

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir και 50 mg ritonavir.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ροζ, επιμήκη, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαστάσεων 18,8 mm x 10,0 mm, χαραγμένα με την ένδειξη 'AV1' στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Viekirax ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) σε ενήλικες (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, και 5.1).

Για τη δραστηριότητα ανά γονότυπο του ιού της ηπατίτιδας C (HCV), βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Viekirax πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται από ένα γιατρό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Viekirax είναι δύο δισκία 12,5 mg / 75 mg / 50 mg άπαξ ημερησίως από στόματος μαζί με τροφή.

Το Viekirax πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της λοίμωξης HCV (βλέπε Πίνακα 1).

**Πίνακας 1. Συνιστώμενο(α) συγχορηγούμενο(α) φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) και διάρκεια της θεραπείας με το Viekirax ανά πληθυσμό ασθενών**

Πληθυσμός ασθενών	Θεραπεία*	Διάρκεια
Γονότυπος 1b, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Viekirax + dasabuvir	12 εβδομάδες
Γονότυπος 1a, χωρίς κίρρωση	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	12 εβδομάδες
Γονότυπος 1a, με αντιρροπούμενη κίρρωση	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	24 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.1)
Γονότυπος 4, χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση	Viekirax + ribavirin	12 εβδομάδες
* Σημείωση: Ακολουθείστε τις συστάσεις δοσολογίας για το γονότυπο 1a σε ασθενείς με άγνωστο υπότυπο γονότυπου 1 ή με λοίμωξη μικτού γονότυπου 1.		

Για συγκεκριμένες οδηγίες δοσολογίας για το dasabuvir και το ribavirin, συμπεριλαμβανομένης της τροποποίησης της δόσης, ανατρέξτε στις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

#### *Παραληφθείσες δόσεις*

Σε περίπτωση που παραληφθεί μία δόση του Viekirax, η συνταγογραφηθείσα δόση μπορεί να ληφθεί μέσα σε 12 ώρες. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 12 ώρες από τότε που το Viekirax λαμβάνεται συνήθως, η παραληφθείσα δόση ΔΕΝ πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής πρέπει να πάρει την επόμενη δόση σύμφωνα με το σύνηθες δοσολογικό σχήμα. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να μη λαμβάνουν διπλή δόση.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *HIV-1 συλλοίμωξη*

Ακολουθείστε τις συστάσεις δοσολογίας στον Πίνακα 1. Για τη συνιστώμενη δοσολογία με αντιικούς παράγοντες κατά του HIV, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 (Θεραπεία ασθενών με HIV συλλοίμωξη) και την παράγραφο 4.5. Βλέπε παράγραφο 5.1 για περισσότερες πληροφορίες.

##### *Λήπτες ηπατικού μοσχεύματος*

Το Viekirax και το dasabuvir σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη συνιστάται για 24 εβδομάδες σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος με HCV λοίμωξη γονότυπου 1. Το Viekirax σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη συνιστάται στη λοίμωξη γονότυπου 4. Η χαμηλότερη δόση ριμπαβιρίνης κατά την έναρξη μπορεί να είναι κατάλληλη. Στη μελέτη μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν εξατομικευμένη και οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν 600 έως 800 mg την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.1). Για τη συνιστώμενη δοσολογία με αναστολείς της καλσινευρίνης βλέπε παράγραφο 4.5.

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Viekirax για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Viekirax για τους ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς που απαιτείται ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Viekirax σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A). Το Viekirax δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Το Viekirax αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) (βλέπε παραγράφους 4.3 και 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Viekirax σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία προορίζονται για από στόματος χρήση. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα (δηλ. οι ασθενείς δεν πρέπει να μασούν, να σπάνε ή να διαλύουν το δισκίο). Για τη μεγιστοποίηση της απορρόφησης, τα δισκία Viekirax πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή, ανεξαρτήτως της περιεκτικότητας λιπαρών και των θερμίδων (βλέπε παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη, όπως αυτά που περιέχονται στα περισσότερα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά ή αντισυλληπτικούς κολπικούς δακτυλίους (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.5).

Φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά συμβάματα δεν πρέπει να συγχρησιμοποιούνται με το Viekirax (βλέπε παράγραφο 4.5). Παραδείγματα παρατίθενται παρακάτω.

Υποστρώματα του CYP3A4:

- αλφουζοσίνη υδροχλωρική
- αμιωδαρόνη
- αστεμιζόλη, τερφεναδίνη
- σισαπρίδη
- κολχικίνη σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία
- δρонеδαρόνη
- εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργονοβίνη, μεθυλεργομητρίνη
- φουσιδικό οξύ
- λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη
- λουρασιδόνη
- από στόματος μιδαζολάμη, τριαζολάμη

- πιμοζίδη
- κουετιαπίνη
- κινιδίνη
- ρανολαζίνη
- σαλμετερόλη
- σιλδεναφίλη (όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης)
- ticagrelor

Η συγχρόνηση του Viekirax με ή χωρίς dasabunivir με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι ισχυροί ή μέτριοι ενζυμικοί επαγωγείς ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση των συγκεντρώσεων των ombitasvir, paritaprevir και ritonavir στο πλάσμα και να μειώσει τη θεραπευτική τους δράση και δεν πρέπει να συγχωρηθούν (βλέπε παράγραφο 4.5). Παραδείγματα ισχυρών ή μέτριων ενζυμικών επαγωγέων που αντενδείκνυται παρατίθενται παρακάτω.

Ενζυμικοί επαγωγείς:

- καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη
- εφραβιρένζη, νεβιραπίνη, ετραβιρίνη
- enzalutamide
- μιτοτάνη
- ριφαμπικίνη
- St. John's Wort (βαλσαμόχορτο, *Hypericum perforatum*)

Η συγχρόνηση του Viekirax με ή χωρίς dasabunivir με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης του paritaprevir στο πλάσμα και δεν πρέπει να συγχωρηθούν με το Viekirax (βλέπε παράγραφο 4.5). Παραδείγματα ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 που αντενδείκνυται παρατίθενται παρακάτω.

CYP3A4 αναστολείς:

- cobicistat
- ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τιπραναβίρη
- ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη
- κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη
- conivaptan

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Γενικά

Το Viekirax δε συνιστάται να χορηγείται ως μονοθεραπεία και πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

##### Κίνδυνος ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης και ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με κίρρωση

Ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης και ηπατική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων μεταμόσχευσης ήπατος ή θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Viekirax με ή χωρίς dasabunivir και με ή χωρίς ριμπαβιρίνη. Οι περισσότεροι ασθενείς με αυτές τις σοβαρές εκβάσεις είχαν αποδεικτικά στοιχεία προχωρημένης ή μη αντιρροπούμενης κίρρωσης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Αν και η αιτιότητα είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί λόγω ιστορικού προχωρημένης ηπατικής νόσου, ο πιθανός κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Το Viekirax δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B). Το Viekirax αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3, 4.8 και 5.2).

Για ασθενείς με κίρρωση:

- Παρακολούθηση για κλινικά σημεία και συμπτώματα ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης (όπως ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αιμορραγία κισσών).
- Ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των άμεσων επιπέδων χολερυθρίνης, πρέπει να διενεργούνται κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια των πρώτων 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικά.
- Διακόψτε τη θεραπεία σε ασθενείς που παρουσιάζουν ενδείξεις ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης.

#### Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών με Viekirax και dasabuvir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, παροδικές αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) σε επίπεδα μεγαλύτερα από 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο εμφανίστηκαν σε ποσοστό περίπου 1% των ασθενών (35 από τους 3.039). Οι αυξήσεις της ALT ήταν ασυμπτωματικές και γενικά συνέβησαν μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας, χωρίς παράλληλες αυξήσεις της χολερυθρίνης, και μειώθηκαν εντός περίπου δύο εβδομάδων από την έναρξη με τη συνεχή χορήγηση του Viekirax και του dasabuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη.

Αυτές οι αυξήσεις της ALT ήταν σημαντικά πιο συχνές στην υποομάδα των ασθενών που λάμβαναν φαρμακευτικά προϊόντα που περιείχαν αιθινυλοιστραδιόλη, όπως συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά ή αντισυλληπτικούς κολπικούς δακτύλιους (6 από τους 25 ασθενείς) (βλέπε παράγραφο 4.3). Αντιθέτως, το ποσοστό των αυξήσεων της ALT σε άτομα που χρησιμοποιούν άλλους τύπους οιστρογόνων, όπως συνήθως σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (δηλαδή, από του στόματος και τοπική οιστραδιόλη και συζευγμένα οιστρογόνα) ήταν παρόμοια με το ποσοστό που παρατηρείται σε άτομα που δεν έκαναν χρήση προϊόντων που περιέχουν οιστρογόνα (περίπου 1% σε κάθε ομάδα).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη (δηλαδή τα περισσότερα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά ή αντισυλληπτικοί κολπικοί δακτύλιοι) πρέπει να τα αλλάξουν με μια εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης (π.χ., αντισυλληπτικά μόνο με προγεστερόνη ή μη ορμονικές μεθόδους) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Viekirax και dasabuvir (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Παρά το γεγονός ότι οι αυξήσεις στην ALT που σχετίζονται με το Viekirax και το dasabuvir ήταν ασυμπτωματικές, πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να παρακολουθούν για πρώιμα προειδοποιητικά σημεία ηπατικής φλεγμονής, όπως κόπωση, αδυναμία, έλλειψη όρεξης, ναυτία και έμετο, καθώς και μεταγενέστερα συμπτώματα όπως ίκτερος και αποχρωματισμένα κόπρανα, και να συμβουλευονται αμέσως ένα γιατρό, εάν εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα. Δεν είναι απαραίτητη η τακτική παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που δεν έχουν κίρρωση (για τους κίρρωτικούς, βλέπε παραπάνω). Η πρόωρη διακοπή μπορεί να οδηγήσει σε αντοχή στο φάρμακο, ωστόσο οι επιπτώσεις για τη μελλοντική θεραπεία δεν είναι γνωστές.

#### Κύηση και ταυτόχρονη χρήση με ριμπαβιρίνη

Βλέπε επίσης παράγραφο 4.6.

Όταν το Viekirax λαμβάνεται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή εγκυμοσύνης από γυναίκες ασθενείς και γυναίκες συντρόφους αρρένων ασθενών, βλέπε παράγραφο 4.6 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης για επιπλέον πληροφορίες.

### Δραστικότητα ανά γονότυπο

Αναφορικά με τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα για διαφορετικούς γονότυπους του HCV, βλέπε παράγραφο 4.2. Αναφορικά με την ιολογική και κλινική δραστικότητα ανά γονότυπο, βλέπε παράγραφο 5.1.

Η αποτελεσματικότητα του Viekirax δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με HCV γονότυπους 2, 3, 5 και 6. Ως εκ τούτου, το Viekirax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών που έχουν μολυνθεί με αυτούς τους γονότυπους.

### Συγχορήγηση με άλλα άμεσης δράσης αντιικά κατά του HCV

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Viekirax έχουν τεκμηριωθεί σε συνδυασμό με το dasabunivir και/ή τη ριμπαβιρίνη. Η συγχορήγηση του Viekirax με άλλα αντιικά δεν έχει μελετηθεί και ως εκ τούτου δεν μπορεί να συστηθεί.

### Επαναθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του Viekirax σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε Viekirax, ή σε φάρμακα από τις ίδιες κατηγορίες όπως εκείνες του Viekirax (αναστολείς NS3/4A ή αναστολείς NS5A), δεν έχει αποδειχθεί. Αναφορικά με τη διασταυρούμενη αντοχή, βλέπε επίσης παράγραφο 5.1.

### Χρήση με γλυκοκορτικοειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A (π.χ. φλουτικαζόνη)

Να επιδεικνύεται προσοχή όταν χορηγείται το Viekirax με φλουτικαζόνη ή άλλα γλυκοκορτικοειδή, τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η ταυτόχρονη χρήση εισπνεόμενων γλυκοκορτικοειδών, που μεταβολίζονται από το CYP3A, μπορεί να αυξήσει τις συστηματικές εκθέσεις των γλυκοκορτικοειδών, και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου Cushing και επακόλουθης καταστολής των επινεφριδίων με σχήματα που περιείχαν ritonavir. Η ταυτόχρονη χρήση του Viekirax και γλυκοκορτικοειδών, ιδιαίτερα η μακροχρόνια χρήση, πρέπει να αρχίζει μόνο εάν το δυνητικό όφελος από τη θεραπεία υπερβαίνει τον κίνδυνο των δράσεων από τα συστηματικά κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.5).

### Χρήση με κολχικίνη

Η αλληλεπίδραση μεταξύ του Viekirax με ή χωρίς dasabunivir και της κολχικίνης δεν έχει αξιολογηθεί. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία συνιστάται μείωση της δοσολογίας της κολχικίνης ή διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη, σε περίπτωση που απαιτείται αγωγή με Viekirax με ή χωρίς dasabunivir (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται η χρήση κολχικίνης με Viekirax με ή χωρίς dasabunivir (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.5).

### Χρήση με στατίνες

Η σιμβαστατίνη, η λοβαστατίνη και η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.5).

### *Ροσουβαστατίνη*

Το Viekirax με το dasabunivir αναμένεται να αυξήσει την έκθεση σε ροσουβαστατίνη περισσότερο από 3 φορές. Σε περίπτωση που απαιτείται αγωγή με ροσουβαστατίνη κατά την περίοδο της θεραπείας, η μέγιστη ημερήσια δόση της ροσουβαστατίνης πρέπει να είναι 5 mg (βλέπε παράγραφο 4.5, Πίνακα 2). Η αύξηση της ροσουβαστατίνης όταν συνδυάζεται με Viekirax χωρίς dasabunivir είναι λιγότερο έντονη. Σε αυτό το συνδυασμό, η μέγιστη ημερήσια δόση της ροσουβαστατίνης πρέπει να είναι 10 mg (βλέπε παράγραφο 4.5, Πίνακα 2).

### *Πιταβαστατίνη και φλουβαστατίνη*

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ πιταβαστατίνης και φλουβαστατίνης και του Viekirax δεν έχουν διερευνηθεί. Θεωρητικώς, το Viekirax με και χωρίς dasabunivir αναμένεται να αυξήσει την έκθεση σε πιταβαστατίνη και φλουβαστατίνη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viekirax συνιστάται προσωρινή

αναστολή της λήψης πιταβαστατίνης/φλουβαστατίνης. Σε περίπτωση που απαιτείται αγωγή με στατίνες κατά την περίοδο της θεραπείας, είναι δυνατή η μετάβαση σε μειωμένη δόση πραβαστατίνης/ροσουβαστατίνης (βλέπε παράγραφο 4.5, Πίνακα 2).

#### Θεραπεία ασθενών με HIV συλλοίμωξη

Η χαμηλή δόση ritonavir, η οποία αποτελεί μέρος του σταθερού συνδυασμού του Viekirax, μπορεί να οδηγήσει σε αντοχή στους PI σε ασθενείς με HIV συλλοίμωξη χωρίς τρέχουσα αντιρετροϊκή θεραπεία. Οι ασθενείς με HIV συλλοίμωξη χωρίς κατασταλτική αντιρετροϊκή θεραπεία δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με Viekirax.

Οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων πρέπει να λαμβάνονται προσεκτικά υπόψη στο πλαίσιο της HIV συλλοίμωξης (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 4.5, Πίνακα 2).

Η αταζαναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με Viekirax και dasabunivir, εάν χορηγηθούν συγχρόνως. Να σημειωθεί πως η αταζαναβίρη πρέπει να λαμβάνεται χωρίς ritonavir, αφού ως μέρος του Viekirax παρέχονται 100 mg ritonavir άπαξ ημερησίως. Ο συνδυασμός ενέχει έναν αυξημένο κίνδυνο για υπερχολερυθριναιμία (συμπεριλαμβανομένου του οφθαλμικού ίκτερου), ειδικότερα όταν η ριμπαβιρίνη είναι μέρος του θεραπευτικού σχήματος για την ηπατίτιδα C.

Η δαρουναβίρη, σε δόση 800 mg άπαξ ημερησίως, εάν χορηγείται συγχρόνως με το Viekirax και το dasabunivir, μπορεί να χρησιμοποιηθεί απουσία εκτεταμένης αντοχής στους PI (μειωμένη έκθεση σε δαρουναβίρη). Να σημειωθεί πως η δαρουναβίρη πρέπει να λαμβάνεται χωρίς ritonavir, αφού ως μέρος του Viekirax παρέχονται 100 mg ritonavir άπαξ ημερησίως.

Αναστολείς της HIV πρωτεάσης, εκτός της αταζαναβίρης και της δαρουναβίρης (π.χ., ινδιναβίρη, σακουιναβίρη, τιπραναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη) αντενδείκνυνται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η έκθεση στη ραλτεγκραβίρη είναι σημαντικά αυξημένη (2 φορές). Ο συνδυασμός δεν συνδέθηκε με κάποια ιδιαίτερα θέματα ασφαλείας σε ένα περιορισμένο σύνολο ασθενών που έλαβαν θεραπεία για 12-24 εβδομάδες.

Η έκθεση στη ριλπιβιρίνη αυξάνεται σημαντικά (3-φορές) όταν η ριλπιβιρίνη χορηγείται σε συνδυασμό με Viekirax και dasabunivir, με αποτέλεσμα να υπάρχει ενδεχόμενο παράτασης του διαστήματος QT. Εάν προστεθεί ένας αναστολέας της HIV πρωτεάσης (αταζαναβίρη, δαρουναβίρη), η έκθεση στη ριλπιβιρίνη μπορεί να αυξηθεί ακόμη περισσότερο και, ως εκ τούτου, δεν συνιστάται. Η ριλπιβιρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, και στο πλαίσιο της επαναλαμβανόμενης ηλεκτροκαρδιογραφικής παρακολούθησης.

Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) εκτός από τη ριλπιβιρίνη (εφαβιρένζη, ετραβιρίνη και νεβιραπίνη) αντενδείκνυνται (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B

Περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας B (HBV), μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αντικούς παράγοντες άμεσης δράσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV/HCV λοίμωξη διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης της HBV και κατά συνέπεια θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Viekirax σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.



## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Viekirax μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς dasabunivir. Όταν συγχωρηγούνται, ασκούν αμοιβαία δράση μεταξύ τους (βλέπε παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, το προφίλ αλληλεπίδρασης των ενώσεων πρέπει να θεωρηθεί ως ένας συνδυασμός.

### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η συγχωρήγηση με ενζυμικούς επαγωγείς μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και αυξήσεων της ALT (βλέπε Πίνακα 2). Η συγχωρήγηση με αιθινυλοιστραδιόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αυξήσεων της ALT (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Παραδείγματα ενζυμικών επαγωγέων που αντενδείκνυται παρέχονται στην παράγραφο 4.3.

### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

*Πιθανότητα για το Viekirax να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα*

*In vivo* μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου αξιολόγησαν το αποτέλεσμα της θεραπείας του συνδυασμού, συμπεριλαμβανομένου του ritonavir.

Η ακόλουθη παράγραφος περιγράφει τα ειδικά ένζυμα μεταφοράς και μεταβολισμού που επηρεάζονται από το Viekirax με ή χωρίς dasabunivir. Βλέπε Πίνακα 2 για καθοδήγηση σχετικά με πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και συστάσεις για τη δοσολογία.

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4*

Το ritonavir είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A. Η συγχωρήγηση του Viekirax με ή χωρίς dasabunivir με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται ισχυρά από το CYP3A και για τα οποία τα αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα σχετίζονται με σοβαρά γεγονότα αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3 και Πίνακα 2).

Υποστρώματα του CYP3A που αξιολογήθηκαν σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων και μπορεί να απαιτήσουν προσαρμογή της δόσης και/ή κλινική παρακολούθηση περιλαμβάνουν (βλέπε Πίνακα 2) κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, αμλοδιπίνη, ριλπιβιρίνη και αλπραζολάμη. Παραδείγματα άλλων υποστρωμάτων του CYP3A4 που μπορεί να απαιτήσουν προσαρμογή της δόσης και/ή κλινική παρακολούθηση περιλαμβάνουν αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ. νιφεδιπίνη), και τραζοδόνη. Παρά το γεγονός ότι η βουπρενορφίνη και η ζολπιδέμη μεταβολίζονται επίσης από το CYP3A, μελέτες αλληλεπίδρασης δείχνουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχωρήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Viekirax με ή χωρίς dasabunivir (βλέπε Πίνακα 2).

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από την οικογένεια των OATP και την OCT1*

Το paritaprevir είναι ένας αναστολέας των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης OATP1B1 και OATP1B3, και το paritaprevir και το ritonavir είναι αναστολείς του OATP2B1. Το ritonavir είναι ένας *in vitro* αναστολέας του OCT1, ωστόσο η κλινική σχέση αυτού δεν είναι γνωστή. Η συγχωρήγηση του Viekirax με ή χωρίς dasabunivir με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα των OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 ή OCT1 μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των υποστρωμάτων των μεταφορέων, και ενδεχομένως να απαιτείται προσαρμογή της δόσης/κλινική παρακολούθηση. Τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν ορισμένες στατίνες (βλέπε Πίνακα 2), φεξοφαιναδίνη, ρεπαγλινίδη και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (π.χ., βαλσαρτάνη).

Τα υποστρώματα OATP1B1/3 που αξιολογήθηκαν σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου περιλαμβάνουν την πραβαστατίνη και τη ροσουβαστατίνη (βλέπε Πίνακα 2).

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από τη BCRP*

Τα paritaprevir, ritonavir και dasabunivir είναι *in vivo* αναστολείς του BCRP μεταφορέα. Η συγχωρήγηση του Viekirax με ή χωρίς dasabunivir μαζί με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του BCRP

μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυτών των υποστρωμάτων του μεταφορέα, και ενδεχομένως να απαιτείται προσαρμογή της δόσης/κλινική παρακολούθηση. Τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν τη σουλφασαλαζίνη, την ιματινίμη και μερικές από τις στατίνες (βλέπε Πίνακα 2).

Τα υποστρώματα του BCRP μεταφορέα που αξιολογήθηκαν σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου περιλαμβάνουν τη ροσουβαστατίνη (βλέπε Πίνακα 2).

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από τη P γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) στο έντερο*

Ενώ τα paritaprevir, ritonavir και dasabunivir είναι *in vitro* αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική αλλαγή στην έκθεση του υποστρώματος της P-gp, διγοξίνη, όταν χορηγήθηκε με Viekirax και dasabunivir. Ωστόσο, η συγχορήγηση της διγοξίνης με Viekirax χωρίς dasabunivir μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 2). Το Viekirax μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο πλάσμα φαρμακευτικών προϊόντων που είναι ευαίσθητα στην αλλαγμένη εντερική δραστηριότητα της P-gp (όπως το dabigatran etexilate).

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται με γλυκουρονίδωση (UGT1A1)*

Τα paritaprevir, ombitasvir και dasabunivir είναι αναστολείς του UGT1A1. Η συγχορήγηση του Viekirax με ή χωρίς dasabunivir με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το UGT1A1 οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα. Συνιστάται τακτική κλινική παρακολούθηση για τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. λεβοθυροξίνη). Βλέπε επίσης Πίνακα 2 για συγκεκριμένες συμβουλές για τη ραλτεγκραβίρη και τη βουπρενορφίνη, οι οποίες έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων.

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C19*

Η συγχορήγηση του Viekirax με ή χωρίς dasabunivir μπορεί να μειώσει τις εκθέσεις των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C19 (π.χ. λανσοπραζόλη, εσομεπραζόλη, s-μεφαινιτοΐνη), τα οποία μπορεί να απαιτούν προσαρμογή της δόσης/κλινική παρακολούθηση. Τα υποστρώματα CYP2C19 που έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων περιλαμβάνουν την ομεπραζόλη και την εσιταλοπράμη (βλέπε Πίνακα 2).

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C9*

Το Viekirax χορηγούμενο με ή χωρίς dasabunivir δεν επηρέασε την έκθεση του υποστρώματος CYP2C9, βαρφαρίνη. Άλλα υποστρώματα του CYP2C9 (ΜΣΑΦ (π.χ. ιβουπροφαίνη), αντιδιαβητικά (π.χ. γλιμεπιρίδη, γλιπιζίδη)) δεν αναμένεται να απαιτήσουν προσαρμογή της δόσης.

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2D6 ή το CYP1A2*

Το Viekirax χορηγούμενο με ή χωρίς dasabunivir δεν επηρέασε την έκθεση του υποστρώματος CYP2D6/CYP1A2, ντουλοξετίνη. Οι εκθέσεις της κυκλοβενζαπρίνης, ενός CYP1A2 υποστρώματος, μειώθηκαν. Μπορεί να απαιτηθεί κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης για άλλα υποστρώματα CYP1A2 (π.χ. σιπροφλοξασίνη, κυκλοβενζαπρίνη, θεοφυλλίνη και καφεΐνη). Τα υποστρώματα του CYP2D6 (π.χ. δεσιπραμίνη, μετοπρολόλη και δεξτρομεθορφάνη) δεν αναμένεται να απαιτήσουν προσαρμογή της δόσης.

#### *Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τους νεφρούς μέσω πρωτεϊνών μεταφοράς*

Τα ombitasvir, paritaprevir, και ritonavir δεν αναστέλλουν *in vivo* το μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT1) όπως φαίνεται από την έλλειψη αλληλεπίδρασης με την τενοφοβίρη (υπόστρωμα του OAT1). *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι τα ombitasvir, paritaprevir, και ritonavir δεν είναι αναστολείς των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT2), των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT3), ή των πρωτεϊνών-μεταφορέων πολυφαρμακευτικής εξώθησης και εξώθησης τοξινών (MATE1 και MATE2K) σε κλινικώς σημαντικές συγκεντρώσεις.

Κατά συνέπεια, το Viekirax με ή χωρίς dasabunivir δεν αναμένεται να επηρεάσει τα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία κυρίως απεκκρίνονται από τη νεφρική οδό μέσω αυτών των μεταφορέων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Πιθανότητα για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική των ombitasvir, paritaprevir και του dasabuvir

*Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A*

Η συγχορήγηση του Viekirax με ή χωρίς dasabuvir με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του paritaprevir (βλέπε παράγραφο 4.3 και Πίνακα 2).

*Ενζυμικοί επαγωγείς*

Η συγχορήγηση των Viekirax και dasabuvir με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι ή ισχυροί ενζυμικοί επαγωγείς αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των ombitasvir, paritaprevir, ritonavir και dasabuvir και να μειώσει τη θεραπευτική τους δράση. Ενζυμικοί επαγωγείς που αντενδείκνυται παρατίθενται στην παράγραφο 4.3 και τον Πίνακα 2.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A και τις πρωτεΐνες μεταφοράς*

Το paritaprevir αποβάλλεται μέσω του μεταβολισμού που διενεργείται μέσω του CYP3A4 και μέσω χολικής απέκκρισης (υπόστρωμα των ηπατικών μεταφορέων OATP1B1, P-gp και BCRP). Σε περίπτωση που το Viekirax συγχορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι τόσο μέτριοι αναστολείς του CYP3A4, όσο και αναστολείς πολλαπλών μεταφορέων (P-gp, BCRP και/ή OATP1B1 / OATP1B3). Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να εμφανίσουν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στην έκθεση στο paritaprevir (π.χ., ritonavir με αταζαναβίρη, ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη ή βεραπαμίλη).

*Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τις πρωτεΐνες μεταφοράς*

Ισχυροί αναστολείς των P-gp, BCRP, OATP1B1 και/ή OATP1B3 έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν την έκθεση στο paritaprevir. Η αναστολή αυτών των μεταφορέων δεν αναμένεται να δείξει κλινικά σημαντικές αυξήσεις στις εκθέσεις των ombitasvir και dasabuvir.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων

Στον Πίνακα 2 παρέχονται συστάσεις για τη συγχορήγηση του Viekirax με και χωρίς dasabuvir για ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα.

Εάν ένας ασθενής λαμβάνει ήδη φαρμακευτικό(ά) προϊόν(τα) ή ξεκινά ένα φαρμακευτικό προϊόν, ενώ λαμβάνει Viekirax, με ή χωρίς dasabuvir, για το οποίο αναμένεται πιθανότητα αλληλεπίδρασης φαρμάκων, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης του(ων) συγχορηγούμενου(ων) φαρμακευτικού(ών) προϊόντος(ών) ή κατάλληλης κλινικής παρακολούθησης (Πίνακας 2).

Εάν οι προσαρμογές της δόσης των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων πραγματοποιούνται λόγω της θεραπείας με Viekirax ή Viekirax με dasabuvir, οι δόσεις πρέπει να επαναπροσαρμοστούν μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης του Viekirax ή του Viekirax με dasabuvir.

Ο Πίνακας 2 παρέχει το Μέσο Όρο, που βασίζεται στη μέθοδο Ελαχίστων Τετραγώνων (90% Διάστημα Εμπιστοσύνης), της επίδρασης στη συγκέντρωση του Viekirax με ή χωρίς dasabuvir, και συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης, όταν χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στον Πίνακα 2, είναι παρόμοιο ( $\leq 25\%$  διαφορά στο Μέσο Όρο Ελαχίστων Τετραγώνων) για το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir, εκτός εάν σημειώνεται διαφορετικά. Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων αξιολογήθηκαν για το σχήμα Viekirax και dasabuvir, αλλά όχι για το σχήμα Viekirax χωρίς dasabuvir, με καρβαμαζεπίνη, φουροσεμίδη, ζολπιδέμη, δαρουναβίρη δις ημερησίως, δαρουναβίρη (βραδυνή χορήγηση), αταζαναβίρη (βραδινή χορήγηση), ριλπιβιρίνη, αβακαβίρη/λαμιβουδίνη, ντολουτεγκραβίρη,

μετορμίνη, σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη, κυκλοβενζαπρίνη, καρισοπροδόλη, υδροκωδόνη/παρακεταμόλη ή διαζεπάμη. Συνεπώς, για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, τα αποτελέσματα και οι συστάσεις δοσολογίας του σχήματος Viekirax και dasabunivir μπορούν να επεκταθούν στο Viekirax χωρίς dasabunivir.

Η κατεύθυνση του βέλους δείχνει την κατεύθυνση της αλλαγής ως προς την έκθεση ( $C_{max}$  και AUC) σε paritaprevir, ombitasvir, dasabunivir και το συγχρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ( $\uparrow$  = αύξηση (πάνω από 20%),  $\downarrow$  = μείωση (πάνω από 20%),  $\leftrightarrow$  = καμία αλλαγή ή αλλαγή μικρότερη από 20%). Αυτή δεν είναι αποκλειστική λίστα.

**Πίνακας 2. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Viekirax με ή χωρίς dasabunivir και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	$C_{max}$	AUC	$C_{trough}$	Κλινικά Σχόλια
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΟΥ A-1- ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ</b>						
Αλφουζοσίνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A από το ritonavir	Viekirax με ή χωρίς dasabunivir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται  $\uparrow$ αλφουζοσίνη				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΑΜΙΝΟΣΑΛΙΚΥΛΙΚΟ ΟΞΥ</b>						
Σουλφασαλαζίνη  Μηχανισμός: αναστολή του BCRP από τα paritaprevir, ritonavir και dasabunivir	Viekirax με ή χωρίς dasabunivir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται  $\uparrow$ σουλφασαλαζίνη				Να επιδεικνύεται προσοχή όταν η σουλφασαλαζίνη συγχρηγείται με Viekirax με ή χωρίς dasabunivir.
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ</b>						
Βαλσαρτάνη Λοσαρτάνη Καντεσαρτάνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 και/ή του OATP1B από το paritaprevir	Viekirax με ή χωρίς dasabunivir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται  $\uparrow$ βαλσαρτάνη $\uparrow$ λοσαρτάνη $\uparrow$ καντεσαρτάνη				Συνιστάται κλινική παρακολούθηση και μείωση της δόσης για τους αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης όταν συγχρηγούνται με Viekirax με ή χωρίς dasabunivir.
<b>ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ / ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>						
Αμιωδαρόνη Δρονεδαρόνη Κινιδίνη Ρανολαζίνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A από το ritonavir	Viekirax με ή χωρίς dasabunivir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  $\uparrow$ αμιωδαρόνη $\uparrow$ δρονεδαρόνη $\uparrow$ κινιδίνη $\uparrow$ ρανολαζίνη				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Διγοξίνη  0,5 mg εφάπαξ δόση	Viekirax + dasabunivir	$\leftrightarrow$ διγοξίνη  $\leftrightarrow$ ombitasvir	1,15 (1,04-1,27)  1,03 (0,97-1,10)	1,16 (1,09-1,23)  1,00 (0,98-1,03)	1,01 (0,97-1,05)  0,99 (0,96-1,02)	Παρόλο που δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τη διγοξίνη, συνιστάται κατάλληλη

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
Μηχανισμός: αναστολή της P-gp από paritaprevir, ritonavir και dasabuvir		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης στον ορό.
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↑ διγοξίνη	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Μείωση της δόσης της διγοξίνης κατά 30-50%. Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης στον ορό.
		↔ ombitasvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
<b>ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ (ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ)</b>						
Κλαρυθρομυκίνη Τελιθρομυκίνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4/P-gp από την κλαρυθρομυκίνη και το ritonavir	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ κλαρυθρομυκίνη ↑ τελιθρομυκίνη ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ερυθρομυκίνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4/P-gp από τα ερυθρομυκίνη, paritaprevir, ritonavir και dasabuvir	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ ερυθρομυκίνη ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Η χορήγηση της Viekirax με ή χωρίς dasabuvir με ερυθρομυκίνη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ερυθρομυκίνης και paritaprevir. Συνιστάται προσοχή.
Φουσιδικό οξύ  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A από το ritonavir	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ φουσιδικό οξύ				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Σουλφαμεθοξάζολητα Τριμεθοπρίμη  800/160 mg δις ημερησίως  Μηχανισμός: αύξηση της έκθεσης σε dasabuvir που πιθανόν οφείλεται στην αναστολή του CYP2C8 από τη τριμεθοπρίμη	Viekirax + dasabuvir	↑ σουλφαμεθοξάζολη	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↑ τριμεθοπρίμη	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
<b>ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>						
Enzalutamide	Viekirax	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:				Η ταυτόχρονη χρήση

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια	
Μιτοτάνη  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A από την enzalutamide ή τη μιτοτάνη	με ή χωρίς dasabuvir	↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).	
Ιματινίμπη  Μηχανισμός: αναστολή του BCRP από τα paritaprevir, ritonavir και dasabuvir	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ ιματινίμπη				Κλινική παρακολούθηση και χαμηλότερες δόσεις συνιστώνται για την ιματινίμπη.	
<b>ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ</b>							
Βαρφαρίνη  5 mg εφάπαξ δόση και λοιποί ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ	Viekirax + dasabuvir	↔ R-βαρφαρίνη	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Παρόλο που δεν αναμένεται καμία μεταβολή στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βαρφαρίνης, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viekirax ± dasabuvir	
		↔ S-βαρφαρίνη	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)		
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)		
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)		
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)		
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↔ R-βαρφαρίνη	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.				
		↔ S-βαρφαρίνη					
		↔ paritaprevir					
↔ ombitasvir							
Dabigatran etexilate  Μηχανισμός: αναστολή της δραστηριότητας της εντερικής P-gp από τα paritaprevir και ritonavir	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ dabigatran etexilate				Το Viekirax χωρίς dasabuvir μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του dabigatran etexilate στο πλάσμα. Χρησιμοποιήστε με προσοχή.	
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>							
Καρβαμαζεπίνη  200 mg άπαξ ημερησίως ακολουθούμενα από 200 mg δις ημερησίως	Viekirax + dasabuvir	↔ καρβαμαζεπίνη	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).	
		↓ καρβαμαζεπίνη 10, 11-epoxide	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)		

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A4 από την καρβαμαζεπίνη		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	NA	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί: παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
Φαινοβαρβιτάλη	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Φαινοτοΐνη	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
S-μεφαινοτοΐνη	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ s- μεφαινοτοΐνη				Ενδέχεται να χρειασθεί κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης της s-mephenytoin
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>						
Εσιταλοπράμη 10 mg εφάπαξ δόση	Viekirax + dasabuvir	↔ εσιταλοπράμη	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την εσιταλοπράμη.
		↑ S-Desmethyl citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↓ εσιταλοπράμη	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↔ S-Desmethyl citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	NA	
		↔ ombitasvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
Ντουλοξετίνη 60 mg εφάπαξ δόση	Viekirax + dasabuvir	↓ ντουλοξετίνη	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την ντουλοξετίνη.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↔ ντουλοξετίνη	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	ο μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir			
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)	
Τραζοδόνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ τραζοδόνη				Η τραζοδόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και να εξετάζεται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης τραζοδόνης.
<b>ΑΝΤΙ- ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΗ ΟΡΜΟΝΗ</b>						
Conivaptan  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4/P-gp από τα conivaptan και paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ conivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>						
Κετοконаζόλη  400 mg άπαξ ημερησίως  Μηχανισμός: αναστολή των CYP3A4/P-gp από την κετοконаζόλη και το paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax με dasabuvir	↑ κετοконаζόλη	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA	
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↑ κετοконаζόλη	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	NA	



Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
Ιτρακοναζόλη Ποσακοναζόλη  Μηχανισμός: αναστολή των CYP3A4 και/ή P-gp από τις ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και το paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax + dasabuvir  Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ ιτρακοναζόλη ↑ ποσακοναζόλη ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Βορικοναζόλη  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP2C19 και αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται στους εκτενείς μεταβολιστές του CYP2C19:  ↓ βορικοναζόλη ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir  Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται στους φτωχούς μεταβολιστές του CYP2C19: ↑ βορικοναζόλη ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΑΣ</b>						
Κολχικίνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ κολχικίνη				Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία συνιστάται μείωση της δοσολογίας της κολχικίνης ή διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη εάν απαιτείται θεραπεία με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir. Η χρήση της κολχικίνης αντενδείκνυται με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4)
<b>ΑΝΤΙΪΣΤΑΜΙΝΙΚΑ</b>						
Αστεμιζόλη Τερφεναδίνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ αστεμιζόλη/τερφεναδίνη				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Φεξοφαιναδίνη  Μηχανισμός:	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ φεξοφαιναδίνη				Πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν το

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
αναστολή του OATP1B1 από το paritaprevir.						Viekirax με ή χωρίς dasabuvir συγχωρηγείται με φεξοφαιναδίνη.
<b>ΑΝΤΙΪΠΕΡΑΙΠΙΔΑΙΜΙΚΑ</b>						
Γεμφιβροζίλη  600 mg δις ημερησίως  Μηχανισμός: Η αύξηση της έκθεσης σε dasabuvir οφείλεται στην αναστολή του CYP2C8 και η αύξηση σε paritaprevir πιθανόν οφείλεται στην αναστολή της OATP από τη γεμφιβροζίλη.	Paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	↑paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	Η ταυτόχρονη χρήση του Viekirax με dasabuvir αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
		↑dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Καμία αλληλεπίδραση δεν αναμένεται, όταν η γεμφιβροζίλη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Viekirax χωρίς dasabuvir.				Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της γεμφιβροζίλης.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax.
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ</b>						
Ριφαμπικίνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από τη ριφαμπικίνη.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΤΙΨΥΧΩΣΙΚΑ</b>						
Λουρασιδόνη Πιμοζίδη Κουετιαπίνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ πιμοζίδη ↑ κουετιαπίνη ↑ λουρασιδόνη				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>						
Τικαγρελόρη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ τικαγρελόρη				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΓΟΥΑΝΙΔΙΑ</b>						
Μετφορμίνη  500 mg εφάπαξ δόση	Viekirax + dasabuvir	↓ μετφορμίνη	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την μετφορμίνη όταν συγχωρηγείται με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ</b>						
Αμιλοδιπίνη  5 mg εφάπαξ δόση  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ αμιλοδιπίνη	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Μείωση της δόσης της αμιλοδιπίνης κατά 50% και παρακολούθηση των ασθενών για κλινικά αποτελέσματα.
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
Διλτιαζέμη Βεραπαμίλη  Μηχανισμός: αναστολή των CYP3A4/P-gp.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ διλτιαζέμη, βεραπαμίλη  ↑ paritaprevir ↑ /↔ dasabuvir				Συνιστάται προσοχή λόγω της αναμενόμενης αύξησης της έκθεσης σε paritaprevir.  Συνιστάται μείωση της δόσης και κλινική παρακολούθηση των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου όταν συγχωρηγούνται με Viekirax με και χωρίς dasabuvir.
Νιφεδιπίνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ νιφεδιπίνη				Συνιστάται μείωση της δόσης και κλινική παρακολούθηση των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου όταν συγχωρηγούνται με Viekirax με και χωρίς dasabuvir.
<b>ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>						
Αιθινυλοιστραδιόλη/ norgestimate  0,035/0,25 mg άπαξ ημερησίως  Μηχανισμός: πιθανόν να οφείλεται σε	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	↔ αιθινυλοιστραδιόλη	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Από στόματος αντισυλληπτικά που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
		Μεταβολίτες norgestimate:				
		↑ νοργεστρέλη	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ nor-elgestromine	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
αναστολή της UGT από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir		↔ 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)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
Νοραϊθινδρόνη (χάπι προγεστερό-νης μόνο)  0,35 mg άπαξ ημερησίως	Viekirax + dasabuvir	↔ νοραϊθινδρόνη	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη νοραϊθινδρόνη ή το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09))	0,95 (0,80-1,13)	
Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.					
<b>ΔΙΟΥΡΗΤΙΚΑ</b>						
Φουροσεμίδη  20 mg εφάπαξ δόση  Μηχανισμός: πιθανόν να οφείλεται στην αναστολή του UGT1A1 από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ φουροσεμίδη	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικές επιδράσεις. Μπορεί να απαιτείται μείωση της δόσης της φουροσεμίδης έως 50%.
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.	
<b>ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ ΕΡΥΣΙΒΩΔΟΥΣ ΟΛΥΡΑΣ</b>						
Εργοταμίνη Διϋδροεργοταμίνη Εργονοβίνη Μεθυλεργομητρίνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ παράγωγα της εργοταμίνης				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ (ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ)</b>						
Φλουτικαζόνη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ φλουτικαζόνη				Η ταυτόχρονη χρήση της φλουτικαζόνης μπορεί να αυξήσει της συστηματικές εκθέσεις σε φλουτικαζόνη. Η ταυτόχρονη χρήση

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
						του Viekirax με φλουτικαζόνη, ιδιαίτερα η μακροχρόνια χρήση, πρέπει να ξεκινά μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί του κινδύνου για συστηματικές εκδηλώσεις από τα κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4).
<b>ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ (ΠΡΟΩΘΗΤΙΚΑ)</b>						
Σισαπρίδη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ σισαπρίδη				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>HCV ΑΝΤΙΪΚΑ</b>						
Σοφοσμπουβίρη  400 mg μια φορά ημεσησίως  Μηχανισμός: αναστολή του BCRP και του P-gp από το paritaprevir, το ritonavir και το dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ σοφοσμπουβίρη	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την σοφοσμπουβίρη όταν χορηγείται με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.				
<b>ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>						
St. John's Wort ( <i>hypericum perforatum</i> )  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP3A4 από το St. John's Wort	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>HIV ΑΝΤΙΪΚΑ: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΩΝ</b>						
Για ένα γενικό σχόλιο σχετικά με τη θεραπεία ασθενών με συλλοίμωξη HIV, συμπεριλαμβανομένης μιας συζήτησης για τα διάφορα αντιρετροϊκά θεραπευτικά σχήματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν, παρακαλείσθε να δείτε την παράγραφο 4.4 (Θεραπεία ασθενών με HIV συλλοίμωξη).						

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
Αταζαναβίρη  300 mg άπαξ ημερησίως (χορηγούμενα ταυτόχρονα)  Μηχανισμός: η αύξηση στην έκθεση του paritaprevir ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή των OATP1B1/B3 και CYP3A από την αταζαναβίρη	Viekirax + dasabuvir	↔ αταζαναβίρη	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Η συνιστώμενη δόση της αταζαναβίρης είναι 300 mg, χωρίς ritonavir, σε συνδυασμό με Viekirax με dasabuvir. Η αταζαναβίρη πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με το Viekirax με dasabuvir. Η δόση του ritonavir στο Viekirax θα προσδώσει φαρμακοκινητική ενίσχυση στην αταζαναβίρη.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με dasabuvir.  Η θεραπεία με αταζαναβίρη + Viekirax χωρίς dasabuvir δε συνιστάται - (↑ paritaprevir).  Ο συνδυασμός της αταζαναβίρης με Viekirax + dasabuvir αυξάνει τα επίπεδα της χολερυθρίνης, ιδιαίτερα όταν η ριμπαβίρη είναι μέρος του θεραπευτικού σχήματος για την ηπατίτιδα C (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).
		↓ 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)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↔ αταζαναβίρη	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↑paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
↔ ombitasvir		Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.				
Αταζαναβίρη / ριτοναβίρη  300/100 mg άπαξ ημερησίως  (χορηγούμενο με διαφορά 12 ωρών)  Μηχανισμός: η αύξηση στην έκθεση στο paritaprevir ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή των OATP1B1/B3 και CYP3A από την αταζαναβίρη και το CYP3A από την επιπρόσθετη δόση ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ αταζαναβίρη	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
Δαρουναβίρη  800 mg άπαξ	Viekirax + dasabuvir	↓ δαρουναβίρη	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Η συνιστώμενη δόση της δαρουναβίρης είναι 800 mg άπαξ

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
ημερησίως (χορηγούμενο ταυτόχρονα)  Μηχανισμός: άγνωστος		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	ημερησίως, χωρίς ritonavir, όταν χορηγείται την ίδια ώρα με το Viekirax + dasabuvir ( η δόση ritonavir στο Viekirax θα προσδώσει φαρμακοκινητική ενίσχυση στη δαρουναβίρη). Αυτό το σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί απουσία εκτεταμένης αντοχής σε αναστολείς πρωτεασών, PI (δηλαδή έλλειψη μεταλλάξεων που σχετίζονται με αντίσταση στη δαρουναβίρη, RAMs), βλέπε επίσης παράγραφο 4.4.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με dasabuvir.  Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με Viekirax + dasabuvir δεν συνιστάται σε ασθενείς με εκτεταμένη αντοχή σε PI.  Η θεραπεία με δαρουναβίρη + Viekirax χωρίς dasabuvir δε συνιστάται - (↑ paritaprevir).
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↔ δαρουναβίρη	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ ombitasvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)	
Δαρουναβίρη / ριτοναβίρη  600/100 mg δις ημερησίως  Μηχανισμός: άγνωστος	Viekirax + dasabuvir	↔ δαρουναβίρη	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ 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)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax χωρίς Dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
Δαρουναβίρη / ριτοναβίρη  800/100 mg άπαξ ημερησίως  (χορηγούμενο με διαφορά 12 ωρών)  Μηχανισμός: Άγνωστος	Viekirax + dasabuvir	↑ δαρουναβίρη	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↔ 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)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
Λοπιναβίρη / ριτοναβίρη  400/100 mg δις ημερησίως <sup>1</sup>	Viekirax + dasabuvir	↔ λοπιναβίρη	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
Μηχανισμός: αύξηση στην έκθεση στο paritaprevir ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή του CYP3A/ μεταφορέων εκροής από τη λοπιναβίρη και υψηλότερη δόση ritonavir.		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↔ λοπιναβίρη	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)	
Ινδιναβίρη Σακουιναβίρη Τυτραναβίρη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από αναστολείς πρωτεασών	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ paritaprevir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΗΙV ΑΝΤΙΪΚΑ: ΜΗ ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ</b>						
Ριλπιβιρίνη <sup>2</sup>  25 mg άπαξ ημερησίως χορηγούμενα το πρωί, με τροφή  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ ριλπιβιρίνη	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Η συγχορήγηση του Viekirax με ριλπιβιρίνη άπαξ ημερησίως πρέπει να εξετάζεται μόνο σε ασθενείς χωρίς γνωστή παράταση του διαστήματος QT, και χωρίς άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT. Σε περίπτωση που χρησιμοποιείται ο συνδυασμός, πρέπει να εκτελείται τακτικός ΗΚΓ έλεγχος, βλέπε παράγραφο 4.4  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
Εφαβιρένζη/εμτρ ισταβίνη/τενοφοβίρη δισοπροξίλη  600/300/200 mg άπαξ ημερησίως	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Η συγχορήγηση θεραπευτικών σχημάτων με βάση την εφαιβιρένζη (ενζυμικός αναστολέας) με paritaprevir /ritonavir + dasabuvir, είχε ως αποτέλεσμα αυξήσεις της ALT και, ως εκ τούτου, πρόωμη διακοπή της μελέτης.				Η συγχορήγηση με εφαιβιρένζη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).



Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
Μηχανισμός: πιθανόν επαγωγή του CYP3A4 από την εφραβιρένζη.						
Νεβιραπίνη Ετραβιρίνη	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>HIV ΑΝΤΙΪΚΑ: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ</b>						
Ντολουτεγκραβίρη  50 mg μια φορά ημερησίως  Μηχανισμός: πιθανώς λόγω της αναστολής του UGT1A1 από το paritaprevir, το dasabuvir και το ombitasvir και της αναστολής του CYP3A4 από το ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ ντολουτεγκραβίρη	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη ντολουτεγκραβίρη όταν χορηγείται με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
Ραλτεγκραβίρη  400 mg δις ημερησίως  Μηχανισμός: η αύξηση στην έκθεση στη ραλτεγκραβίρη ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή του UGT1A1 από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ ραλτεγκραβίρη	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη ραλτεγκραβίρη ή το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση σε dasabuvir, paritaprevir και ombitasvir (με βάση τη σύγκριση με ιστορικά δεδομένα) κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης.				
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↑ ραλτεγκραβίρη	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση σε dasabuvir, paritaprevir και ombitasvir (με βάση τη σύγκριση με ιστορικά δεδομένα) κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης.				
<b>HIV ΑΝΤΙΪΚΑ: ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ</b>						
Αβακαβίρη/ λαμβουδίνη  600/300 mg μια φορά ημερησίως	Viekirax + dasabuvir	↔ αβακαβίρη	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την αβακαβίρη ή τη λαμβουδίνη όταν χορηγούνται με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↓ λαμβουδίνη	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
Εμτρισιταβίνη / τενοφοβίρη  200 mg άπαξ ημερησίως/ 300 mg άπαξ ημερησίως	Viekirax + dasabuvir	↔ εμτρισιταβίνη	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη και το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↔ τενοφοβίρη	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↔ εμτρισιταβίνη	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↔ τενοφοβίρη	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ ombitasvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)	
<b>HIV ΑΝΤΙΪΚΑ: ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΟΙ ΕΝΙΣΧΥΤΕΣ</b>						
Σχήματα που περιέχουν cobicistat  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το cobicistat	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>						
Ροσουβαστατίνη  5 mg άπαξ ημερησίως  Μηχανισμός: αναστολή των OATP1B από το paritaprevir και αναστολή των BCRP από τα paritaprevir, ritonavir ή dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ ροσουβαστατίνη	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Η μέγιστη ημερήσια δόση της ροσουβαστατίνης πρέπει να είναι τα 5 mg (βλέπε παράγραφο 4.4).
		↔ 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)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με dasabuvir.
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↑ ροσουβαστατίνη	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	Η μέγιστη ημερήσια δόση της ροσουβαστατίνης πρέπει να είναι τα 10 mg (βλέπε παράγραφο 4.4).
		↔ ombitasvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
↑paritaprevir		1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της	

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
						δόσης για το Viekirax.
Πραβαστατίνη 10 mg άπαξ ημερησίως  Μηχανισμός: αναστολή των OATP1B1 από το paritaprevir.	Viekirax + Dasabuvir	↑ πραβαστατίνη	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Μειώστε τη δόση πραβαστατίνης κατά 50%.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↑ πραβαστατίνη	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↑paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
Φλουβαστατίνη  Μηχανισμός: αναστολή των OATP1B/BCRP από το paritaprevir  Πιταβαστατίνη  Μηχανισμός: αναστολή των OATP1B από το paritaprevir	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ φλουβαστατίνη ↑ πιταβαστατίνη			Η ταυτόχρονη χρήση με φλουβαστατίνη και πιταβαστατίνη δε συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).  Συνιστάται προσωρινή αναστολή της φλουβαστατίνης και της πιταβαστατίνης για όσο διαρκεί η θεραπεία με Viekirax. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας απαιτείται θεραπεία με στατίνες, πιθανόν να χρειασθεί αλλαγή για χορήγηση μειωμένης δόσης πραβαστατίνης ή ροσουβαστατίνης.	
Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη Ατορβαστατίνη  Μηχανισμός: αναστολή των CYP3A4/OATP1B	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη			Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).	
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ</b>						
Κυκλοσπορίνη	Viekirax + dasabuvir	↑ κυκλοσπορίνη	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Κατά την έναρξη της συγχορήγησης

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
30 mg άπαξ ημερησίως σε εφάπαξ δόση <sup>3</sup>  Μηχανισμός: η επίδραση στην κυκλοσπορίνη οφείλεται στην αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir και η αύξηση της έκθεσης στο paritaprevir ενδέχεται να οφείλεται σε αναστολή των OATP/BCRP/P-gp από την κυκλοσπορίνη.		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	με Viekirax, δώστε το ένα πέμπτο της συνολικής ημερήσιας δόσης της κυκλοσπορίνης άπαξ ημερησίως με Viekirax. Παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης και προσαρμογή της δόσης και/ή της συχνότητας χορήγησης της δόσης, όπως απαιτείται.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↑paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↑ κυκλοσπορίνη	0,83 (0,72-0,94)	3,74 (3,19-4,39)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
Τακρόλιμους  2 mg εφάπαξ δόση <sup>4</sup>  Μηχανισμός: η επίδραση στο τακρόλιμους οφείλεται στην αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ τακρόλιμους	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Κατά την έναρξη της συγχορήγησης με Viekirax, χορηγείστε 0,5 mg τακρόλιμους μία φορά την εβδομάδα. Παρακολούθηση των επιπέδων τακρόλιμους και προσαρμογή της δόσης και/ή της συχνότητας χορήγησης της δόσης, όπως απαιτείται.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↔ 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 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↑ τακρόλιμους	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	
		↔ ombitasvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.			
		↓paritaprevir				
<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ Β-ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ</b>						
Σαλμετερόλη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ σαλμετερόλη				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΔΙΕΓΕΡΤΕΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ</b>						
Ρεπαγλινίδη  Μηχανισμός: αναστολή του OATP1B1 από το paritaprevir.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ ρεπαγλινίδη				Να επιδεικνύεται προσοχή και μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης της ρεπαγλινίδης όταν χορηγείται με Viekirax με ή χωρίς

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
						dasabuvir.
<b>ΜΥΟΧΑΛΑΡΩΤΙΚΑ</b>						
Καρισοπροδόλη 250 mg εφάπαξ δόση  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP2C19 από το ritonavir	Viekirax με dasabuvir	↓ καρισοπροδόλη	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την καρισοπροδόλη. Αυξήστε τη δόση αν ενδείκνυται κλινικά.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
Κυκλοβενζαπρίνη 5 mg εφάπαξ δόση  Μηχανισμός: μείωση πιθανά λόγω της αναστολής του CYP1A2 από το ritonavir	Viekirax με dasabuvir	↓ κυκλοβενζαπρίνη	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την κυκλοβενζαπρίνη. Αυξήστε τη δόση αν ενδείκνυται κλινικά.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
<b>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ</b>						
Παρακεταμόλη (δίνεται ως σταθερή δόση υδροκωδόνης/παρακεταμόλης) 300 mg εφάπαξ δόση	Viekirax με dasabuvir	↔ παρακεταμόλη	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την παρακεταμόλη όταν χορηγείται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
Υδροκωδόνη (δίνεται ως σταθερή δόση υδροκωδόνης/παρακεταμόλης) 5 mg εφάπαξ δόση  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir	Viekirax με dasabuvir	↑ υδροκωδόνη	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	Μείωση της δόσης της υδροκωδόνης κατά 50% και/ή κλινική παρακολούθηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χορηγείται με Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		Οι μεταβολές για τα ombitasvir, paritaprevir και dasabuvir είναι οι ίδιες με αυτές που φαίνονται παραπάνω για την παρακεταμόλη.				
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
<b>ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>						
Μεθαδόνη	Viekirax + dasabuvir	↔ R-μεθαδόνη	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια	
20-120 mg άπαξ ημερησίως		↔ S-μεθαδόνη	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	δόσης για τη μεθαδόνη και το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.	
		↔ paritaprevir /ombitasvir/dasabuvir (με βάση τη σύγκριση διασταυρούμενης μελέτης)					
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.					
Βουπρενορφίνη/ν αλοξόνη  4-24 mg/1-6 mg άπαξ ημερησίως <sup>5</sup>  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir και αναστολή της UGT από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ βουπρενορφίνη	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη βουπρενορφίνη/ναλοξόνη και το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.	
		↑ norbuprenorphine	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)		
		↑ ναλοξόνη	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA		
		↔ ombitasvir/paritaprevir /dasabuvir (με βάση τη σύγκριση διασταυρούμενης μελέτης)					
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↑ βουπρενορφίνη	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)		
		↑ norbuprenorphine	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε με το Viekirax + dasabuvir.				
		↔ ναλοξόνη					
		↔ ombitasvir/paritaprevir (με βάση τη σύγκριση διασταυρούμενης μελέτης)					
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗΣ (PDE- 5)</b>							
Σιλденаφίλη (όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης)  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ σιλденаφίλη				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).	
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</b>							
Ομεπραζόλη  40 mg άπαξ ημερησίως  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP2C19 από το ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↓ ομεπραζόλη	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Εάν ενδείκνυται κλινικά χρησιμοποιήστε υψηλότερες δόσεις ομεπραζόλης.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.	
		↔ 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)		
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)		
	Viekirax χωρίς dasabuvir	↓ ομεπραζόλη	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NA		
		↔ ombitasvir	Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε				

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
		↔ paritaprevir	με το Viekirax + dasabuvir.			
Εσομεπραζόλη Λανσοπραζόλη  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP2C19 από το ritonavir.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↓ εσομεπραζόλη, λανσοπραζόλη				Εάν ενδείκνυται κλινικά χρησιμοποιήστε υψηλότερες δόσεις εσομεπραζόλης/λανσοπραζόλης.
<b>ΗΡΕΜΙΣΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ</b>						
Ζολπιδέμη  5 mg εφάπαξ δόση	Viekirax + dasabuvir	↔ ζολπιδέμη	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη ζολπιδέμη.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
Αλπραζολάμη  0,5 mg εφάπαξ δόση  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ αλπραζολάμη	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης αλπραζολάμης, με βάση την κλινική ανταπόκριση.  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
Από στόματος μιδαζολάμη Τριαζολάμη  Μηχανισμός: αναστολή του CYP3A4 από το ritonavir.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ μιδαζολάμη ή τριαζολάμη				Η ταυτόχρονη χρήση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).  Σε περίπτωση συγχρόνιας παρεντερικής μιδαζολάμης με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση για αναπνευστική καταστολή ή / και παρατεταμένη καταστολή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της

Φαρμακευτικό Προϊόν/Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	ΧΟΡΗΓΕΙΤΑΙ ΜΑΖΙ ΜΕ	ΔΡΑΣΗ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Κλινικά Σχόλια
						δοσολογίας.
Διαζεπάμη 2 mg εφάπαξ δόση  Μηχανισμός: επαγωγή του CYP2C19 από τη ριτοναβίρη.	Viekirax + dasabuvir	↓ διαζεπάμη	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη διαζεπάμη. Αυξήστε τη δόση αν ενδείκνυται κλινικά.
		↓ νορδαζεπάμη	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Παρόμοια δράση αναμένεται, όπως παρατηρείται με το Viekirax + dasabuvir.				
<b>ΘΥΠΡΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ</b>						
Λεβοθυροξίνη  Μηχανισμός: αναστολή του UGT1A1 από τα paritaprevir, ombitasvir και dasabuvir.	Viekirax με ή χωρίς dasabuvir	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται:  ↑ λεβοθυροξίνη				Ενδέχεται να χρειασθεί κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης της λεβοθυροξίνης.
<p>1. Το lopinavir/ritonavir 800/200 mg άπαξ ημερησίως (χορηγούμενο το βράδυ) χορηγήθηκε επίσης με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir. Η επίδραση στη C<sub>max</sub> και την AUC των DAAs και της λοπιναβίρης ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε, όταν το lopinavir/ritonavir 400/100 mg δις ημερησίως χορηγήθηκε με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.</p> <p>2. Η ριλπιβιρίνη χορηγήθηκε επίσης το απόγευμα με φαγητό και το βράδυ 4 ώρες μετά το δείπνο με Viekirax + dasabuvir στα άλλα δύο σκέλη της μελέτης. Η επίδραση στην έκθεση στη ριλπιβιρίνη ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε, όταν η ριλπιβιρίνη χορηγήθηκε το πρωί με φαγητό με Viekirax + dasabuvir (όπως φαίνεται στον ανωτέρω πίνακα).</p> <p>3. 100 mg κυκλοσπορίνης χορηγούμενα αποκλειστικά, 10 mg χορηγούμενα με Viekirax και 30 mg χορηγούμενα με Viekirax + dasabuvir. Οι κανονικοποιημένες αναλογίες δοσολογίας της κυκλοσπορίνης φαίνονται για την αλληλεπίδραση με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.</p> <p>4. 2 mg τακρόλιμους χορηγήθηκαν αποκλειστικά, 0,5 mg χορηγήθηκαν με Viekirax και 2 mg χορηγήθηκαν με Viekirax + dasabuvir. Οι κανονικοποιημένες αναλογίες δοσολογίας του τακρόλιμους φαίνονται για την αλληλεπίδραση με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir.</p> <p>5. Κανονικοποιημένες παράμετροι δόσης που αναφέρονται για τη μεθαδόνη, τη βουπρενορφίνη και τη ναλοξόνη.</p> <p>Σημείωση: Οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν για το Viekirax και το dasabuvir ήταν: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, άπαξ ημερησίως και dasabuvir 400 mg δις ημερησίως ή 250 mg δις ημερησίως. Οι εκθέσεις στο dasabuvir που λαμβάνονται με τη δόση των 400 mg και το δισκίο των 250 mg είναι παρόμοιες. Το Viekirax με ή χωρίς dasabuvir χορηγήθηκε ως πολλαπλές δόσεις σε όλες τις μελέτες αλληλεπίδρασης των φαρμάκων, εκτός από τις μελέτες αλληλεπίδρασης με καρβαμαζεπίνη, γεμφιβροζίλη, κετοκοναζόλη και σουλφαιμεθοξάζολη/τριμεθοπρίμη.</p>						

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.



## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Πρέπει να επιδεικνύεται εξαιρετική προσοχή για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε γυναίκες ασθενείς και σε γυναίκες συντρόφους ανδρών ασθενών, όταν το Viekirax λαμβάνεται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Έχουν καταδειχθεί σημαντικές τερατογόνες και/ή εμβρυοκτόνες δράσεις σε όλα τα ζωικά είδη που εκτέθηκαν σε ριμπαβιρίνη. Ως εκ τούτου, η ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε γυναίκες που είναι έγκυες και σε άνδρες συντρόφους γυναικών που είναι έγκυες. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης για πρόσθετες πληροφορίες.

*Γυναίκες ασθενείς:* Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να λαμβάνουν ριμπαβιρίνη, εκτός εάν χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά τη θεραπεία. Η αιθινυλοιστραδιόλη αντενδείκνυται σε συνδυασμό με Viekirax (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

*Άνδρες ασθενείς και γυναίκες σύντροφοί τους:* Τόσο οι άνδρες ασθενείς όσο και οι γυναίκες σύντροφοί τους που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια μορφή αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά τη θεραπεία.

### Κύηση

Υπάρχουν πολύ περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Viekirax σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες με ombitasvir και paritaprevir/ritonavir σε ζώα κατάδειξαν δυσπλασίες (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Το Viekirax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Εάν η ριμπαβιρίνη συγχωρηγείται με το Viekirax, ισχύουν οι αντενδείξεις σχετικά με τη χρήση της ριμπαβιρίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλέπε επίσης την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης).

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα paritaprevir/ritonavir ή ombitasvir και οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της δραστικής ουσίας και του μεταβολίτη στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από το φαρμακευτικό προϊόν σε βρέφη που θηλάζουν, πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με το Viekirax, λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία της θεραπείας για τη μητέρα. Για τους ασθενείς υπό συγχωρηγούμενη ριμπαβιρίνη, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση του Viekirax στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

## 4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί κόπωση κατά τη διάρκεια θεραπείας με το Viekirax σε συνδυασμό με dasabunivir και ριμπαβιρίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η περίληψη της ασφάλειας βασίζεται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από τη φάση 2 και 3 κλινικών δοκιμών σε περισσότερους από 2.600 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν Viekirax και dasabunivir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη.

Σε ασθενείς που λάμβαναν Viekirax και dasabunivir με ριμπαβιρίνη, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (περισσότερο από 20% των ασθενών) ήταν κόπωση και ναυτία. Το ποσοστό των ασθενών, οι οποίοι διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία, λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων, ήταν 0,2% (5/2.044) και 4,8% (99/2.044) των ασθενών είχαν μειώσεις της δόσης ριμπαβιρίνης λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Σε ασθενείς που λάμβαναν Viekirax και dasabunivir χωρίς ριμπαβιρίνη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που τυπικά σχετίζονται με τη ριμπαβιρίνη (π.χ. ναυτία, αϋπνία, αναιμία) ήταν λιγότερο συχνές και κανένας ασθενής (0/588) δε διέκοψε μόνιμα τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Το προφίλ ασφάλειας του Viekirax και του dasabunivir με ριμπαβιρίνη ήταν παρόμοιο σε ασθενείς χωρίς κίρρωση, και σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση με την εξαίρεση των αυξημένων ποσοστών παροδικής υπερχοληρυθριναιμίας όταν η ριμπαβιρίνη ήταν μέρος της αγωγής.

### Συνοπτικός Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 3 καταγράφει τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες η αιτιώδης σχέση μεταξύ paritaprevir/ombitasvir/ritonavir σε συνδυασμό με dasabunivir και/ή ριμπαβιρίνη, και της ανεπιθύμητης ενέργειας είναι τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 ήταν βαθμού σοβαρότητας 1 σε σχήματα που περιέχουν Viekirax και dasabunivir.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) ή πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

### **Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που προσδιορίστηκαν με το Viekirax σε συνδυασμό με dasabunivir, με και χωρίς ριμπαβιρίνη**

Συχνότητα	Viekirax + dasabunivir + ribavirin* N= 2.044	Viekirax + dasabunivir N= 588
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>		
Συχνές	Αναιμία	
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>		
Πολύ συχνές	Αϋπνία	
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>		
Πολύ συχνές	Ναυτία	
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		
Πολύ συχνές	Κνησμός	
Συχνές		Κνησμός
Σπάνιες	Αγγειοοίδημα	Αγγειοοίδημα
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>		
Πολύ συχνές	Εξασθένιση Κόπωση	

\* Το σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 στις κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με κίρρωση.

Σημείωση: Για τις εργαστηριακές ανωμαλίες, ανατρέξτε στον Πίνακα 4.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Εργαστηριακές ανωμαλίες*

Οι μεταβολές σε επιλεγμένες εργαστηριακές παραμέτρους περιγράφονται στον Πίνακα 4. Παρουσιάζεται μία ταξινόμηση υπό μορφή πίνακα, ώστε να απλοποιηθεί η παρουσίαση. Δεν πρέπει να γίνεται άμεση σύγκριση μεταξύ των δοκιμών, λόγω των διαφορετικών σχεδιασμών των κλινικών μελετών.

**Πίνακας 4. Επιλεγμένες Εργαστηριακές Ανωμαλίες που εμφανίσθηκαν με τη Θεραπεία**

Εργαστηριακές παράμετροι	SAPPHIRE I και II	PEARL II, III και IV	TURQUOISE II (ασθενείς με κίρρωση)
	Viekirax και dasabuvir + ribavirin  12 εβδομάδες N = 770 n (%)	Viekirax και dasabuvir  12 εβδομάδες N = 509 n (%)	Viekirax και dasabuvir + ribavirin  12 ή 24 εβδομάδες N = 380 n (%)
<b>ALT</b>			
> 5-20 × ULN* (Βαθμός 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
> 20 × ULN (Βαθμός 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
<b>Αιμοσφαιρίνη</b>			
< 100-80 g/L (βαθμός 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
< 80-65 g/L (βαθμός 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
< 65 g/L (Βαθμός 4)	0	0	1/380 (0,3%)
<b>Ολική χολερυθρίνη</b>			
> 3-10 × ULN (βαθμός 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
> 10 × ULN (βαθμός 4)	1/765 (0,1%)	0	0

\* ULN: Ανώτερο φυσιολογικό όριο, σύμφωνα με την εργαστηριακή εξέταση.

#### Αυξήσεις της ALT του ορού

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών μελετών με Viekirax και dasabuvir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, 1% των ασθενών εμφάνισαν επίπεδα ορού της ALT μεγαλύτερα από 5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) μετά την έναρξη της θεραπείας. Δεδομένου ότι η συχνότητα αυτών των αυξήσεων ήταν 26% μεταξύ των γυναικών που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη, τα εν λόγω φάρμακα αντενδείκνυνται με Viekirax με ή χωρίς dasabuvir. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα αυξήσεων της ALT με άλλους τύπους οιστρογόνων που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (π.χ. οιστραδιόλη και συζευγμένα οιστρογόνα). Οι αυξήσεις της ALT ήταν συνήθως ασυμπτωματικές, γενικά συνέβησαν κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες θεραπείας (μέσος χρόνος 20 ημέρες, εύρος 8-57 ημέρες) και οι περισσότερες αντιμετωπίστηκαν με την τρέχουσα θεραπεία. Δύο ασθενείς διέκοψαν το Viekirax και το dasabuvir λόγω αύξησης της ALT, μεταξύ των οποίων ο ένας λάμβανε αιθινυλοιστραδιόλη. Τρεις διέκοψαν το Viekirax και το dasabuvir για μία έως επτά ημέρες, συμπεριλαμβανομένου ενός σε αιθινυλοιστραδιόλη. Η πλειοψηφία αυτών των αυξήσεων της ALT ήταν παροδική και αξιολογήθηκαν ως σχετιζόμενες με το φάρμακο. Αυξήσεις της ALT σε γενικές γραμμές δεν συνδέονται με αυξήσεις της χολερυθρίνης. Η κίρρωση δεν ήταν παράγοντας κινδύνου για αυξημένη ALT (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού

Παροδικές αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού (κυρίως της έμμεσης) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Viekirax και dasabunivir με ριμπαβιρίνη, που σχετίζονται με την αναστολή των OATP1B1/1B3 από το paritaprevir και αιμόλυση επαγόμενη από τη ριμπαβιρίνη. Οι αυξήσεις της χολερυθρίνης έλαβαν χώρα μετά την έναρξη της θεραπείας, με μέγιστο κατά την Εβδομάδα 1 της μελέτης, και, γενικά, αποκαταστάθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας. Οι αυξήσεις της χολερυθρίνης δε συσχετίστηκαν με αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης. Η συχνότητα των αυξήσεων της έμμεσης χολερυθρίνης ήταν χαμηλότερη μεταξύ των ασθενών που δεν έλαβαν ριμπαβιρίνη.

### *Λήπτες ηπατικού μοσχεύματος*

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος με λοίμωξη HCV που έλαβαν θεραπεία με Viekirax και dasabunivir και ριμπαβιρίνη (πέραν της ανοσοκατασταλτικής τους θεραπείας) ήταν παρόμοιο με αυτό των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με Viekirax και dasabunivir και ριμπαβιρίνη σε κλινικές μελέτες φάσης 3, αν και κάποιες ανεπιθύμητες αντιδράσεις αυξήθηκαν σε συχνότητα. 10 άτομα (29,4%) είχαν τουλάχιστον μετά την έναρξη μια τιμή αιμοσφαιρίνης μικρότερη των 10 g/dL. Σε 10 από τους 34 ασθενείς (29,4%) τροποποιήθηκε η δόση της ριμπαβιρίνης λόγω της μείωσης της αιμοσφαιρίνης και το 2,9% (1/34) διέκοψε τη ριμπαβιρίνη. Η τροποποίηση της δόσης της ριμπαβιρίνης δεν επηρέασε τα ποσοστά SVR. Σε 5 ασθενείς απαιτήθηκε ερυθροποιητίνη, οι οποίοι ξεκίνησαν τη ριμπαβιρίνη με αρχική δόση 1000 με 1200 mg την ημέρα. Κανένας ασθενής δεν έκανε μετάγγιση αίματος.

### *Ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη*

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται σε ασθενείς με HCV λοίμωξη μόνο. Παροδικές αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης του ορού > 3 x ULN (κυρίως της έμμεσης) παρατηρήθηκαν σε 17 (27,0%) άτομα, 15 εκ των οποίων λάμβαναν αταζαναβίρη. Κανένα από τα άτομα με υπερχολερυθριναιμία δεν εμφάνισε ταυτόχρονη αύξηση αμινοτρανσφερασών.

### Ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του φάρμακου

Διαταραχές του ήπατος: Ρήξη της ηπατικής αντιρρόπησης, ηπατική ανεπάρκεια έχουν παρατηρηθεί κατά τη θεραπεία με Viekirax με ή χωρίς dasabunivir και με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (βλέπε παράγραφο 4.4). Η συχνότητα αυτών των γεγονότων είναι άγνωστη.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του Viekirax σε παιδιά και εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υψηλότερη τεκμηριωμένη εφάπαξ δόση που χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές ήταν 400 mg για paritaprevir (με 100 mg ritonavir), 200 mg για ritonavir (με 100 mg paritaprevir) και 350 mg για ombitasvir. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με τις μελέτες με paritaprevir, ritonavir, ή ombitasvir. Παροδικές αυξήσεις της έμμεσης χολερυθρίνης παρατηρήθηκαν

στις υψηλότερες δόσεις paritaprevir/ritonavir. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να παρακολουθείται ο ασθενής για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων αντιδράσεων ή ενεργειών και να γίνεται αμέσως έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά συστηματικής χορήγησης, αμέσως δρώντα αντιικά, κωδικός ATC: J05AX67

#### Μηχανισμός δράσης

Το Viekirax, όταν συγχρηγείται με dasabunivir, συνδυάζει τρεις άμεσης δράσης αντιικούς παράγοντες με διακριτούς μηχανισμούς δράσης και μη επικαλυπτόμενα προφίλ αντίστασης για τη στόχευση του HCV σε πολλαπλά στάδια στον ιικό κύκλο ζωής. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος dasabunivir για τις φαρμακολογικές ιδιότητες του.

#### *Ritonavir*

Το ritonavir δεν είναι δραστικό έναντι του HCV. Το ritonavir είναι ένας αναστολέας του CYP3A που αυξάνει τη συστηματική έκθεση του υποστρώματος του CYP3A, paritaprevir.

#### *Ombitasvir*

Το ombitasvir είναι ένας αναστολέας της HCV NS5A που χρησιμεύει στον πολλαπλασιασμό του ιού.

#### *Paritaprevir*

Το paritaprevir είναι ένας αναστολέας της HCV NS3/4A πρωτεάσης, η οποία είναι απαραίτητη για την πρωτεολυτική διάσπαση της κωδικοποιημένης από HCV πολυπρωτεΐνης (στις ώριμες μορφές των NS3, NS4A, NS4B, NS5A, και NS5B πρωτεϊνών) και είναι απαραίτητη για την αντιγραφή του ιού.

#### Δραστικότητα σε κυτταρική καλλιέργεια και/ή βιοχημικές μελέτες

#### *Ombitasvir*

Η EC<sub>50</sub> του ombitasvir έναντι του γονότυπου 1a-H77 και 1b-CON1 στελεχών σε δοκιμασίες κυτταρικής καλλιέργειας HCV ρεπλικόνιων κυττάρων ήταν 14,1 και 5 pM, αντίστοιχα. Η δραστικότητα του ombitasvir εξασθένησε 11- έως 13- φορές παρουσία 40% ανθρώπινου πλάσματος. Η μέση EC<sub>50</sub> του ombitasvir έναντι ρεπλικόνιων που περιέχουν NS5A από μία σειρά απομονωμένων στελεχών γονότυπου 1a και 1b σε δοκιμασίες καλλιέργειας HCV ρεπλικόνιων κυττάρων χωρίς προηγούμενη θεραπεία ήταν 0,66 pM (εύρος 0,35 έως 0,88 pM, n = 11) και 1,0 pM (εύρος 0,74 έως 1,5 pM, n = 11), αντίστοιχα. Το ombitasvir έχει τιμές EC<sub>50</sub> της τάξης των 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2, και 366 pM έναντι ρεπλικόνιων κυτταρικών σειρών που κατασκευάζονται με NS5A από μεμονωμένα απομονωμένα στελέχη των γονότυπων 2a, 2b, 3a, 4a, 5a και 6a, αντίστοιχα.

#### *Paritaprevir*

Η EC<sub>50</sub> του paritaprevir έναντι του γονότυπου 1a-H77 και 1b-CON1 στελεχών σε δοκιμασία κυτταρικής καλλιέργειας HCV ρεπλικόνιων κυττάρων ήταν 1,0 και 0,21 nM, αντίστοιχα. Η δραστικότητα του paritaprevir εξασθένησε 24 έως 27- φορές παρουσία 40% ανθρώπινου πλάσματος. Η μέση EC<sub>50</sub> του paritaprevir έναντι ρεπλικόνιων που περιέχουν NS3 από μία σειρά απομονωμένων στελεχών γονότυπου 1a και 1b σε δοκιμασίες καλλιέργειας HCV ρεπλικόνιων κυττάρων χωρίς προηγούμενη θεραπεία ήταν 0,86 nM (εύρος 0,43 έως 1,87 nM, n = 11) και 0,06 nM (εύρος 0,03 έως

0,09 nM, n = 9), αντίστοιχα. Το paritaprevir είχε μία τιμή  $EC_{50}$  5,3 nM έναντι της 2a-JFH-1 ρεπλικόνιας κυτταρικής σειράς, και τιμές  $EC_{50}$  της τάξης των 19, 0,09, και 0,68 nM έναντι ρεπλικόνιων κυτταρικών σειρών που περιέχουν NS3 από ένα μεμονωμένο απομονωμένο στέλεχος για κάθε γονότυπο 3a, 4a και 6a, αντίστοιχα.

Το ritonavir δεν εμφάνισε άμεση αντιική δράση στην αντιγραφή των HCV υπογονιδιωματικών ρεπλικόνιων, και η παρουσία του ritonavir δεν επηρέασε την *in vitro* αντιική δραστηριότητα του paritaprevir.

### Αντοχή

*Σε κυτταρική καλλιέργεια*

#### Γονότυπος 1

Η αντοχή στα paritaprevir και ombitasvir που παρέχεται από NS3 και NS5A παραλλαγές αντίστοιχα, που επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων ή προσδιορίστηκαν στις κλινικές δοκιμές φάσης 2b και 3, χαρακτηρίζονταν φαινοτυπικά στα κατάλληλα ρεπλικόνια γονότυπου 1a ή 1b.

Στο γονότυπο 1a, οι υποκαταστάσεις F43L, R155K, A156T και D168A/F/H/V/Y σε HCV NS3 μείωσαν την ευαισθησία σε paritaprevir. Στο ρεπλικόνιο γονότυπου 1a, η δραστηριότητα του paritaprevir μειώθηκε 20-, 37- και 17- φορές από τις υποκαταστάσεις F43L, R155K και A156T, αντίστοιχα. Η δραστηριότητα του paritaprevir μειώθηκε 96 φορές από D168V και 50- έως 219- φορές από κάθε μία από τις άλλες υποκαταστάσεις D168. Η δραστηριότητα του paritaprevir σε γονότυπο 1a δεν επηρεάστηκε σημαντικά (λιγότερο από ή ίσο με 3- φορές) από μεμονωμένες υποκαταστάσεις V36A/M, V55I, Y56H, Q80K ή E357K. Διπλές παραλλαγές, συμπεριλαμβανομένων συνδυασμών V36LM, F43L, Y56H, Q80K ή E357K με R155K ή με μία υποκατάσταση D168, μείωσαν τη δραστηριότητα του paritaprevir, επιπροσθέτως 2 έως 3- φορές σε σχέση με τη μεμονωμένη R155K ή υποκατάσταση D168. Στο ρεπλικόνιο γονότυπου 1b, η δραστηριότητα του paritaprevir μειώθηκε 76-, 159- και 337-φορές από τις D168A, D168H, D168V και D168Y αντίστοιχα. Η Y56H μόνη της δε μπόρεσε να αξιολογηθεί λόγω κακής ικανότητας αντιγραφής, ωστόσο, ο συνδυασμός της Y56H και D168A/V/Y μείωσε τη δραστηριότητα του paritaprevir κατά 700- έως 4118- φορές.

Στο γονότυπο 1a, οι υποκαταστάσεις M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N και M28V + Q30R σε HCV NS5A μείωσαν την ευαισθησία σε ombitasvir. Στο ρεπλικόνιο γονότυπου 1a, η δραστηριότητα του ombitasvir μειώθηκε κατά 896-, 58- και 243- φορές έναντι των υποκαταστάσεων M28T/V και H58D, αντίστοιχα, και 1326-, 800-, 155-φορές και 1.675- έως 66740- φορές από τις υποκαταστάσεις Q30E/R, L31V και Y93C/H/N αντίστοιχα. Οι Y93H, Y93N ή M28V σε συνδυασμό με Q30R μείωσαν τη δραστηριότητα του ombitasvir κατά περισσότερο από 42.802 φορές. Στο γονότυπο 1b, οι υποκαταστάσεις L28T, L31F/V, καθώς επίσης και Y93H μόνη ή σε συνδυασμό με L28M, R30Q, L31F/M/V ή P58S σε HCV NS5A μείωσαν την ευαισθησία σε ombitasvir. Στο ρεπλικόνιο γονότυπου 1b, η δραστηριότητα του ombitasvir μειώθηκε κατά λιγότερο από 10 φορές με υποκαταστάσεις στις θέσεις των αμινοξέων 30 και 31. Η δραστηριότητα του ombitasvir μειώθηκε κατά 661-, 77-, 284- και 142- φορές έναντι των υποκαταστάσεων L28T, Y93H, R30Q σε συνδυασμό με Y93H και L31M σε συνδυασμό με Y93H στο γονότυπου 1b, αντίστοιχα. Όλα οι άλλες διπλές υποκαταστάσεις Y93H σε συνδυασμό με υποκαταστάσεις στις θέσεις 28, 31, ή 58 μείωσαν τη δραστηριότητα του ombitasvir κατά περισσότερο από 400 φορές.

#### Γονότυπος 4

Στο γονότυπο 4a, η αντοχή σε paritaprevir ή ombitasvir από NS3 ή NS5A παραλλαγές, αντίστοιχα, που επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων, χαρακτηρίστηκαν φαινοτυπικά. Οι υποκαταστάσεις R155C, A156T/V και D168H/V στην HCV NS3 μείωσαν την ευαισθησία σε paritaprevir κατά 40- έως 323- φορές. Η υποκατάσταση L28V σε HCV NS5A μείωσε την ευαισθησία σε ombitasvir κατά 21-φορές.

### Επίδραση των αρχικών υποκαταστάσεων/πολυμορφισμών HCV στην έκβαση της θεραπείας

Διεξήχθη μία συγκεντρωτική ανάλυση των ατόμων με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ombitasvir, paritaprevir και dasabunivir (έναν αναστολέα μη-νουκλεοτιδίου NS5B) με ή χωρίς ριμπαβιρίνη στις κλινικές μελέτες Φάσης 2b και 3, προκειμένου να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ των αρχικών NS3/4A, NS5A ή NS5B υποκαταστάσεων/πολυμορφισμών και της έκβασης της θεραπείας στα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα.

Σε περισσότερο από 500 δείγματα γονότυπου 1a κατά την έναρξη της θεραπείας σε αυτή την ανάλυση, οι πιο συχνά παρατηρούμενες παραλλαγές, σχετιζόμενες με αντοχή, ήταν M28V (7,4%) στην NS5A και S556G (2,9%) στην NS5B. Η Q80K, αν και εξαιρετικά επικρατών πολυμορφισμός στην NS3 (41,2% των δειγμάτων), παρέχει ελάχιστη αντοχή στο paritaprevir. Οι παραλλαγές στις θέσεις αμινοξέων σχετιζόμενες με αντοχή R155 και D168 στην NS3 παρατηρήθηκαν σπάνια (λιγότερο από 1%) κατά την έναρξη της θεραπείας. Σε περισσότερο από 200 δείγματα γονότυπου 1b κατά την έναρξη της θεραπείας σε αυτή την ανάλυση, οι πιο συχνά παρατηρούμενες παραλλαγές σχετιζόμενες με αντοχή ήταν Y93H (7,5%) στην NS5A, και C316N (17,0%) και S556G (15%) στην NS5B. Λαμβάνοντας υπόψη τα χαμηλά ποσοστά ιολογικής αποτυχίας που παρατηρήθηκαν με τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα για άτομα με λοίμωξη HCV γονότυπου 1a και 1b, η παρουσία των παραλλαγών κατά την έναρξη της θεραπείας φαίνεται να έχει μικρή επίδραση στην πιθανότητα επίτευξης μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης (SVR).

### Σε κλινικές μελέτες

Από τους 2.510 ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1 που έλαβαν θεραπεία με σχήματα που περιείχαν paritaprevir, ombitasvir και dasabunivir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (για 8, 12 ή 24 εβδομάδες) στις κλινικές μελέτες Φάσης 2b και 3, συνολικά 74 ασθενείς (3%) παρουσίασαν ιολογική αποτυχία (κυρίως υποτροπή μετά τη θεραπεία). Οι παραλλαγές που προκαλούνται από τη θεραπεία και η επικράτησή τους σε αυτόν τον πληθυσμό με ιολογική αποτυχία παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Σε 67 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a, οι NS3 παραλλαγές παρατηρήθηκαν σε 50 ασθενείς, οι NS5A παραλλαγές παρατηρήθηκαν σε 46 ασθενείς, οι NS5B παραλλαγές παρατηρήθηκαν σε 37 ασθενείς, και παραλλαγές προκαλούμενες από τη θεραπεία παρατηρήθηκαν και στους 3 στόχους φαρμάκων σε 30 ασθενείς. Σε 7 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b, οι παραλλαγές προκαλούμενες από τη θεραπεία παρατηρήθηκαν στην NS3 σε 4 ασθενείς, στην NS5A σε 2 ασθενείς, και σε αμφότερες τις NS3 και NS5A σε 1 ασθενή. Κανένας από τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b δεν είχε παραλλαγές προκαλούμενες από τη θεραπεία για όλους τους 3 στόχους φαρμάκων.

**Πίνακας 5. Υποκαταστάσεις αμινοξέων προκαλούμενες από τη θεραπεία σε μία συγκεντρωτική ανάλυση των θεραπευτικών σχημάτων του Viekirax και dasabunivir, με ή χωρίς RBV, στις κλινικές μελέτες Φάσης 2b και 3 (N = 2.510)**

Στόχος	Υποκαταστάσεις αμινοξέων προκαλούμενες από τη θεραπεία <sup>a</sup>	Γονότυπος 1a N=67 <sup>b</sup> % (n)	Γονότυπος 1b N=7 % (n)
NS3	V55I <sup>c</sup>	6 (4)	--
	Y56H <sup>c</sup>	9 (6)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	I132V <sup>c</sup>	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A <sup>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup>	< 5%	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V <sup>e</sup>	9 (6)	--
	Q30R <sup>e</sup>	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5%	--

NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	--

- Παρατηρήθηκαν σε τουλάχιστον 2 ασθενείς του ίδιου υπότυπου.
  - N=66 για το στόχο NS5B.
  - Υποκαταστάσεις που παρατηρήθηκαν σε συνδυασμό με άλλες υποκαταστάσεις προκαλούμενες από τη θεραπεία στην NS3 στη θέση R155 ή στη D168.
  - Παρατηρήθηκε σε συνδυασμό σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b.
  - Παρατηρήθηκε σε συνδυασμό στο 6% (4/67) των ασθενών.
- Σημείωση: Οι ακόλουθες παραλλαγές επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων, αλλά δεν ήταν προκαλούμενες από τη  
θεραπεία: NS3 παραλλαγές A156T στο γονότυπο 1a, και R155Q και D168H στο γονότυπο 1b, N S5A παραλλαγές Y93C/Y στο γονότυπο 1a, και L31F/V ή Y93H σε συνδυασμό με L28M, L31F/V ή P58S στο γονότυπο 1b, και NS5B παραλλαγές Y448H στο γονότυπο 1a, και M414T και Y448 H στο γονότυπο 1b.

### Επιμονή των υποκαταστάσεων σχετιζόμενων με αντοχή

Η επιμονή των υποκαταστάσεων αμινοξέων σε NS3, NS5A, και NS5B σχετιζόμενων με αντοχή στα paritaprevir, ombitasvir και dasabunivir αντίστοιχα, αξιολογήθηκε σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a στις μελέτες Φάσης 2b. Οι παραλλαγές V36A/M, R155K ή D168V προκαλούμενες από τη θεραπεία με paritaprevir παρατηρήθηκαν στην NS3 σε 47 ασθενείς. Οι παραλλαγές M28T, M28V ή Q30R προκαλούμενες από τη θεραπεία με ombitasvir στην NS5A παρατηρήθηκαν σε 32 ασθενείς. Οι παραλλαγές M414T, G554S, S556G, G558R ή D559G/N προκαλούμενες από τη θεραπεία με dasabunivir στην NS5B παρατηρήθηκαν σε 34 ασθενείς.

Οι παραλλαγές V36A/M και R155K στην NS3 και οι παραλλαγές M414T και S556G στην NS5B παρέμειναν ανιχνεύσιμες την εβδομάδα 48 μετά τη θεραπεία, ενώ η παραλλαγή D168V στην NS3 και όλες οι άλλες παραλλαγές στην NS5B δεν παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 48 μετά τη θεραπεία. Όλες οι παραλλαγές προκαλούμενες από τη θεραπεία στην NS5A παρέμειναν ανιχνεύσιμες την εβδομάδα 48 μετά τη θεραπεία. Λόγω των υψηλών ποσοστών SVR στο γονότυπο 1b, δεν μπόρεσαν να αποδειχθούν παραλλαγές προκαλούμενες από τη θεραπεία σε αυτό το γονότυπο.

Η έλλειψη ανίχνευσης του ιού που περιέχει μία υποκατάσταση σχετιζόμενη με αντοχή δεν υποδεικνύει ότι ο ανθεκτικός ιός δεν είναι πλέον παρών σε κλινικά σημαντικά επίπεδα. Η μακροχρόνια κλινική επίπτωση της εμφάνισης ή επιμονής του ιού που περιέχει υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αντοχή σε Viekirax και dasabunivir είναι άγνωστη.

### Διασταυρούμενη αντοχή

Αναμένεται διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ NS5A αναστολέων, αναστολέων NS3/4A πρωτεάσης, και μη νουκλεοσιδικών NS5B αναστολέων ανά κατηγορία. Η επίπτωση προηγούμενης θεραπείας με ombitasvir, paritaprevir ή dasabunivir στην αποτελεσματικότητα των άλλων NS5A αναστολέων, αναστολέων NS3/4A πρωτεάσης, ή NS5B αναστολέων δεν έχει μελετηθεί.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### *Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατίτιδα C γονότυπου 1*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Viekirax σε συνδυασμό με dasabunivir, με και χωρίς ριμπαβιρίνη, αξιολογήθηκαν σε επτά κλινικές μελέτες Φάσης 3, συμπεριλαμβανομένων δύο μελετών αποκλειστικά σε ασθενείς με κίρρωση (Child-Pugh A), σε πάνω από 2.360 άτομα με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 1, όπως συνοψίζεται στον Πίνακα 6.



**Πίνακας 6. Παγκόσμιες, πολυκεντρικές μελέτες φάσης 3 που διεξήχθησαν με Viekirax και dasabunivir, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (RBV).**

Μελέτη	Αριθμός ατόμων υπό θεραπεία	Γονότυπος HCV (GT)	Περίληψη σχεδιασμού της μελέτης
<b>Χωρίς προηγούμενη θεραπεία, χωρίς κίρρωση</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Σκέλος A: Viekirax και dasabunivir + RBV Σκέλος B: Εικονικό φάρμακο
PEARL III	419	GT1b	Σκέλος A: Viekirax και dasabunivir + RBV Σκέλος B: Viekirax και dasabunivir
PEARL IV	305	GT1a	Σκέλος A: Viekirax και dasabunivir + RBV Σκέλος B: Viekirax και dasabunivir
<b>Με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ribavirin, χωρίς κίρρωση</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Σκέλος A: Viekirax και dasabunivir + RBV Σκέλος B: Εικονικό φάρμακο
PEARL II (ανοιχτή μελέτη)	179	GT1b	Σκέλος A: Viekirax και dasabunivir + RBV Σκέλος B: Viekirax και dasabunivir
<b>Χωρίς προηγούμενη θεραπεία και με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ribavirin, με αντιρροπούμενη κίρρωση</b>			
TURQUOISE II (ανοιχτή μελέτη)	380	GT1	Σκέλος A: Viekirax και dasabunivir + RBV (12 εβδομάδες) Σκέλος B: Viekirax και dasabunivir + RBV (24 εβδομάδες)
TURQUOISE III (ανοιχτή μελέτη)	60	GT1b	Viekirax και dasabunivir (12 εβδομάδες)

Και στις επτά μελέτες, η δόση του Viekirax ήταν 25 mg/150 mg/100 mg άπαξ ημερησίως και η δόση του dasabunivir ήταν 250 mg δις ημερησίως. Για τους ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν ριμπαβιρίνη, η δόση της ριμπαβιρίνης ήταν 1.000 mg ανά ημέρα για ασθενείς που ζύγισαν λιγότερο από 75 kg, ή 1.200 mg ανά ημέρα για ασθενείς που ζύγισαν περισσότερο από ή ίσο με 75 kg.

Η μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τον καθορισμό του ποσοστού θεραπείας HCV στις μελέτες Φάσης 3 και ορίστηκε ως μη μετρήσιμο ή μη ανιχνεύσιμο HCV RNA 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (SVR12). Η διάρκεια της θεραπείας ορίστηκε σε κάθε μελέτη και δεν ήταν καθοδηγούμενη από τα επίπεδα HCV RNA των ασθενών (αλγόριθμος καθοδηγούμενος από μη ανταπόκριση). Οι τιμές του HCV RNA στο πλάσμα μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία HCV COBAS TaqMan (έκδοση 2.0), για χρήση με το High Pure System. Η δοκιμασία είχε ένα κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) 25 IU ανά mL.

#### *Κλινικές μελέτες σε ενήλικες χωρίς προηγούμενη θεραπεία*

##### SAPPHIRE-I-γονότυπος 1, χωρίς προηγούμενη θεραπεία, χωρίς κίρρωση

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο  
 Θεραπευτικό σχήμα: Viekirax και dasabunivir με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 631) είχαν διάμεση ηλικία 52 έτη (εύρος: 18 έως 70 έτη), 54,5% ήταν άνδρες, 5,4% ήταν μαύροι, 15,2% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 79,1% είχαν αρχικά επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 15,4% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 8,7% είχαν γεφυρωποιό ίνωση (F3), 67,7% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1a, 32,3% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1b.

**Πίνακας 7. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 χωρίς προηγούμενη θεραπεία στην SAPPHERE-I**

Έκβαση θεραπείας	Viekirax και dasabunivir με RBV για 12 εβδομάδες		
	n/N	%	95% CI
<b>Συνολικό SVR12</b>	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV γονότυπος 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV γονότυπος 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
<b>Έκβαση για άτομα χωρίς SVR12</b>			
VFα υπό θεραπεία	1/473	0,2	
Υποτροπή	7/463	1,5	
Άλλο <sup>b</sup>	9/473	1,9	

- a. Επιβεβαιωμένο HCV  $\geq 25$  IU/ml μετά από HCV RNA  $<25$  IU/mL κατά τη διάρκεια της θεραπείας, επιβεβαιωμένη αύξηση κατά  $1 \log_{10}$  IU/mL του HCV RNA από το ναδύρ, ή HCV RNA επίμονα  $\geq 25$  IU/mL με τουλάχιστον 6 εβδομάδες θεραπείας.
- b. Το Άλλο περιλαμβάνει περιπτώσεις πρόωρης διακοπής φαρμάκου που δεν αποδίδονται σε ιολογική αποτυχία και τιμές του HCV RNA που λείπουν στο SVR12 παράθυρο.

Κανένας από τους ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1b δεν εμφάνισε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία και ένας ασθενής με λοίμωξη HCV γονότυπου 1b παρουσίασε υποτροπή.

PEARL-III-γονότυπος 1b, χωρίς προηγούμενη θεραπεία, χωρίς κίρρωση

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενου σχήματος

Θεραπευτικό σχήμα: Viekirax και dasabunivir χωρίς ριμπαβιρίνη ή με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 419) είχαν διάμεση ηλικία 50 έτη (εύρος: 19 έως 70 έτη), 45,8% ήταν άνδρες, 4,8% ήταν μαύροι, 9,3% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 73,3% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 20,3% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 10,0% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3).

**Πίνακας 8. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b χωρίς προηγούμενη θεραπεία στην PEARL III**

Έκβαση θεραπείας	Viekirax και dasabunivir για 12 εβδομάδες					
	Με RBV			Χωρίς RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Συνολικό SVR12</b>	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100,0	98,2, 100,0
<b>Έκβαση για άτομα χωρίς SVR12</b>						
VF υπό θεραπεία	1/210	0,5		0/209	0	
Υποτροπή	0/210	0		0/209	0	
Άλλο	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV-γονότυπος 1a, χωρίς προηγούμενη θεραπεία, χωρίς κίρρωση

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενου σχήματος

Θεραπευτικό σχήμα: Viekirax και dasabunivir χωρίς ριμπαβιρίνη ή με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 305) είχαν διάμεση ηλικία 54 έτη (εύρος: 19 έως 70έτη), 65,2% ήταν άνδρες, 11,8% ήταν μαύροι, 20,7% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 86,6% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 18,4% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 17,7% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3).

**Πίνακας 9. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a χωρίς προηγούμενη θεραπεία στη PEARL IV**

Έκβαση θεραπείας	Viekirax και dasabunivir για 12 εβδομάδες					
	Με RBV			Χωρίς RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Συνολικό SVR12</b>	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
<b>Έκβαση για άτομα χωρίς SVR12</b>						
VF υπό θεραπεία	1/100	1,0		6/205	2,9	
Υποτροπή	1/98	1,0		10/194	5,2	
Άλλο	1/100	1,0		4/205	2,0	

*Κλινικές δοκιμές σε ενήλικες με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη*

*SAPPHIRE-II-γονότυπος 1, με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN + RBV, χωρίς κίρρωση*

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο  
 Θεραπευτικό σχήμα: Viekirax και dasabunivir με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 394) είχαν διάμεση ηλικία 54 έτη (εύρος: 19 έως 71 έτη), 49,0% είχαν μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 21,8% είχαν μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, και 29,2% είχαν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 57,6% ήταν άνδρες, 8,1% ήταν μαύροι, 20,6% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 87,1% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 17,8% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 14,5% είχαν γεφυροποιό ίνωση (F3), 58,4% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1a, 41,4% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1b.

**Πίνακας 10. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη στην SAPPHIRE-II**

Έκβαση θεραπείας	Viekirax και dasabunivir με RBV για 12 εβδομάδες		
	n/N	%	95% CI
<b>Συνολικό SVR12</b>	286/297	96,3	94,1, 98,4
<b>HCV γονότυπος 1a</b>	166/173	96,0	93,0, 98,9
Μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
<b>HCV γονότυπος 1b</b>	119/123	96,7	93,6, 99,9
Μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
<b>Έκβαση για άτομα χωρίς SVR12</b>			
VF υπό θεραπεία	0/297	0	
Υποτροπή	7/293	2,4	
Άλλο	4/297	1,3	

Κανένας από τους ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1b δεν εμφάνισε ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία και 2 ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1b παρουσίασαν υποτροπή.

*PEARL-II-γονότυπος 1b, με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN+ RBV, χωρίς κίρρωση*

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης  
 Θεραπευτικό σχήμα: Viekirax και dasabunivir χωρίς ριμπαβιρίνη ή με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 179) είχαν διάμεση ηλικία 57 έτη (εύρος: 26 έως 70 έτη), 35,2% είχαν μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 28,5% είχαν μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, και 36,3% είχαν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 54,2% ήταν άνδρες, 3,9% ήταν μαύροι, 12,8% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 87,7% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 17,9% είχαν πυλαία ίνωση (F2) και 14,0% είχαν γεφυρωτούς ίνωση (F3).

**Πίνακας 11. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b με προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη + ριμπαβιρίνη στην PEARL-II**

Έκβαση θεραπείας	Viekirax και dasabunivir για 12 εβδομάδες					
	Με RBV			Χωρίς RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Συνολικό SVR12</b>	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Υποτροπή μετά προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
<b>Έκβαση για άτομα χωρίς SVR12</b>						
VF υπό θεραπεία	0/8	0		0/91	0	
Υποτροπή	0/8	0		0/91	0	
Άλλο	2/8	2,3		0/91	0	

*Κλινική μελέτη σε άτομα με αντιρροπούμενη κίρρωση*

*TURQUOISE-II, χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN + RBV, με αντιρροπούμενη κίρρωση*

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης  
 Θεραπευτικό σχήμα: Viekirax και dasabunivir με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 ή 24 εβδομάδες

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N = 380) είχαν διάμεση ηλικία 58 έτη (εύρος: 21 έως 71 έτη), 42,1% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, 36,1% είχαν μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 8,2% είχαν μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 13,7% είχαν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, 70,3% ήταν άνδρες, 3,2% ήταν μαύροι, 14,7% είχαν αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από  $90 \times 10^9/L$ , 49,7% είχαν λευκωματίνη λιγότερη από 40 g/L, 86,1% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 24,7% είχαν ιστορικό κατάθλιψης ή διπολικής διαταραχής, 68,7% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1a, 31,3% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1b.

**Πίνακας 12. SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1, με αντιρροπούμενη κίρρωση, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV**

Έκβαση θεραπείας	Viekirax και dasabuvir με RBV					
	12 εβδομάδες			24 εβδομάδες		
	n/N	%	95% CI <sup>a</sup>	n/N	%	95% CI <sup>a</sup>
<b>Συνολικό SVR12</b>	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
<b>HCV γονότυπος 1a</b>	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Χωρίς προηγούμενη θεραπεία	59/64	92,2		53/56	94,6	
Μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV γονότυπος 1b</b>	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Χωρίς προηγούμενη θεραπεία	22/22	100		18/18	100	
Μηδενική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Μερική ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Υποτροπή μετά από προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
<b>Έκβαση για άτομα χωρίς SVR12</b>						
VF υπό θεραπεία	1/208	0,5		3/172	1,7	
Υποτροπή	12/203	5,9		1/164	0,6	
Άλλο	4/208	1,9		2/172	1,21	

a. 97,5% διαστήματα εμπιστοσύνης χρησιμοποιούνται για τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας (συνολικό ποσοστό SVR12), 95% διαστήματα εμπιστοσύνης χρησιμοποιούνται για επιπρόσθετα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας (ποσοστά SVR12 σε ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1a και 1b).

Τα ποσοστά υποτροπής σε GT1a κίρρωτικούς ασθενείς ανά τιμές εργαστηριακών εξετάσεων κατά την έναρξη παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

**Πίνακας 13. TURQUOISE II: Ποσοστά υποτροπής ανά τιμές εργαστηριακών εξετάσεων κατά την έναρξη μετά από 12 και 24 Εβδομάδες θεραπείας σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a και αντιρροπούμενη κίρρωση**

	<b>Viekirax και dasabunivir με RBV Σκέλος 12-εβδομάδων</b>	<b>Viekirax και dasabunivir με RBV Σκέλος 24-εβδομάδων</b>
Αριθμός ασθενών που ανταποκρίνονται στο τέλος της θεραπείας	135	113
AFP* < 20 ng/mL, αρ.αιμοπεταλίων $\geq 90 \times 10^9/L$ , ΚΑΙ λευκωματίνη $\geq 35$ g/L πριν τη θεραπεία		
Ναι (και για τις τρεις παραμέτρους που αναφέρονται παραπάνω)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Όχι (για οποιαδήποτε παράμετρο που αναφέρεται παραπάνω)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= α-εμβρυϊκή σφαιρίνη		

Σε ασθενείς με ευνοϊκές και τις τρεις τιμές εργαστηριακών εξετάσεων κατά την έναρξη (AFP <20 ng/mL, αρ.αιμοπεταλίων  $\geq 90 \times 10^9/L$ , και λευκωματίνη  $\geq 35$  g/L), τα ποσοστά υποτροπής ήταν παρόμοια για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 12 ή για 24 εβδομάδες.

*TURQUOISE-III: χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN + RBV, με αντιρροπούμενη κίρρωση*

Σχεδιασμός: παγκόσμια, πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης  
Θεραπευτικό σχήμα: Viekirax και dasabunivir χωρίς ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες

60 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία, και 60/60 (100%) πέτυχαν SVR12. Τα κύρια χαρακτηριστικά φαίνονται παρακάτω.

**Πίνακας 14. Κύρια δημογραφικά στοιχεία στην TURQUOISE-III**

<b>Χαρακτηριστικά</b>	<b>N = 60</b>
Διάμεση ηλικία (εύρος) σε έτη	60,5 (26-78)
Άνδρες, n (%)	37 (61)
Προηγούμενη θεραπεία για τον HCV:	
Πρωτοθεραπευόμενοι, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Λευκωματίνη κατά την έναρξη, διάμεση g/L	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
$\geq 35$ , n (%)	50 (83)
Αριθμός αιμοπεταλίων κατά την έναρξη, διάμεσος ( $\times 10^9/L$ )	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
$\geq 90$ , n (%)	47 (78)

Συγκεντρωτική ανάλυση κλινικών μελετών

*Διάρκεια της ανταπόκρισης*

Στις κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3 συνολικά 660 ασθενείς είχαν αποτελέσματα HCV RNA για αμφότερα τα χρονικά σημεία SVR12 και SVR24. Μεταξύ των ασθενών αυτών, η θετική προγνωστική τιμή του SVR12 για SVR24 ήταν 99,8%.

### Συγκεντρωτική ανάλυση αποτελεσματικότητας

Στις κλινικές μελέτες Φάσης 3, 1.075 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων 181 με αντιρροπούμενη κίρρωση), με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, έλαβαν το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα (βλέπε παράγραφο 4.2). Ο Πίνακας 15 δείχνει τα ποσοστά SVR για αυτούς τους ασθενείς.

Στους ασθενείς που έλαβαν το συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα, 97% πέτυχαν SVR συνολικά (μεταξύ των οποίων 181 άτομα με αντιρροπούμενη κίρρωση πέτυχαν SVR 97%), ενώ το 0,5% εμφάνισε ιολογική διαφυγή και 1,2% εμφάνισε υποτροπή μετά τη θεραπεία.

**Πίνακας 15. Ποσοστά SVR για τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα ανά πληθυσμό ασθενών**

Διάρκεια θεραπείας	HCV Γονότυπος 1b Viekirax και dasabunivir		HCV Γονότυπος 1a Viekirax και dasabunivir με RBV	
	Χωρίς κίρρωση	Με αντιρροπούμενη κίρρωση	Χωρίς κίρρωση	Με αντιρροπούμενη κίρρωση
	12 εβδομάδες	12 εβδομάδες	12 εβδομάδες	24 εβδομάδες
Χωρίς προηγούμενη θεραπεία	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN + RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Προηγούμενη υποτροπή	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Προηγούμενη μερική ανταπόκριση	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Άλλες αποτυχίες με pegIFN/RBV	0	100% (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

<sup>+</sup>Άλλες αποτυχίες με pegIFN / RBV περιλαμβάνουν λιγότερο καλά τεκμηριωμένη μη ανταπόκριση, υποτροπή / διαφυγή ή άλλη αποτυχία με pegIFN.

Το Viekirax χωρίς ριμπαβιρίνη και χωρίς dasabunivir αξιολογήθηκε επίσης σε ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1b στις μελέτες Φάσης 2, M13-393 (PEARL-I) και M12-536. Η PEARL I διεξήχθη στις ΗΠΑ και την Ευρώπη, ενώ η M12-536 στην Ιαπωνία. Οι επαναθεραπευόμενοι ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν κυρίως αυτοί που δεν είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με pegIFN + RBV. Οι δόσεις των ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ήταν 25 mg, 150 mg, 100 mg, άπαξ ημερησίως στην PEARL-I, ενώ η δόση του paritaprevir ήταν 100 mg ή 150 mg στη μελέτη M12-536. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 12 εβδομάδες για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς, 12-24 εβδομάδες για τους επαναθεραπευόμενους ασθενείς και 24 εβδομάδες για τους ασθενείς με κίρρωση. Συνολικά, 107 από τους 113 ασθενείς χωρίς κίρρωση και 147 από τους 155 ασθενείς με κίρρωση πέτυχαν SVR12 μετά από 12-24 εβδομάδες θεραπείας.

Το Viekirax με ριμπαβιρίνη και χωρίς dasabunivir αξιολογήθηκε για 12 εβδομάδες σε πρωτοθεραπευόμενους και επαναθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, σε μία μελέτη φάσης 2, τη M11-652 (AVIATOR). Οι δόσεις του paritaprevir ήταν 100 mg και 200 mg και του ombitasvir 25 mg. Η ριμπαβιρίνη χορηγήθηκε με βάση το βάρος (1.000 mg – 1200 mg ημερησίως). Συνολικά, 72 από τους 79 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (45 από τους 52 με



GT1a και 27 από τους 27 με GT1b) και 40 από τους 45 επαναθεραπευόμενους ασθενείς (21 από τους 26 με GT1a και 19 από τους 19 με GT1b) πέτυχαν SVR12 μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας.

*Επίπτωση της προσαρμογής της δόσης της ριμπαβιρίνης στην πιθανότητα SVR*

Στις κλινικές δοκιμές Φάσης 3, το 91,5% των ασθενών δε χρειάστηκε προσαρμογές της δόσης της ριμπαβιρίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στο 8,5% των ασθενών που είχαν προσαρμογές της δόσης της ριμπαβιρίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το ποσοστό SVR (98,5%) ήταν συγκρίσιμο με των ασθενών που διατήρησαν την αρχική δόση της ριμπαβιρίνης στη διάρκεια της θεραπείας τους.

*TURQUOISE-I: χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN + RBV, με HIV-1 συλλοίμωξη, με ή χωρίς αντιροπούμενη κίρρωση*

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης  
 Θεραπευτικό σχήμα: Viekirax και dasabunivir με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 ή 24 εβδομάδες

Βλέπε παράγραφο 4.2 για δοσολογικές συστάσεις στους ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη HCV/HIV-1. Οι ασθενείς έλαβαν μια σταθερή HIV-1 αντιρετροϊκή θεραπεία που περιελάμβανε αταζαναβίρη ή ραλετεγκραβίρη, ενισχυμένες με ritonavir, συγχορηγούμενη με το σχήμα τενεφοβίρης με εμτρισιταβίνη ή λαμβουδίνη.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία (N=63) είχαν διάμεση ηλικία 51 έτη (εύρος: 31 έως 69 έτη), 24% των ασθενών ήταν μαύροι, 19% είχαν αντιροπούμενη κίρρωση, 67% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον HCV, 33% δεν είχαν ανταποκριθεί σε προηγούμενη θεραπεία με pegIFN / RBV, 89% είχαν λοίμωξη HCV γονότυπου 1a.

**Πίνακας 16. SVR12 για ασθενείς με συνυπάρχουσα λοίμωξη από τον ιό HIV στη TURQUOISE-I**

Καταληκτικό σημείο	Viekirax και dasabunivir με RBV	
	Σκέλος Α 12 Εβδομάδες N = 31	Σκέλος Β 24 Εβδομάδες N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12		
Υπό θεραπεία ιολογική αποτυχία	0	1
Μετά τη θεραπεία υποτροπή	1	2 <sup>a</sup>
Άλλο	1	0

a. Οι ιολογικές αυτές αποτυχίες μοιάζει να είναι αποτέλεσμα επαναλοίμωξης, σύμφωνα με αναλύσεις κατά την έναρξη της μελέτης αλλά και αναλύσεις δειγμάτων από τους αποτυχόντες ασθενείς.

Στη μελέτη TURQUOISE-I, τα ποσοστά SVR12 σε ασθενείς με συνυπάρχουσα HCV/HIV-1 λοίμωξη ήταν σύμφωνα με τα ποσοστά SVR12 σε ασθενείς μόνο με λοίμωξη HCV, σε κλινικές μελέτη φάσης 3. SVR12 πέτυχαν 7 από τα 7 άτομα με λοίμωξη γονότυπου 1b, και 51 από τα 56 άτομα με λοίμωξη γονότυπου 1a. SVR12 πέτυχαν 5 από τα 6 άτομα με αντιροπούμενη κίρρωση σε κάθε σκέλος.

*CORAL-1: χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN + RBV, τουλάχιστον 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση ήπατος*

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης  
 Θεραπευτικό σχήμα: Viekirax και dasabunivir με δόση ριμπαβιρίνης που επιλέχθηκε από τον ερευνητή για 24 εβδομάδες

Η δοσολογία της ριμπαβιρίνης εξατομικεύθηκε κατά τη κρίση του ερευνητή, με τους περισσότερους ασθενείς να λαμβάνουν 600 έως 800 mg ως αρχική δόση, και τους περισσότερους ασθενείς να λαμβάνουν επίσης 600 έως 800 mg την ημέρα, στο τέλος της θεραπείας.

Στη μελέτη εντάχθηκαν τριάντα τέσσερις ασθενείς (29 με HCV λοίμωξη γονότυπου 1a και 5 με HCV λοίμωξη γονότυπου 1b), οι οποίοι μετά την μεταμόσχευση δεν είχαν λάβει θεραπεία για την HCV λοίμωξη και είχαν βαθμολογία METAVIR για την ίνωση F2 ή λιγότερο. 33 από τους 34 ασθενείς (97,1%) πέτυχαν SVR12 (96,6% στους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1a και 100% στους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1b). Ένας ασθενής με HCV λοίμωξη γονότυπου 1a παρουσίασε υποτροπή μετά τη θεραπεία.

#### *Κλινική Μελέτη σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία υποκατάστασης με οπιοειδή*

Σε μια ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική μελέτη φάσης 2, 38 μη κίρρωτικοί ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 που είτε δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία είτε είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με pegIFN/RBV, και λάμβαναν σταθερές δόσεις μεθαδόνης (N=19) ή βουπρενορφίνης με ή χωρίς ναλοξόνη (N=19), έλαβαν Viekirax και dasabunivir με ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς υπό θεραπεία είχαν διάμεση ηλικία 51 έτη (εύρος: 26 έως 64), 65,8% ήταν άνδρες και 5,3% ήταν μαύροι. Η πλειοψηφία (86,8%) είχε αρχικά επίπεδα HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL και η πλειοψηφία (84,2%) είχε λοίμωξη HCV γονότυπου 1a, 15,8% είχε πυλαία ίνωση (F2) και 5,3% είχε γεφυροειδή ίνωση (F3), και το 94,7% δεν είχε λάβει προηγούμενη HCV θεραπεία.

Συνολικά, 37 (97,4%) από τους 38 ασθενείς πέτυχαν SVR12. Κανένας από τους ασθενείς δεν εμφάνισε υπό θεραπεία ιολογική αποτυχία ή υποτροπή.

#### *Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 4*

##### *PEARL-I-γονότυπος 4, χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN+ RBV, χωρίς κίρρωση*

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης  
Θεραπευτικό σχήμα: χωρίς προηγούμενη θεραπεία: Viekirax χωρίς ριμπαβιρίνη ή με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 εβδομάδες  
με προηγούμενη θεραπεία με pegIFN+ RBV: Viekirax με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 εβδομάδες

Οι ασθενείς (N = 135) είχαν διάμεση ηλικία 51 έτη (εύρος: 19 έως 70 έτη), 63,7% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, 17,0% δεν είχαν ανταποκριθεί σε pegIFN/RBV, 6,7% είχαν μερική ανταπόκριση σε pegIFN/RBV, 12,6% είχαν ιστορικό υποτροπής με pegIFN / RBV, 65,2% ήταν άνδρες, 8,9% ήταν μαύροι, 69,6% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 6,7% είχαν γεφυροειδή ίνωση (F3).

**Πίνακας 17. Ποσοστά SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 4, χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με regIFN/RBV στην PEARL-I**

Έκβαση θεραπείας	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* για 12 εβδομάδες					
	Χωρίς προηγούμενη θεραπεία		Χωρίς προηγούμενη θεραπεία		Με προηγούμενη θεραπεία με regIFN/RBV	
	Με RBV		Χωρίς RBV		Με RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>Συνολικό SVR12</b>	42/42	100%	40/44	90,9%	49/49	100%
<b>Έκβαση για άτομα χωρίς SVR12</b>						
VF υπό θεραπεία	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0
Υποτροπή	0/42	0	2/44	4,5%	0/49	0
Άλλο	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0

\* Δισκία ombitasvir, δισκία paritaprevir και καψάκια ritonavir χορηγούμενα χωριστά.

AGATE-1 – χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία με regIFN+ RBV, με αντιρροπούμενη κίρρωση

Σχεδιασμός: τυχαιοποιημένη, παγκόσμια, πολυκεντρική, ανοιχτής χορήγησης  
 Θεραπευτικό σχήμα: Viekirax με ριμπαβιρίνη με βάση το σωματικό βάρος για 12 ή 16 εβδομάδες

Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 56 έτη (εύρος: 32 έως 81έτη), 50% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, 28% δεν είχαν ανταποκριθεί σε regIFN/RBV, 10% είχαν μερική ανταπόκριση σε regIFN/RBV, 13% είχαν ιστορικό υποτροπής με regIFN/RBV, 70% ήταν άνδρες, 17% ήταν μαύροι, 73% είχαν αρχική τιμή HCV RNA τουλάχιστον 800.000 IU/mL, 17% είχαν αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από  $90 \times 10^9/L$ , και 4% είχαν λευκωματίνη λιγότερη από 3,5 mg/dL.

**Πίνακας 18. Ποσοστά SVR12 για ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 4 με Αντιρροπούμενη Κίρρωση**

	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir με RBV	
	12 Εβδομάδες	16 Εβδομάδες
<b>SVR12 % (n/N)</b>	97% (57/59)	98% (60/61)
<b>Έκβαση για άτομα χωρίς SVR12</b>		
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	2 (1/59)	0 (0/61)
Υποτροπή μετά τη θεραπεία	0 (0/57)	0 (0/59)
Άλλο	2 (1/59)	2 (1/61)

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Viekirax σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του συνδυασμού Viekirax με dasabunivir έχουν αξιολογηθεί σε υγιή ενήλικα άτομα και σε άτομα με χρόνια ηπατίτιδα C. Ο Πίνακας 19 δείχνει τις μέσες τιμές  $C_{max}$  και AUC του Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg άπαξ ημερησίως με dasabunivir 250 mg δις ημερησίως μετά από πολλαπλές δόσεις με τροφή σε υγιείς εθελοντές.

**Πίνακας 19. Γεωμετρική μέση τιμή  $C_{max}$ , AUC πολλαπλών δόσεων του Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg άπαξ ημερησίως με dasabuvir 250 mg δις ημερησίως με τροφή σε υγιείς εθελοντές**

	$C_{max}$ (ng/ml) (% CV)	AUC (ng*hr/ml) (% CV)
Ombitasvir	127 (31)	1420 (36)
Paritaprevir	1470 (87)	6990 (96)
Ritonavir	1600 (40)	9470 (41)

#### Απορρόφηση

Τα ombitasvir, paritaprevir και ritonavir απορροφήθηκαν μετά από στόματος χορήγηση, με μέσο  $T_{max}$  περίπου 4 έως 5 ώρες. Ενώ οι εκθέσεις στα ombitasvir και dasabuvir αυξήθηκαν κατά δόσο-εξαρτώμενο τρόπο, οι εκθέσεις στα paritaprevir και ritonavir αυξήθηκαν περισσότερο από αναλογικά με τη δόση. Η συσσώρευση είναι ελάχιστη για το ombitasvir και περίπου 1,5- έως 2- φορές για τα ritonavir και paritaprevir. Η φαρμακοκινητικά σταθεροποιημένη κατάσταση για το συνδυασμό επιτυγχάνεται μετά από περίπου 12 ημέρες χορήγησης της δόσης.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα των ombitasvir και paritaprevir ήταν περίπου 50% όταν χορηγήθηκαν με τροφή όπως το Viekirax.

#### *Επίδραση του paritaprevir/ritonavir στο ombitasvir και το dasabuvir*

Παρουσία του paritaprevir/ritonavir, η έκθεση στο dasabuvir μειώθηκε κατά περίπου 50% με 60%, ενώ η έκθεση στο ombitasvir αυξήθηκε κατά 31-47%.

#### *Επίδραση του ombitasvir στο paritaprevir/ritonavir και το dasabuvir*

Παρουσία του ombitasvir, η έκθεση στο paritaprevir επηρεάστηκε ελάχιστα (5% έως 27% μεταβολή), ενώ η έκθεση στο dasabuvir αυξήθηκε κατά περίπου 30%.

#### *Επίδραση του dasabuvir στο paritaprevir/ritonavir και το ombitasvir*

Παρουσία του dasabuvir, η έκθεση στο paritaprevir αυξήθηκε κατά 50% με 65%, ενώ δεν υπήρξε καμία μεταβολή στην έκθεση στο ombitasvir.

#### *Επιδράσεις της τροφής*

Τα ombitasvir, paritaprevir και ritonavir πρέπει να χορηγούνται με τροφή. Όλες οι κλινικές δοκιμές με ombitasvir, paritaprevir και ritonavir έχουν διεξαχθεί μετά τη χορήγηση με τροφή.

Η τροφή αύξησε την έκθεση (AUC) των ombitasvir, paritaprevir και ritonavir έως 82%, 211% και 49%, αντίστοιχα, σε σχέση με την κατάσταση νηστείας. Η αύξηση της έκθεσης ήταν παρόμοια, ανεξάρτητα από το είδος του γεύματος (π.χ., υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, έναντι μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά) ή το περιεχόμενο σε θερμίδες (περίπου 600 Kcal έναντι περίπου 1.000 Kcal). Για τη μεγιστοποίηση της απορρόφησης, το Viekirax πρέπει να λαμβάνεται μαζί με τροφή ανεξαρτήτως της περιεκτικότητας λιπαρών ή των θερμίδων.

#### Κατανομή

Τα ombitasvir, paritaprevir και ritonavir δεσμεύονται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν επηρεάζεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Ο λόγος των συγκεντρώσεων στο αίμα προς το πλάσμα στους ανθρώπους κυμαινόταν από 0,6 έως 0,8, υποδεικνύοντας ότι τα ombitasvir και paritaprevir κατανέμονταν κατά προτίμηση στο διαμέρισμα του πλάσματος του ολικού αίματος. Το ombitasvir ήταν περίπου 99,9%

συνδεδεμένο με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Το paritaprevir ήταν περίπου 97-98,6% συνδεδεμένο με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Το ritonavir ήταν περισσότερο από 99% συνδεδεμένο με πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος.

*In vitro* δεδομένα καταδεικνύουν ότι το paritaprevir είναι ένα υπόστρωμα για τους ανθρώπινους ηπατικούς μεταφορείς πρόσληψης OATP1B1 και OATP1B3.

### Βιομετασχηματισμός

#### *Ombitasvir*

Το ombitasvir μεταβολίζεται μέσω αμιδικής υδρόλυσης, ακολουθούμενο από οξειδωτικό μεταβολισμό. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 25 mg <sup>14</sup>C-ombitasvir μόνο, το αμετάβλητο μητρικό φάρμακο αντιστοιχούσε στο 8,9% της συνολικής ραδιενέργειας στο ανθρώπινο πλάσμα. Ταυτοποιήθηκε ένα σύνολο 13 μεταβολιτών στο ανθρώπινο πλάσμα. Αυτοί οι μεταβολίτες δεν αναμένεται να έχουν αντικική δράση ή εκτός στόχου φαρμακολογική δραστηριότητα.

#### *Paritaprevir*

Το paritaprevir μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A5. Μετά από χορήγηση εφάπαξ, από στόματος δόσης 200 mg/100 mg <sup>14</sup>C paritaprevir /ritonavir στους ανθρώπους, το μητρικό φάρμακο ήταν το κύριο συστατικό στην κυκλοφορία, αντιστοιχώντας περίπου στο 90% της ραδιενέργειας πλάσματος. Τουλάχιστον 5 ελάχιστον σημασίας μεταβολίτες του paritaprevir έχουν ταυτοποιηθεί στην κυκλοφορία, που αντιστοιχούσαν περίπου στο 10% της ραδιενέργειας στο πλάσμα. Αυτοί οι μεταβολίτες δεν αναμένεται να έχουν αντικική δράση.

#### *Ritonavir*

Το ritonavir μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A και σε μικρότερο βαθμό από το CYP2D6. Σχεδόν η συνολική ραδιενέργεια πλάσματος, μετά από εφάπαξ δόση 600 mg πόσιμου διαλύματος <sup>14</sup>C-ritonavir στον άνθρωπο, αποδόθηκε στην αναλλοίωτο ritonavir.

### Αποβολή

#### *Ombitasvir*

Μετά τη χορήγηση ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς dasabuvir, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής του ombitasvir στο πλάσμα ήταν περίπου 21 με 25 ώρες. Μετά από μία εφάπαξ δόση 25 mg <sup>14</sup>C-ombitasvir, περίπου 90% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και 2% στα ούρα. Αμετάβλητο μητρικό φάρμακο αντιστοιχούσε στο 88% της συνολικής ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα κόπρανα, υποδηλώνοντας ότι η απέκκριση μέσω της χολής είναι η κύρια οδός αποβολής του ombitasvir.

#### *Paritaprevir*

Μετά τη χορήγηση δόσης ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir, με ή χωρίς dasabuvir, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής πλάσματος του paritaprevir ήταν περίπου 5,5 ώρες. Μετά από μία δόση 200 mg <sup>14</sup>C- paritaprevir με 100 mg ritonavir, περίπου το 88% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα με περιορισμένη ραδιενέργεια (8,8%) στα ούρα. Τόσο ο μεταβολισμός όσο και η χολική απέκκριση του μητρικού φαρμάκου συμβάλλουν στην εξάλειψη του paritaprevir.

#### *Ritonavir*

Μετά τη χορήγηση δόσης ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής πλάσματος του ritonavir ήταν περίπου 4 ώρες. Μετά από μία δόση 600 mg πόσιμου διαλύματος <sup>14</sup>C-ritonavir, το 86,4% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και 11,3% της δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα.

### In vitro δεδομένα αλληλεπίδρασης

Το ombitasvir και το paritaprevir δεν αναστέλλουν *in vivo* το μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT1) και δεν αναμένεται να αναστέλλουν τους μεταφορείς οργανικών κατιόντων (OCT1 και OCT2), τους μεταφορείς οργανικών ανιόντων (OAT3), ή τις πρωτεΐνες-μεταφορείς πολυφαρμακευτικής εξώθησης και εξώθησης τοξινών (MATE1 και MATE2K) σε κλινικώς σημαντικές συγκεντρώσεις. Το ritonavir δεν αναστέλλει τον OAT1 και δεν αναμένεται να αναστέλλει τους OCT2, OAT3, MATE1 και MATE2K σε κλινικώς σημαντικές συγκεντρώσεις.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι*

Βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού από στοιχεία κλινικών μελετών Φάσης 3, μια αύξηση ή μείωση της ηλικίας κατά 10 έτη από τα 54 έτη (διάμεση ηλικία στις μελέτες Φάσης 3) θα έχει ως αποτέλεσμα περίπου 10% αλλαγή στην έκθεση σε ombitasvir, και  $\leq 20\%$  αλλαγή στην έκθεση σε paritaprevir. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικές πληροφορίες για ασθενείς > 75 ετών.

#### *Φύλο ή σωματικό βάρος*

Βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού από στοιχεία κλινικών μελετών Φάσης 3, οι γυναίκες θα έχουν περίπου 55% υψηλότερες, 100% υψηλότερες και 15% υψηλότερες εκθέσεις σε ombitasvir, paritaprevir και ritonavir, από τους άνδρες. Ωστόσο, δε δικαιολογείται καμία αναπροσαρμογή της δόσης βάσει του φύλου. Μια αλλαγή στο σωματικό βάρος της τάξεως των 10 kg από τα 76 kg (διάμεσο βάρος στις μελέτες Φάσης 3) θα έχει ως αποτέλεσμα < 10% αλλαγή στην έκθεση σε ombitasvir, και καμία μεταβολή στην έκθεση σε paritaprevir. Το σωματικό βάρος δεν αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την έκθεση σε ritonavir.

#### *Φυλή ή εθνικότητα*

Βάσει φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού από στοιχεία κλινικών μελετών Φάσης 3, οι Ασιάτες ασθενείς είχαν 18% έως 21% υψηλότερες εκθέσεις σε ombitasvir, και 37% έως 39% υψηλότερες εκθέσεις σε paritaprevir από τους μη-Ασιάτες. Οι εκθέσεις σε ritonavir ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των Ασιατών και των μη-Ασιατών.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι μεταβολές στις εκθέσεις στα ombitasvir, paritaprevir και ritonavir σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δε θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο δεν δείχνουν κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση, ούτε και σε αυτή την ομάδα ασθενών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Viekirax με και χωρίς dasabunivir για ασθενείς με λοίμωξη HCV με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ή τελικού σταδίου νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg και ritonavir 100 mg, με ή χωρίς dasabunivir 400 mg, αξιολογήθηκε σε άτομα με ήπια (CrCl: 60 έως 89 ml/min), μέτρια (CrCl: 30 έως 59 ml/min) και σοβαρή (CrCl: 15 έως 29 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία.

#### *Μετά από χορήγηση Viekirax και dasabunivir*

Σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η έκθεση στο ombitasvir ήταν συγκρίσιμη σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία, οι τιμές της  $C_{max}$  του paritaprevir ήταν συγκρίσιμες, αλλά οι τιμές AUC ήταν 19%, 33% και 45% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις του ritonavir στο πλάσμα αυξάνονται όταν η νεφρική λειτουργία μειώνεται: οι μέσες τιμές  $C_{max}$  και AUC ήταν 26% έως 42% υψηλότερες, 48% έως 80%

υψηλότερες και 66% έως 114% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα.

#### Μετά από χορήγηση Viekirax

Μετά τη χορήγηση Viekirax, οι μεταβολές στις εκθέσεις στα ombitasvir, paritaprevir και ritonavir σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν, όταν το Viekirax χορηγήθηκε με dasabuvir, και δεν θεωρούνται ότι είναι κλινικά σημαντικές.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

##### Μετά από χορήγηση Viekirax και dasabuvir

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg και ritonavir 100 mg με dasabuvir 400 mg αξιολογήθηκαν σε άτομα με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία.

Σε άτομα με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, οι μέσες τιμές  $C_{max}$  και AUC των paritaprevir, ritonavir και ombitasvir μειώθηκαν κατά 29% έως 48%, 34% έως 38% και έως 8%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι μέσες τιμές  $C_{max}$  και AUC του ombitasvir και του ritonavir μειώθηκαν κατά 29% έως 30% και 30 έως 33%, αντίστοιχα, ενώ οι μέσες τιμές  $C_{max}$  και AUC του paritaprevir αυξήθηκαν κατά 26% έως 62% σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, οι μέσες τιμές  $C_{max}$  και AUC του paritaprevir αυξήθηκαν κατά 3,2 έως 9,5 φορές, οι μέσες τιμές  $C_{max}$  του ritonavir ήταν 35% χαμηλότερες και οι τιμές AUC ήταν 13% υψηλότερες και οι μέσες τιμές  $C_{max}$  και AUC του ombitasvir μειώθηκαν κατά 68% και 54%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ως εκ τούτου, το Viekirax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

##### Μετά από χορήγηση Viekirax

Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg και ritonavir 100 mg δεν αξιολογήθηκε σε άτομα με ήπια (Child-Pugh A), μέτρια (Child-Pugh B) και σοβαρή (Child-Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία. Τα αποτελέσματα από τη φαρμακοκινητική αξιολόγηση του συνδυασμού ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg και ritonavir 100 mg, με dasabuvir 400 mg μπορούν να επεκταθούν στο συνδυασμό ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg και ritonavir 100 mg.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του Viekirax σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### *Ombitasvir*

Το ombitasvir και οι κύριοι ανενεργοί μεταβολίτες του στον άνθρωπο (M29, M36), δεν ήταν γονοτοξικοί σε μία σειρά *in vitro* και *in vivo* δοκιμασιών, συμπεριλαμβανομένων της βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης, της χρωμοσωμικής ανωμαλίας, χρησιμοποιώντας ανθρώπινα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος και *in vivo* δοκιμασίες μικροπυρήνα ποντικού.

Το ombitasvir δεν ήταν καρκινογόνο σε μία διαγονιδιακή μελέτη διάρκειας 6 μηνών σε ποντικούς μέχρι την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (150 mg/kg/ημέρα), με αποτέλεσμα τιμές έκθεσης AUC σε ombitasvir περίπου 26 φορές υψηλότερες από εκείνες στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση των 25 mg.

Ομοίως, το ombitasvir δεν ήταν καρκινογόνο σε μια μελέτη σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών μέχρι την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (30 mg ανά kg ανά ημέρα), με αποτέλεσμα τιμές έκθεσης σε ombitasvir περίπου 16 φορές μεγαλύτερες από εκείνες σε ανθρώπους με δόση 25 mg.

Το ombitasvir κατέδειξε δυσπλασίες στα κουνέλια κατά την έκθεση στις μέγιστες εφικτές ποσότητες, 4 φορές υψηλότερες από τα επίπεδα συστηματικής έκθεσης (AUC) στη συνιστώμενη κλινική δόση. Σε χαμηλή συχνότητα οι δυσπλασίες παρατηρήθηκαν κυρίως στα μάτια (μικροφθαλμία) και τα δόντια (απουσία κοπήρων). Στα ποντίκια, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ανοιχτού βλεφάρου σε έμβρυα μητέρων που λάμβαναν ombitasvir, ωστόσο η σχέση με τη θεραπεία με ombitasvir δεν είναι σαφής. Οι κύριοι ανενεργοί άνθρωποι μεταβολίτες του ombitasvir δεν προκάλεσαν τερατογένεση σε ποντικούς, σε εκθέσεις περίπου 26 φορές υψηλότερες από ό,τι στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση. Το ombitasvir δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα όταν αξιολογήθηκε σε ποντικούς.

Το αναλλοίωτο ombitasvir ήταν το κύριο συστατικό που παρατηρήθηκε στο γάλα των αρουραίων που θηλάζαν, χωρίς επίδραση στα θηλάζοντα νεογνά. Ουσία προερχόμενη από το ombitasvir μεταφερόταν ελάχιστα μέσω του πλακούντα σε εγκύους αρουραίους.

### *Paritaprevir/ritonavir*

Το paritaprevir ήταν θετικό σε μία *in vitro* δοκιμασία ανθρώπινων χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Το paritaprevir ήταν αρνητικό σε μία βακτηριακή δοκιμή μετάλλαξης, και σε δύο *in vivo* δοκιμασίες γενετικής τοξικολογίας (μικροπυρήνων μυελού οστών αρουραίου και δοκιμασίες Comet ήπατος αρουραίου).

Το paritaprevir/ritonavir δεν ήταν καρκινογόνο σε μία διαγονιδιακή μελέτη διάρκειας 6 μηνών σε ποντικούς μέχρι την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (300 mg/30 mg/kg/ημέρα), με αποτέλεσμα τιμές έκθεσης AUC του paritaprevir περίπου 38 φορές υψηλότερες από εκείνες στους ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση των 150 mg. Ομοίως, το paritaprevir/ritonavir δεν ήταν καρκινογόνο σε μία μελέτη 2 ετών με αρουραίους μέχρι την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (300 mg/30 mg/kg/ημέρα), με αποτέλεσμα τιμές έκθεσης AUC του paritaprevir περίπου 8 φορές υψηλότερες από εκείνες στους ανθρώπους στα 150 mg.

Το paritaprevir/ritonavir κατέδειξε δυσπλασίες (ανοιχτό βλέφαρο) σε χαμηλή συχνότητα στα ποντίκια κατά την έκθεση 32/8-φορές υψηλότερη από την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση. Το paritaprevir/ritonavir δεν είχε καμία επίδραση στη βιωσιμότητα του εμβρύου ή στη γονιμότητα όταν αξιολογήθηκε σε αρουραίους, σε εκθέσεις 2 έως 8-φορές υψηλότερες από την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη κλινική δόση.

Το paritaprevir και το προϊόν υδρόλυσής του M13 ήταν τα κύρια συστατικά που παρατηρήθηκαν στο γάλα των αρουραίων που θηλάζαν, χωρίς επίδραση στα θηλάζοντα νεογνά. Ουσία προερχόμενη από το paritaprevir μεταφερόταν ελάχιστα μέσω του πλακούντα σε εγκύους αρουραίους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου

Κοποβιδόνη

Βιταμίνη Ε Πολυαιθυλενογλυκόλης ηλεκτρικός εστέρας

Προπυλενογλυκόλης μονολαουρικός εστέρας

Σορβιτάνης μονολαουρικός εστέρας



Άνυδρο κολλοειδές πυριτίου οξειδίου (E551)  
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

#### Επικάλυψη

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Τάλκης (E553b)  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευασίες κυψέλης από PVC/PE/PCTFE φύλλο αλουμινίου.  
56 δισκία (κουτί πολλαπλής συσκευασίας που περιέχει 4 εσωτερικά κουτιά των 14 δισκίων έκαστο).

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Ηνωμένο Βασίλειο

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/982/001

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Ιανουαρίου 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
GERMANIA

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

### **• Υποχρέωση διεξαγωγής μετεγκριτικών μέτρων**

<b>Περιγραφή</b>	<b>Ημερομηνία</b>
Για την αξιολόγηση της επανεμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος συνδεδεμένου με το Viekirax, ο ΚΑΚ θα διεξάγει μια διερευνητική μελέτη ασφάλειας χρησιμοποιώντας δεδομένα προερχόμενα από κοόρτη καλά ορισμένης ομάδας ασθενών, με βάση συμφωνημένο πρωτόκολλο, και θα υποβάλλει τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης. Η τελική έκθεση της μελέτης θα υποβληθεί:	έως το 2ο Τρίμηνο 2021

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Εξωτερικό κουτί της πολλαπλής συσκευασίας που περιέχει 56 (4 συσκευασίες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία - συμπεριλαμβανόμενου του blue box

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir και 50 mg ritonavir.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ****4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πολλαπλή συσκευασία: 56 (4 συσκευασίες των 14) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση  
Πάρτε δύο δισκία το πρωί

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/982/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

viekirax

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Εσωτερικό κουτί της πολλαπλής συσκευασίας των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων - χωρίς το blue box

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir και 50 mg ritonavir.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ****4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Μέρος πολλαπλής συσκευασίας, δε μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση  
Πάρτε δύο δισκία το πρωί.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)****8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ****10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**



**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/982/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

viekirax

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**ΦΥΛΛΟ BLISTER**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg δισκία  
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AbbVie Ltd

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Viekirax και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Viekirax
3. Πώς να πάρετε το Viekirax
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Viekirax
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Viekirax και ποια είναι η χρήση του**

Το Viekirax είναι ένα αντιικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με χρόνια (μακροχρόνια) ηπατίτιδα C (μολυσματική νόσος που προσβάλλει το ήπαρ, προκαλείται από τον ιό της ηπατίτιδας C). Περιέχει τις δραστικές ουσίες ombitasvir, paritaprevir και ritonavir.

Η συνδυασμένη δράση των τριών δραστικών ουσιών σταματά τον πολλαπλασιασμό του ιού της ηπατίτιδας C και την επιμόλυνση νέων κυττάρων, απομακρύνοντας έτσι τον ιό από το αίμα σας κατά τη διάρκεια μίας χρονικής περιόδου. Το ombitasvir και το paritaprevir αναστέλλουν τη δράση δύο απαραίτητων για τον πολλαπλασιασμό του ιού πρωτεϊνών. Το ritonavir δρα ως «ενισχυτής» για την παράταση της δράσης του paritaprevir στο σώμα.

Τα δισκία Viekirax λαμβάνονται με άλλα αντιικά φάρμακα, όπως το dasabuvir και η ριμπαβιρίνη. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με το ποια από αυτά τα φάρμακα να πάρετε μαζί με το Viekirax.

Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης για τα άλλα αντιικά φάρμακα που παίρνετε μαζί με το Viekirax. Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία σχετικά με τα φάρμακά σας, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Viekirax**

**Μην πάρετε το Viekirax:**

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- Σε περίπτωση που έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα, εκτός από την ηπατίτιδα C.
- Σε περίπτωση που παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αναφέρονται στον ακόλουθο πίνακα. Αυτό ισχύει επειδή σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή επιδράσεις μπορεί να λάβουν χώρα, όταν το Viekirax λαμβάνεται με αυτά τα φάρμακα. Αυτά τα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Viekirax και το Viekirax μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που δρουν αυτά τα άλλα φάρμακα.

<b>Φάρμακα που δεν πρέπει να πάρετε μαζί με το Viekirax</b>	
<b>Φάρμακο ή δραστική ουσία</b>	<b>Σκοπός χρήσης του φαρμάκου</b>
αλφουζοσίνη	για διογκωμένο προστάτη
αμιωδαρόνη, δρονεδαρόνη	χρησιμοποιείται για τη διόρθωση των καρδιακών αρρυθμιών
αστεμιζόλη, τερφεναδίνη	για αλλεργικά συμπτώματα. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να διατίθενται χωρίς συνταγή.
ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη,	για ελάττωση της χοληστερόλης του αίματος
καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη	για επιληψία
σισαπρίδη	για την ανακούφιση ορισμένων προβλημάτων του στομάχου
κλαριθρομυκίνη, φουσιδικό οξύ, ριφαμπικίνη, τελιθρομυκίνη	για βακτηριακές λοιμώξεις
κολχικίνη σε ασθενείς με σοβαρά προβλήματα με το ήπαρ και τους νεφρούς τους	για την αντιμετώπιση επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας
conivaptan	για την επαναφορά των επιπέδων νατρίου στο αίμα σας στις φυσιολογικές τιμές
εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τιπραναβίρη, νεβιραπίνη, ινδιναβίρη, cobicistat	για λοίμωξη HIV
ενζαλουταμίδη	για τον καρκίνο του προστάτη
εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη	για κεφαλαλγία από ημικρανία
εργονοβίνη, μεθυλεργομητρίνη	χρησιμοποιούνται στον τοκετό
φάρμακα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη, όπως αυτά που περιέχονται στα περισσότερα αντισυλληπτικά χάπια και τους κολπικούς δακτυλίους που χρησιμοποιούνται για την αντισύλληψη	για αντισύλληψη
ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη	για μυκητιασικές λοιμώξεις
μιδαζολάμη, τριαζολάμη (όταν λαμβάνεται από στόματος)	για άγχος ή προβλήματα στον ύπνο
μιτοτάνη	για συμπτώματα κακοήθων όγκων των επινεφριδίων
πιμοζίδη, λουρασιδόνη	για σχιζοφρένεια
κουετιαπίνη	για τη σχιζοφρένεια, τη διπολική διαταραχή και τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή
κινιδίνη	για τις καρδιακές αρρυθμίες ή την ελονοσία
ρανολαζίνη	για χρονία στηθάγχη (πόνος στο στήθος)
σαλμετερόλη	για άσθμα
σιλδεναφίλη	όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαταραχής στην καρδιά και στον πνεύμονα που ονομάζεται “πνευμονική αρτηριακή υπέρταση”
St. John’s Wort (βαλσαμόχορτο, <i>Hypericum perforatum</i> )	ένα φυτικό φάρμακο για το άγχος και την ήπια κατάθλιψη. Αυτό το φάρμακο διατίθεται χωρίς συνταγή.
τικαγκρελόρη	σταματά την πήξη του αίματος

Μην πάρετε το Viekirax, εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, προτού πάρετε το Viekirax.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Viekirax εάν

- έχετε ηπατική νόσο άλλη εκτός της ηπατίτιδας C,
- έχετε σήμερα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά.

Όταν λαμβάνετε Viekirax με dasabunivir, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε τα ακόλουθα συμπτώματα καθώς μπορεί να είναι σημάδι επιδείνωσης των ηπατικών προβλημάτων:

- Αισθανθείτε αδιαθεσία (ναυτία), έχετε αδιαθεσία (έμετο) ή χάνετε την όρεξή σας.
- Παρατηρήσετε κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών σας.
- Τα ούρα σας είναι πιο σκούρα από το κανονικό.
- Σύγχυση.
- Παρατηρήσετε διόγκωση της κοιλιακής χώρας.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Viekirax.

### **Εξετάσεις αίματος**

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία σας με το Viekirax. Αυτό γίνεται, ώστε ο γιατρός σας να μπορεί να:

- Αποφασίσει ποια άλλα φάρμακα πρέπει να πάρετε μαζί με το Viekirax και για πόσο καιρό.
- Επιβεβαιώσει εάν η θεραπεία σας έδρασε και εάν είστε ελεύθερος(η) από τον ιό της ηπατίτιδας C.
- Ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες του Viekirax ή των άλλων αντιικών φαρμάκων που σας συνταγογράφησε ο γιατρός σας για να χρησιμοποιήσετε μαζί με το Viekirax (όπως “dasabunivir” και “ριμπαβιρίνη”).

### **Παιδιά και έφηβοι**

Μην δίνετε το Viekirax σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Η χρήση του Viekirax σε παιδιά και εφήβους δεν έχει ακόμη μελετηθεί.

### **Άλλα φάρμακα και Viekirax**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει και πριν αρχίσετε να παίρνετε άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που **δεν πρέπει να πάρετε** μαζί με το Viekirax - βλέπε προηγούμενο πίνακα “Φάρμακα που δεν πρέπει να πάρετε μαζί με το Viekirax”.

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** πριν να πάρετε το Viekirax, εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αναφέρονται στον πίνακα παρακάτω. Ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να αλλάξει τη δόση αυτών των φαρμάκων σας. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν να πάρετε το Viekirax, εάν παίρνετε επίσης ορμονικά αντισυλληπτικά. Βλέπε παράγραφο για την αντισύλληψη παρακάτω.

<b>Φάρμακα για τα οποία πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας προτού πάρετε το Viekirax</b>	
<b>Φάρμακο ή δραστική ουσία</b>	<b>Σκοπός χρήσης του φαρμάκου</b>
αλπραζολάμη, διαζεπάμη	για άγχος, προσβολές πανικού και προβλήματα στον ύπνο
κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους	για την καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος
κυκλοβενζαπρίνη, καρισπροδόλη	για τους μυικούς σπασμούς
κολχικίνη για τους ασθενείς των οποίων οι εξετάσεις για τη λειτουργία των νεφρών και του ήπατος είναι φυσιολογικές	για την αντιμετώπιση επεισοδίων ουρικής αρθρίτιδας ή τον οικογενή Μεσογειακό πυρετό
διγοξίνη, αμλοδιπίνη, νιφεδιπίνη, βαλσαρτάνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, καντεσαρτάνη, λοσαρτάνη	για καρδιακά προβλήματα ή υψηλή αρτηριακή πίεση
φουροσεμίδα	για τη συσσώρευση πολύ υγρού στο σώμα
υδροκωδόνη	για τον πόνο
λεβοθυροξίνη	για προβλήματα του θυρεοειδούς
ριλπιβιρίνη, δαρουναβίρη, αταζαναβίρη	για λοίμωξη HIV
ομεπραζόλη, λανσοπραζόλη, εσομεπραζόλη	για έλκη στομάχου και άλλα προβλήματα στομάχου
ιματινίμη	για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων του αίματος
φλουβαστατίνη, πιταβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη	για ελάττωση της χοληστερόλης στο αίμα
dabigatran	για την αραιώση του αίματος
φεξοφαιναδίνη	για τον «πυρετό εκ χόρτου»
s-μεφαιντοΐνη	για την επιληψία
σουλφασαλαζίνη	για φλεγμονώδη νόσο του εντέρου
ρεπαγλινίδα	για τη μείωση του σακχάρου του αίματος
ερυθρομυκίνη	για βακτηριακές λοιμώξεις
στεροειδή ή κορτικοστεροειδή φάρμακα (όπως φλουτικαζόνη)	για πολλές διαφορετικές παθήσεις συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ασθενειών και αλλεργιών
τραζοδόνη	για άγχος και κατάθλιψη
βαρφαρίνη και άλλα παρόμοια φάρμακα που ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης K *	για την αραιώση του αίματος

\* Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των εξετάσεων αίματος στις οποίες πρέπει να υποβληθείτε, προκειμένου να ελεγχθεί η πήξη του αίματος.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, προτού πάρετε το Viekirax.

### **Κύηση και αντισύλληψη**

Οι επιδράσεις του Viekirax κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι γνωστές. Το Viekirax δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

- Εσείς ή ο σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αντισυλληπτικά φάρμακα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Viekirax. Ρωτήστε τον γιατρό σας σχετικά με την καλύτερη μέθοδο αντισύλληψης για εσάς.

Εάν το Viekirax λαμβάνεται μαζί με ριμπαβιρίνη απαιτούνται επιπλέον προφυλάξεις. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γενετικές ανωμαλίες. Η ριμπαβιρίνη παραμένει στο σώμα για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της θεραπείας, και κατά συνέπεια απαιτείται αποτελεσματική αντισύλληψη τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας όσο και για κάποιο χρονικό διάστημα μετά.

- Υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης γενετικών ανωμαλιών όταν η ριμπαβιρίνη δίνεται σε γυναίκα ασθενή που μείνει έγκυος.
- Μπορεί επίσης να υπάρξει κίνδυνος πρόκλησης γενετικών ανωμαλιών, εάν η ριμπαβιρίνη λαμβάνεται από άνδρα ασθενή, του οποίου η σύντροφος μένει έγκυος.
- Διαβάστε την παράγραφο "Αντισύλληψη" του φύλλου οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης πολύ προσεκτικά. Είναι σημαντικό να διαβάσουν τις πληροφορίες αυτές τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες.
- Εάν εσείς ή η σύντροφός σας μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viekirax και ριμπαβιρίνη, ή τους μήνες που ακολουθούν, πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με τον γιατρό σας.

### **Θηλασμός**

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Viekirax. Δεν είναι γνωστό εάν οι δραστικές ουσίες στο Viekirax (ombitasvir, paritaprevir και ritonavir) περνούν στο μητρικό γάλα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μερικοί ασθενείς έχουν αναφέρει πως αισθάνονται πολύ κουρασμένοι, όταν παίρνουν Viekirax με άλλα φάρμακα για τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C. Εάν νιώθετε κουρασμένοι, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε μηχανήματα.

## **3. Πώς να πάρετε το Viekirax**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας, Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Τα δισκία Viekirax λαμβάνονται συνήθως με άλλα αντιικά φάρμακα όπως το “dasabuvir” και η “ριμπαβιρίνη”.

### **Πόσο να πάρετε**

Η συνιστώμενη δόση είναι δύο δισκία που λαμβάνονται μαζί το πρωί.

### **Πώς να το πάρετε**

- Πάρτε τα δισκία το πρωί με τροφή. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.
- Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα.
- Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή σπάτε τα δισκία, διότι μπορεί να έχουν πικρή γεύση.

### **Πόσο καιρό να πάρετε το Viekirax**

Θα πάρετε το Viekirax είτε για 12 είτε για 24 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο καιρό θα διαρκέσει η θεραπεία σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Viekirax, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας. Είναι πολύ σημαντικό να ολοκληρώσετε τον πλήρη κύκλο της θεραπείας. Αυτό θα δώσει στα φάρμακα την καλύτερη δυνατότητα να εξαλείψουν τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Viekirax από την κανονική**

Εάν κατά λάθος πάρετε περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση, πρέπει να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή να μεταβείτε στο πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως. Κρατήστε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας, ώστε να μπορείτε να περιγράψετε εύκολα τι πήρατε.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Viekirax**

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε μία δόση αυτού του φαρμάκου. Εάν παραλείψετε μία δόση, και είναι:

- **Περισσότερο από 12 ώρες** μέχρι την επόμενη δόση σας - πάρτε τη δόση που παραλείψατε με τροφή το συντομότερο δυνατό.



- **Λιγότερο από 12 ώρες μέχρι** την επόμενη δόση σας - μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε, πάρτε την επόμενη δόση σας, ως συνήθως, με τροφή.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.**

**Ανεπιθύμητες ενέργειες όταν παίρνετε το Viekirax με dasabunivir:**

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Φαγούρα.

**Σπάνιες:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- Οίδημα των στρωμάτων του δέρματος, το οποίο μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού και μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή (αγγειοοίδημα).

**Ανεπιθύμητες ενέργειες όταν παίρνετε το Viekirax με dasabunivir και ριμπαβιρίνη:**

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Αίσθημα έντονης κούρασης (κόπωση)
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Φαγούρα
- Δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- Αίσθημα αδυναμίας ή έλλειψης ενέργειας (εξασθένιση).

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Αναιμία (χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων).

**Σπάνιες:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα

- Οίδημα των στρωμάτων του δέρματος, το οποίο μπορεί να επηρεάσει οποιοδήποτε μέρος του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού και μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή (αγγειοοίδημα).

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### 5. Πώς να φυλάσσετε το Viekirax

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Viekirax

- Κάθε δισκίο περιέχει 12,5 mg ombitasvir και 75 mg paritaprevir και 50 mg ritonavir.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - Πυρήνας δισκίου: κοποβιδόνη, βιταμίνη E, πολυαιθυλενογλυκόλης ηλεκτρικός εστέρας, προπυλενογλυκόλης μονολαουρικός εστέρας, σορβιτάνης μονολαουρικός εστέρας, άνυδρο κολλοειδές πυριτίου οξείδιο (E551), νάτριο στεατυλοφουμαρικό.
  - Επικάλυψη δισκίου: πολυβινυλαλκοόλη (E1203), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τάλκης (E553b), τιτανίου διοξείδιο (E171) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

### Εμφάνιση του Viekirax και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Viekirax είναι ροζ, επιμήκη, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαστάσεων 18,8 mm x 10,0 mm που φέρουν την ένδειξη 'AV1'. Τα δισκία Viekirax συσκευάζονται σε κυψέλες που περιέχουν 2 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 56 δισκία (κουτί πολλαπλής συσκευασίας που περιέχει 4 εσωτερικά κουτιά των 14 δισκίων έκαστο).

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Ηνωμένο Βασίλειο

### Παρασκευαστής

AbbVie Deutschland GmbH & Co, KG  
Knollstrasse,  
67061 Ludwigshafen  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### България

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

### Česká republika

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

### Danmark

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

### Deutschland

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

### Lietuva

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Magyarország

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

### Malta

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

### Nederland

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 91 384 09 10

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.