ostalo uključuje ispitanike koji nisu postigli SVR12, ali nisu doživeli virusološki neuspeh tokom lečenja niti relaps (npr. ispitanici za koje nedostaju podaci o nivouima HCV RNA u periodu određivanja SVR12).

U kliničkom ispitivanju TURQUOISE-I, stopa SVR12 kod ispitanika koji imaju istovremenu infekciju HCV-om i virusom HIV-1 bila je ista kao i stopa SVR12 zabeležena u fazi 3 ovog ispitivanja kod ispitanika koji imaju monoinfekciju HCV-om. Svi ispitanici (7 od 7) sa infekcijom genotipom 1b i 51 od 56 ispitanika sa infekcijom genotipom 1a postigli su SVR12. 5 od 6 ispitanika sa kompenzovanom cirozom u svakoj grupi ostvarili su SVR12.

#### *Klinička ispitivanja na pacijentima sa transplantiranom jetrom*

U CORAL-1 ispitivanju, ocenjivala se efikasnost i bezbednost leka Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribivarinom, tokom 24 nedelje lečenja, kod 34 pacijenata sa presađenom jetrom koji imaju infekciju HCV-om genotipa 1 i kojima je u trenutku uključivanja u ispitivanje prošlo više od 12 meseci od transplantacije. Dozu ribivarina za svakog ispitanika pojedinačno određivao je sam ispitivač, pri čemu je većina pacijenata primala od 600 do 800 mg kao početnu dozu a većina je dozu od 600 do 800 mg/dan primala i na kraju ispitivanja.

U ispitivanje je uključeno 34 ispitanika (29 sa infekcijom HCV-om genotipa 1a i 5 sa infekcijom HCV-om genotipa 1b) koji nakon transplantacije nisu primali lečenje za infekciju HCV-om i koji su imali fibrozu stepena F2 ili manje po METAVIR skali. 33 ispitanika od 34 (97,1%) postigli su SVR12 (96,6% ispitanika sa infekcijom HCV-om genotipa 1a i 100% ispitanika sa infekcijom HCV-om genotipa 1b). Kod jednog ispitanika sa infekcijom HCV-om genotipa 1a zabeležen je relaps nakon lečenja.

### *Kliničko ispitivanje na hroničnim zavisnicima od opijata koji primaju supstitucionu terapiju*

U fazi 2 multicentričnog, otvorenog ispitivanja sa jednom grupom od 38 nelečenih ispitanika ili lečenih kombinacijom pegIFN/RBV, bez ciroze, sa infekcijom HCV-om genotipa 1 koji uzimaju stalnu dozu metadona (N=19) ili buprenorfina sa ili bez naloksona (N=19), ispitanici su tokom 12 nedelja primali lekove Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji sa ribavirinom.

Medijana starosti lečenih ispitanika iznosila je 51 godinu (raspon: 26 - 64 godine) - 65.8% muškaraca, 5.3% crnaca. Većina ispitanika (86.8%) imalo je početni nivo HCV RNA najmanje 800,000 i.j./mL a većina (84.2%) je imala infekciju HCV-om genotipa 1a, 68.4% je imalo IL28B non-CC genotipa, 15.8% je imalo portalnu fibrozu (F2) a 5.3% premošćuću („bridging“) fibrozu (F3) dok 94.7% ispitanika nije prethodno lečilo infekciju HCV-om.

Sveukupno, 37 (97,4%) od 38 ispitanika postiglo je SRV12. Ni kod jednog ispitanika nije zabeležen virusološki neuspeh niti relaps.

#### *Pedijatrijska populacija:*

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u lečenju hroničnog hepatitisa C (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Farmakokinetička svojstva kombinacije lekova Exviera i ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ocenjena su kod zdravih odraslih ispitanika i kod ispitanika sa hroničnim hepatitisom C. U Tabeli 16 navode se srednje vrednosti  $C_{max}$  i AUC-a leka Exviera u dozi od 250 mg dvaput na dan u kombinaciji sa lekom ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u dozi od 25 mg/150 mg/100 mg jedanput na dan nakon višestrukih doza primenjenih sa hranom kod zdravih dobrovoljaca.

**Tabela 16. Geometrijske srednje vrednosti  $C_{max}$  i AUC-a nakon višestrukih doza leka Exviera 250 mg dvaput na dan i leka ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg jedanput na dan primenjenih sa hranom kod zdravih dobrovoljaca**

	$C_{max}$ (nanograma/mL) (CV%)	AUC (nanograma*h/mL) (CV%)
Dasabuvir	1030 (31)	6840 (32)

### Resorpcija

Nakon peroralne primene dasabuvir se resorbovao uz srednju vrednost  $t_{max}$  od približno 4 do 5 sati. Izloženost dasabuviru povećavala se proporcionalno dozi, uz minimalnu kumulaciju. Farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže za dasabuvir, kad se primenjuje istovremeno sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirirom, postiže se nakon približno 12 dana primene.

### *Uticaji hrane*

Dasabuvir je potrebno primenjivati sa hranom. Sva klinička ispitivanja dasabuvira sprovedena su nakon njegove primene sa hranom.

U odnosu na primenu natašte, hrana je povećala izloženost (AUC) dasabuviru do 30%. Povećanje izloženosti bilo je slično nezavisno od vrste obroka (npr. obrok sa visokim udelom masnoća naspram obroka sa umerenim udelom masnoća) ili njegovoj kalorijskoj vrednosti (približno 600 kcal naspram približno 1000 kcal). Kako bi se poboljšala resorpcija, lek Exviera treba uzimati sa hranom, nezavisno od udela masti ili kalorijske vrednosti obroka.

### Distribucija

Dasabuvir se u velikoj meri veže za proteine u plazmi. Vezivanje za proteine u plazmi nije značajno izmenjeno kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne ili funkcije jetre. Kod ljudi su se odnosi između koncentracije u krvi i koncentracije u plazmi kretali u rasponu od 0,5 do 0,7, što upućuje na to da se dasabuvir prvenstveno raspodeljuje u plazmatski deo pune krvi. Više od 99,5% dasabuvira i 94,5% M1 glavnog metabolita dasabuvira vezalo se za proteine u ljudskoj plazmi pri rasponu koncentracija od 0,05 do 5 mikrograma/mL. Pri ravnotežnim koncentracijama odnos izloženosti M1 u odnosu na dasabuvir je otprilike 0,6. Uzimajući u obzir vezivanje za proteine i *in vitro* aktivnost M1 protiv genotipa 1 HCV-a, očekivan je doprinos efikasnosti sličan onome dasabuvira. Dodatno, M1 je supstrat transporterima jetre iz grupe OATP i OCT1 i na taj način koncentracija hepatocita i njihov doprinos efikasnosti može biti veći nego dasabuvira.

### Biotransformacija

Dasabuvir se najvećim delom metaboliše posredstvom CYP2C8, a u manjoj meri posredstvom CYP3A. Nakon primene doze od 400 mg <sup>14</sup>C-dasabuvira kod ljudi, neizmenjeni dasabuvir bio je glavna komponenta (približno 60%) radioaktivnosti povezane sa lekom u plazmi. U plazmi je pronađeno sedam metabolita. Najzastupljeniji metabolit u plazmi bio je M1, koji je činio 21% cirkulišuće radioaktivnosti povezane sa lekom nakon primene jednokratne doze; M1 se formira oksidativnim metabolizmom uglavnom putem CYP2C8.

### Eliminacija

Nakon primene dasabuvira sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavrirom, srednja vrednost poluvremena eliminacije dasabuvira u plazmi iznosila je približno 6 sati. Nakon primene doze od 400 mg <sup>14</sup>C-dasabuvira, približno 94% radioaktivnosti pronađeno je u fecesu, a ograničena količina radioaktivnosti (približno 2%) u urinu. Nepromenjeni dasabuvir iznosio je 26,2%, a M1 31,5% ukupne doze u fecesu. M1 se uglavnom izlučuje direktnom bilijarnom ekskrecijom, uz doprinos glukuronidacije posredovane UGT-om i u manjoj meri oksidativnog metabolizma.

Dasabuvir ne inhibira transporter organskih anjona (OAT1) *in vivo* pa se ne očekuje da će inhibirati transportere organskih katjona (OCT2), transportere organskih anjona (OAT3) niti proteine za izlučivanje višestrukih lekova i toksina (MATE1 i MATE2K) pri klinički značajnim koncentracijama; stoga Exviera ne utiče na prenos lekova tim proteinima.



---

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize podataka iz faze 3 kliničkih studija, povećanje od 10 godina, ili smanjenje u starostnom uzrastu od 54 godina (medijana starosti u fazi 3 studija) rezultuje u <10% promene u izloženosti dasabuviru. Nema farmakokinetičkih podataka kod pacijenata >75 godina.

### *Pol ili telesna masa*

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize podataka iz faze 3 kliničkih studija, ženski ispitanici imaju otprilike 14 do 30% višu izloženost dasabuviru u odnosu na muške ispitanike. Promena od 10 kg pri telesnoj masi od 76 kg (medijana težine u fazi 3 ispitivanja) rezultuje u <10% promene u izloženosti dasabuviru.

### *Rasa ili etničko poreklo*

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize podataka iz faze 3 kliničkih ispitivanja, Azijati su imali 29% do 39% višu izloženost dasabuviru od onih koji nisu Azijati.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika kombinacije ombitasvira u dozi od 25 mg, paritaprevira u dozi od 150 mg i ritonavira u dozi od 100 mg, sa dasabuvikom u dozi od 400 mg, ocenjena je kod ispitanika sa blagim (CrCl: 60 do 89 mL/min), umerenim (CrCl: 30 do 59 mL/min) i teškim (CrCl: 15 do 29 mL/min) oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom bubrega.

Kod ispitanika sa blagim oštećenjem funkcije bubrega srednje vrednosti AUC-a bile su povišene za 21%, kod onih sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega za 37% dok su u onih sa teškim oštećenjem funkcije bubrega bile povišene za 50%. Vrednosti AUC-a za M1 dasabuvira bile su snižene za 6%, 10% odnosno 13%.

Promene u izloženosti dasabuviru kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega se ne smatraju klinički značajnima. Exviera nije proučavana kod pacijenata na dijalizi (videti odeljak 4.2).

### *Oštećenje jetre*

Farmakokinetika kombinacije dasabuvira u dozi od 400 mg sa ombitasvirom u dozi od 25 mg, paritaprevira u dozi od 200 mg i ritonavikom u dozi od 100 mg ocenjena je kod ispitanika sa blagim (Child-Pugh stadijum A), umerenim (Child-Pugh stadijum B) i teškim (Child-Pugh stadijum C) oštećenjem jetre u odnosu na ispitanike sa normalnom funkcijom jetre.

Kod ispitanika sa blagim oštećenjem jetre, srednje vrednosti AUC-a bile su povišene za 17%, kod onih sa umerenim oštećenjem bubrega 16% niže dok su kod onih sa teškim oštećenjem jetre bile povišene za 325%. Vezivanje dasabuvira i M1 metabolita za proteine plazme nije bilo značajno različito u odnosu na kontrolnu grupu.

Promene u izloženosti dasabuviru kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem jetre se ne smatraju klinički



značajnima. Efikasnost i bezbednost leka Exviera u kombinaciji sa ombitasvirom/paritaprevirom/ritonaviirom nije utvrđena kod pacijenata sa infekcijom HCV-om i umerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadijum B) (videti odeljak 4.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nije ispitivana farmakokinetika leka Exviera i ombitasvira/paritaprevira/ritonavira kod pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 4.2).

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Dasabuvir nije bio genotoksičan u nizu *in vitro* ili *in vivo* testova, uključujući test mutagenosti na bakterijama, test hromozomskih aberacija na limfocitima iz ljudske periferne krvi i *in vivo* mikronukleusni test na pacovima.

U 6-mesečnom istraživanju na transgeničnim miševima, dasabuvir nije bio kancerogen ni pri najvišoj ispitivanoj dozi (2 g/kg/dan), koja je dovela do približno 39 puta veće izloženosti dasabuviru (određene na osnovu AUC-a) od izloženosti koja se postiže kod ljudi nakon primene preporučene doze od 500 mg (250 mg dvaput na dan).

U toku su studije karcinogenosti dasabuvira na pacovima.

Dasabuvir nije uticao na vitalnost embriona/fetusa niti na plodnost glodara i nije bio teratogen u dve vrste. Nisu prijavljeni štetni efekti na ponašanje, reprodukciju ili razvoj mladunčadi. Najveća ispitivana doza dasabuvira dovela je do izloženosti 33 do 48 puta veće (pacov) odnosno 12 puta veće (kunić) od izloženosti u ljudi nakon primene maksimalne preporučene kliničke doze.

Dasabuvir je bio najzastupljenija komponenta primećena u mleku ženki pacova u laktaciji, ali nije imao efekta na mladunčad koja su sisala. Poluvreme eliminacije u mleku pacova bilo je nešto kraće nego u plazmi, dok je AUC bio dvostruko veći nego u plazmi. S obzirom da je dasabuvir BCRP supstrat, distribucija u mleko se može menjati ukoliko je prenosnik inhibiran ili indukovano istovremenom primenom drugih lekova. Materije potekle od dasabuvira u minimalnoj su meri prolazile kroz placentu skotnih ženki pacova.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna (E460(i))

laktoza, monohidrat

kopovidon K28

kroskarmeloza-natrijum

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

magnezijum-stearat (E470b)

#### Film omotač:

Opadry® 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)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenjivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

2 godine

## **6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

## **6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže**

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

## **6.6. 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.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO ABBVIE BIOPHARMACEUTICALS GMBH BEOGRAD-NOVI BEOGRAD  
Bulevar Mihajla Pupina 115 E, Beograd

## **8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE**

515-01-04862-14-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE**

21.10.2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2015.



Agencija za lekove i  
medicinska sredstva Srbije

---