

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 12,5 mg омбитасвир (ombitasvir), 75 mg паритапревир (paritaprevir) и 50 mg ритонавир (ritonavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка (таблетка)

Розови, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери 18,8 mm x 10 mm с вдлъбнато релефно означение „AV1“ от едната страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Viekirax е показан за лечение на хроничен хепатит С (chronic hepatitis C, СНС) в комбинация с други лекарствени продукти при възрастни (вж. точки 4.2, 4.4, и 5.1).

За специфичната активност в зависимост от генотипа на вируса на хепатит С (hepatitis C virus, HCV), вижте точки 4.4 и 5.1.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението с Viekirax трябва да се започне и да се проследява от лекар с опит в лечението на хроничен хепатит С.

#### Дозировка

Препоръчителната перорална доза на Viekirax е две таблетки от 12,5 mg/75 mg/50 mg веднъж дневно, приети заедно с храна.

Viekirax трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на HCV (вж. Табл. 1).

**Таблица 1. Препоръчан(и) лекарствен(и) продукт(и) за едновременно прилагане и продължителност на лечение с Viekirax според популацията пациенти**

Популация пациенти	Лечение*	Продължителност
<b>Генотип 1b, без цироза или с компенсирана цироза</b>	Viekirax + дазабувир	12 седмици  може да се обмисли продължителност 8 седмици при нелекувани преди това инфектирани с генотип 1b пациенти с минимална до умерена фиброза** (вж. точка 5.1, проучване GARNET)
<b>Генотип 1a без цироза</b>	Viekirax + дазабувир + рибавирин*	12 седмици
<b>Генотип 1a с компенсирана цироза</b>	Viekirax + дазабувир + рибавирин*	24 седмици (вж. точка 5.1)
<b>Генотип 4 без цироза или с компенсирана цироза</b>	Viekirax + рибавирин	12 седмици
<p>*Забележка: Следвайте препоръките за дозировка при генотип 1a на пациенти с неизвестен подтип от генотип 1 или със смесена генотип 1 инфекция.</p> <p>**При оценяване тежестта на чернодробното заболяване чрез неинвазивни методи, комбинация от кръвни биомаркери или комбинацията от измерване на еластичността на черния дроб и изследване на кръвта повишава точността и следва да бъде предприета преди 8-седмичното лечение при всички пациенти с умерена фиброза.</p>		

Относно специфичните указания, дозирането и изменението на дозата на дазабувир и рибавирин, направете справки със съответните Кратки характеристики на тези продукти.

#### *Пропуснати дози*

В случай на пропусната доза Viekirax, предписаната доза може да се приеме до 12 часа. Ако са изминали повече от 12 часа от времето, през което обичайно се приема Viekirax, пропуснатата доза НЕ трябва да се приема, а пациентът трябва да приеме следващата доза, според обичайната схема на прилагане. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза.

#### Специални популации

##### *Коинфекция с HIV-1*

Необходимо е да се следват препоръките за прилагане в Таблица 1. За препоръките за дозиране с HIV антивирусни лекарствени продукти, направете справка с точки 4.4 и 4.5. Вижте точки 4.8 и 5.1 за допълнителна информация.

##### *Реципиенти след чернодробна трансплантация*

Viekirax и дазабувир в комбинация с рибавирин се препоръчват за 24 седмици при реципиенти след чернодробна трансплантация с HCV инфекция генотип 1. Viekirax в комбинация с рибавирин се препоръчва при инфекция с генотип 4. При започване на лечението, може да са подходящи по-ниски дози рибавирин. При проучването на пациенти след чернодробна трансплантация, рибавирин

е дозиран индивидуално и повечето участници са получили от 600 до 800 mg дневно (вж. точка 5.1). За дозовите препоръки с калциневринови инхибитори вижте точка 4.5.

#### *Старческа възраст*

Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест на диализа (вж. точка 5.2). При пациенти, които се нуждаят от рибавирин, обърнете внимание на Кратката характеристика на продукта за рибавирин, за информацията относно пациенти с бъбречно увреждане.

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A). Viekirax е противопоказан при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B или C) (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Viekirax при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

### Начин на приложение

Филмираните таблетки са за перорално приложение. Пациентите трябва да се инструктират да гълтат таблетките цели (т.е. пациентите не трябва да дъвчат, чупят или разтварят таблетката). За да се постигне максимална абсорбция, таблетките Viekirax трябва да се приемат с храна, независимо от съдържанието на мазнини и калории (вж. точка 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B или C) (вж. точка 5.2).

Употреба на егинилестрадиол-съдържащи лекарствени продукти, като повечето комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени (вж. точки 4.4 и 4.5).

Лекарствени продукти, чийто клирънс силно зависи от CYP3A и чиито повишени плазмени нива са свързани със сериозни събития, не трябва да се прилагат едновременно с Viekirax (вж. точка 4.5). Примери за това са изброени по-долу.

CYP3A4 субстрати:

- алфузозин хидрохлорид
- амиодарон, дизопирамид, дронедазон, хинидин, ранолазин
- астемизол, терфенадин
- цизаприд

- колхицин при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане
- ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергометрин
- фузидова киселина
- ломитапид
- ловастатин, симвастатин, аторвастатин
- луразидон
- перорален мидазолам, триазолам
- пимозид
- кветиапин
- салметерол
- силденафил (когато се прилага за лечение на белодробна артериална хипертония)
- тикагрелор

Едновременното прилагане на Viekirax със или без дазабувир с лекарствени продукти, които са силни или умерени ензимни индуктори, се очаква да намали плазмените концентрации на омбитасвир, паритапревир и ритонавир, и да редуцира техния терапевтичен ефект, затова те не трябва да се прилагат заедно (вж точка 4.5). Примери за противопоказани силни или умерени ензимни индуктори са дадени по-долу.

Ензимни индуктори:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал
- ефавиренц, невирапин, етравирин
- апалутамид, ензалутамид
- митотан
- рифампицин
- жълт кантарион

Едновременното прилагане на Viekirax със или без дазабувир, с лекарства, които са силни инхибитори на СYP3A4, се очаква да повиши плазмената концентрация на паритапревир и не трябва да се прилагат заедно с Viekirax (вж точка 4.5). Примери за противопоказани силни СYP3A4 инхибитори са дадени по-долу.

СYP3A4 инхибитори:

- кобицистат
- индинавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир, типранавир,
- итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол
- кларитромицин, телитромицин
- кониваптан

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Общи

Viekirax не се препоръчва за прилагане като монотерапия и трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на инфекция с хепатит С (вж. точки 4.2 и 5.1).

## Риск от чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност при пациенти с цироза

Чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност, включително чернодробна трансплантация или летален изход, са съобщавани в постмаркетинговия период при пациенти, лекувани с Viekirax със и без дазабувир и със и без рибавирин. Повечето пациенти с този тежък изход са имали доказателства за напреднала или декомпенсирана цироза преди започването на терапията. Въпреки, че е трудно да се установи причинно-следствена връзка поради напредналото чернодробно заболяване, потенциален риск не може да бъде изключен.

Viekirax е противопоказан при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B или C) (вж. точки 4.2, 4.3, 4.8 и 5.2).

За пациенти с цироза:

- Трябва да се прави проследяване за клинични признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (като асцит, чернодробна енцефалопатия, варикозен кръвоизлив).
- Чернодробни лабораторни изследвания, включително нива на директен билирубин, трябва да се правят на изходното ниво, по време на първите 4 седмици от започването на лечението и по клинични показания след това.
- Трябва да се преустанови лечението на пациенти, които развиват признаци за чернодробна декомпенсация.

## Повишения на ALT

По време на клиничните изпитвания с Viekirax и дазабувир със или без рибавирин са наблюдавани преходни повишения на ALT повече от 5 пъти над горната граница на нормата при приблизително 1% от участниците (35 от 3 039). Повишенията на ALT са били безсимптомни и обикновено през първите 4 седмици от лечението, без съпътстващо повишение на билирубина, и са отзвучавали за приблизително две седмици от появата при продължаване на приема на Viekirax и дазабувир със или без рибавирин.

Тези повишения на ALT са значително по-чести в подгрупата участници, които са използвали лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол като комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени (6 от 25 участници); (вж. точка 4.3). Противоположно на това, степента на повишение на ALT при участници, използващи друг тип естрогени като типично използваните в хормоналната заместителна терапия (т.е. перорални или локални естрадиол и конюгирани естрогени) е сходна със степента, наблюдавана при участници, които не използват естроген-съдържащи продукти (приблизително 1% във всяка група).

Пациенти, които приемат етинилестрадиол-съдържащи лекарствени продукти (т.е. повечето комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени), трябва да преминат към алтернативен метод на контрацепция (напр. само прогестинова контрацепция или нехормонален метод), преди да започнат лечение с Viekirax със или без дазабувир (вж. точки 4.3 и 4.5).

Въпреки че повишението на ALT, свързано с Viekirax и дазабувир, е било безсимптомно, пациентите трябва да бъдат инструктирани да наблюдават за ранни предупредителни признаци за възпаление на черния дроб (като умора, слабост, липса на апетит, гадене и повръщане), както и за по-късни признаци (като жълтеница и безцветни изпражнения) и незабавно да се посъветват с лекар, ако такива симптоми се появят. Не е необходимо рутинно проследяване на чернодробните

ензими при пациенти без цироза (за пациенти с цироза, вижте по-горе). Ранното прекъсване на лекарството може да доведе до резистентност, а влиянието върху бъдещо лечение е неизвестно.

#### Бременност и съпътстваща употреба с рибавирин

Вижте също точка 4.6.

Трябва да се вземат всички предпазни мерки, за да се избегне бременност при пациенти жени и партньорките на пациенти мъже, когато Viekirax се приема в комбинация с рибавирин, вижте точка 4.6 и направете справка с кратката характеристика на продукта рибавирин за допълнителна информация.

#### Употреба с такролимус, сиролимус и еверолимус

Едновременното приложение на Viekirax и дазабувир със системно приложен такролимус, сиролимус или еверолимус увеличава концентрациите на имunosупресора поради инхибирането на CYP3A от ритонавир (вж. точка 4.5). При едновременното приложение на Viekirax и дазабувир със системно приложен такролимус са наблюдавани сериозни и/или животозастрашаващи събития, като може да се очаква подобен риск със сиролимус и еверолимус.

Избягвайте съпътстващата употреба на такролимус или сиролимус с Viekirax и дазабувир, освен ако ползите не надвишават рисковете. Препоръчва се повишено внимание, ако такролимус или сиролимус се употребяват заедно с Viekirax и дазабувир, като препоръчителните дози и стратегиите за наблюдение могат да бъдат намерени в точка 4.5. Еверолимус не може да се използва, поради липса на подходящи дози количество на активното вещество за адаптиране на дозата.

Концентрациите на такролимус или сиролимус в кръвта трябва да бъдат проследявани при започване и по време на едновременното приложение с Viekirax и дазабувир, като дозата и/или честотата на приложение трябва да бъдат коригирани, ако е необходимо. Пациентите трябва да бъдат често проследявани за каквито и да било промени в бъбречната функция или за свързани с такролимус или сиролимус нежелани реакции. За допълнителни инструкции относно прилагането и проследяването вижте кратката характеристика на продукта на такролимус или сиролимус.

#### Специфична активност в зависимост от генотипа

Относно препоръчителните схеми на дозиране при различни генотипове HCV, вижте точка 4.2. Относно генотип-специфичната вирусологична и клинична активност, вижте точка 5.1.

Ефикасността на Viekirax не е установена при пациенти с HCV генотип 2, 3, 5 и 6 инфекция; затова Viekirax не трябва да се използва за лечение на пациенти, инфектирани с тези генотипове.

#### Едновременно прилагане с други директно действащи антивирусни средства срещу HCV

Безопасността и ефикасността на Viekirax са установени в комбинация с дазабувир и/или рибавирин. Едновременното прилагане на Viekirax с други антивирусни лекарства не се препоръчва, защото не е проучвано.

#### Повторно лечение

Ефикасността на Viekirax не е установена при пациенти, които вече са били лекувани с Viekirax или с лекарствени продукти от същия клас като този на Viekirax (NS3/4A инхибитори или NS5A инхибитори). За кръстосана резистентност, вижте също точка 5.1.

#### Употреба с глюкокортикоиди, метаболизирани от CYP3A (напр. флутиказон)

Необходима е повишено внимание, когато Viekirax се прилага с флутиказон или други глюкокортикоиди, които се метаболизират от CYP3A4. Съпътстващата употреба на инхалаторни глюкокортикоиди, метаболизиращи се от CYP3A, може да повиши системната експозиция на глюкокортикоидите, а при ритонавир-съдържащи схеми на лечение се съобщават случаи на синдром на Cushing с последващо потискане на надбъбречните жлези. Съпътстващата употреба на Viekirax и глюкокортикоиди, особено при продължителна употреба, трябва да се започва само ако потенциалната полза от лечението надхвърля риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.5).

#### Употреба с колхицин

Взаимодействието на Viekirax със или без дазабувир и колхицин не е изследвано. Препоръчва се намаляване на дозата колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, когато се налага лечение с Viekirax със или без дазабувир. Пациентите с бъбречна или чернодробна недостатъчност не трябва да приемат колхицин заедно с Viekirax със или без дазабувир (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### Употреба със статини

Симвастатин, ловастатин и аторвастатин са противопоказани (вж. точки 4.3 и 4.5).

#### *Розувастатин*

Viekirax с дазабувир се очаква да увеличи експозицията на розувастатин повече от 3 пъти. Ако по време на лечението е необходима и терапия с розувастатин, максималната дневна доза розувастатин трябва да е 5 mg (вж. точка 4.5, Таблица 2). Увеличението на експозицията на розувастатин е по-малко изразено, когато се комбинира с Viekirax без дазабувир. При тази комбинация, максималната дневна доза розувастатин, трябва да е 10 mg (вж. точка 4.5, Таблица 2).

#### *Питавастатин и флувастатин*

Взаимодействията на питавастатин и флувастатин с Viekirax не са изследвани. Теоретично се очаква Viekirax, със или без дазабувир, да увеличи експозицията на питавастатин и флувастатин. Препоръчва се временно спиране на питавастатин/флувастатин, по време на лечението с Viekirax. Ако е нужна терапия със статини по време на лечението, е възможно да се премине към намалена доза правастатин/розувастатин (вж. точка 4.5, Таблица 2).

#### Лечение на пациенти с коинфекция с HIV

Ниска доза ритонавир, който е част от комбинацията фиксирани дози Viekirax, може да предизвика резистентност към протеазния инхибитор (protease inhibitor, PI) при пациенти, ко-инфектирани с HIV, които не са на антиретровирусна терапия. Пациенти, коинфектирани с HIV и без супресивна антиретровирусна терапия, не трябва да бъдат лекувани с Viekirax.



В случай на HIV коинфекция, внимателно трябва да се отчетат лекарствените взаимодействия (за подробности вж. точка 4.5, Таблица 2).

Атазанавир може да се използва в комбинация с Viekirax и дазабувир, ако се прилагат по едно и също време. За отбелязване е, че атазанавир трябва да се взема без ритонавир, тъй като ритонавир 100 mg дневно се осигурява като част от Viekirax. Комбинацията носи повишен риск от хипербилирубинемия (включително иктер на склерите), особено когато рибавирин е част от схемата за лечение на хепатит С.

Дарунавир, в доза от 800 mg веднъж дневно, приложен по едно и също време с Viekirax и дазабувир може да се използва при липса на силна резистентност към протеазния инхибитор (понижена експозиция на дарунавир). За отбелязване е, че дарунавир трябва да се приема без ритонавир, тъй като ритонавир 100 mg дневно се осигурява като част от Viekirax.

HIV протеазни инхибитори, различни от атазанавир и дарунавир (напр. индинавир, саквинавир, типранавир, лопинавир/ритонавир) са противопоказани (вж. точка 4.3).

Експозицията на ралтегравир е съществено увеличена (2 пъти). Комбинацията не е била свързана с никакви конкретни проблеми на безопасността при ограничен брой пациенти, лекувани в продължение на 12-24 седмици.

Експозицията на рилпивирин е съществено увеличена (3 пъти), когато рилпивирин се дава в съчетание с Viekirax и дазабувир, с последваща възможност за QT-удължение. Ако е добавен и HIV протеазен инхибитор (атазанавир, дарунавир), експозицията на рилпивирин може да нарасне още повече и затова не се препоръчва. Рилпивиринът трябва да се използва внимателно в контекста на редовен ЕКГ мониторинг.

Ненуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI) различни от рилпивирин (ефавиренц, етравирин и невирапин) са противопоказани (вж. точка 4.3).

#### Реактивация на вируса на хепатит В

По време на или след лечение с директно действащи антивирусни лекарствени продукти са съобщени случаи на реактивация на вирус на хепатит В (HBV), някои от тях с летален изход. При всички пациенти трябва да се направи скрининг за HBV преди започване на терапията. При коинфектираните с HCV/HBV пациенти има риск от реактивация на HBV и те трябва да бъдат проследявани и лекувани според актуалните клинични ръководства.

#### Депресия или психично заболяване

Случаи на депресия и по-рядко на суицидна идеация и опит за самоубийство са съобщени при пациенти, лекувани с Viekirax със или без дазабувир в комбинация с рибавирин в повечето случаи. Въпреки че при някои случаи е имало предходни данни за депресия, психично заболяване и/или злоупотреба с вещества, не може да се изключи причинно-следствена връзка с лечението с Viekirax със или без дазабувир. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с предшестваща анамнеза за депресия или психично заболяване. Пациентите и лицата, които се грижат за тях, трябва да бъдат инструктирани да уведомят лекуващия лекар за всякакви промени в поведението или настроението и при всяка суицидна идеация.

## Употреба при пациенти с диабет

След започване на лечение на HCV инфекцията с директно действащо антивирусно средство, при пациенти с диабет може да настъпи подобрене в контрола на глюкозата, което потенциално да доведе до симптоматична хипогликемия. Нивата на глюкозата при пациенти с диабет, започващи терапия с директно действащо антивирусно средство, трябва да се проследяват внимателно, особено през първите 3 месеца, а противодиабетните им лекарствени продукти да се променят, когато е необходимо. Лекарят, който отговаря за противодиабетното лечение на пациента, трябва да бъде информиран при започване на терапия с директно действащо антивирусно средство.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Viekirax може да се прилага със или без дазабувир. Когато се прилагат едновременно, те имат синергичен ефект (вж. точка 5.2). Следователно за профила на взаимодействие трябва да се разглежда комбинацията.

### Фармакодинамични взаимодействия

Едновременното прилагане с ензимни индуктори може да увеличи риска от нежелани реакции и повишение на ALT (вж. Таблица 2). Едновременното прилагане с етинилестрадиол може да увеличи риска от повишение на ALT (вж. точки 4.3 и 4.4). Примери на противоположани ензимни индуктори са дадени в точка 4.3.

### Фармакокинетични взаимодействия

*Потенциал на Viekirax да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти*  
Проучванията на лекарствените взаимодействия *in vivo* оценяват нетния ефект на комбинираното лечение, включващо ритонавир.

Следващата точка описва специфичните транспортери и метаболизиращи ензими, които се повлияват от Viekirax със или без дазабувир. Вижте Таблица 2 за указанията, относно потенциалните взаимодействия с други лекарствени продукти и дозови препоръки.

#### *Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A*

Ритонавир е силен инхибитор на CYP3A. Едновременното прилагане на Viekirax със или без дазабувир с лекарствени продукти, основно метаболизирани от CYP3A, може да доведе до повишените им плазмени концентрации. Лекарствените продукти, чийто клирънс силно зависи от CYP3A и чиито повишени плазмени нива се свързват със сериозни събития, са противопоказани (вж. точка 4.3 и Таблица 2).

Субстратите на CYP3A, изследвани в проучванията за лекарствени взаимодействия, които могат да изискват адаптиране на дозата и/или клинично мониториране включват (вж. Таблица 2) циклоспорин, сиролимус, такролимус, амлодипин, рилпивирин и алпразолам. Примери за други субстрати на CYP3A4, които може да изискват адаптиране на дозата и/или клиничен мониторинг, включват блокери на калциевите канали (напр. нифедипин) и тразодон. Въпреки че бупренофин и золпидем също се метаболизират от CYP3A, проучванията за лекарствени взаимодействия показват, че не се изисква адаптиране на дозата, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с Viekirax със или без дазабувир (вж. Таблица 2).

*Лекарствени продукти, транспортирани от семейството на OATP и OST1*

Паритапревир е инхибитор на транспортерите на чернодробно захващане OATP1B1 и OATP1B3, както и паритапревир и ритонавир са инхибитори на OATP2B1. Ритонавир е *in vitro* инхибитор на OST1, но клиничното значение на това е неизвестно. Едновременното прилагане на Viekirax със или без дазабувир, заедно с лекарствени продукти, които са субстрати на OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 или OST1 могат да увеличат плазмените концентрации на тези транспортерни субстрати, което потенциално изисква адаптиране на дозата/клинично мониториране. Такива лекарствени продукти включват някои статини (вж. Таблица 2), фексофенадин, репаглинид и ангиотензин II рецепторни антагонисти (напр. валсартан).

Субстратите на OATP1B1/3, изследвани при проучвания на лекарствени взаимодействия, включват правастатин и розувастатин (вж. Таблица 2).

*Лекарствени продукти, транспортирани от BCRP*

Паритапревир, ритонавир и дазабувир са инхибитори на BCRP *in vivo*. Едновременното прилагане на Viekirax със или без дазабувир заедно с лекарствени продукти, които са субстрати на BCRP, могат да увеличат плазмените концентрации на тези субстрати на транспортерите, което потенциално изисква адаптиране на дозата/клинично мониториране. Такива лекарствени продукти включват сулфасалазин, иматиниб и някои статини (относно статините вж. Таблица 2).

Субстрати на BCRP, изследвани при проучвания за лекарствени взаимодействия, включват розувастатин (вж. Таблица 2).

*Лекарствени продукти, транспортирани от P-gp в червата*

Въпреки че паритапревир, ритонавир и дазабувир са *in vitro* инхибитори на P-gp, не е наблюдавана значителна разлика в експозицията на P-gp субстрата дигоксин, когато е прилаган с Viekirax и дазабувир. Все пак, едновременното прилагане на дигоксин заедно с Viekirax без дазабувир може да доведе до повишени плазмени концентрации (вж. Таблица 2). Viekirax може да увеличи плазмената експозиция на лекарствени продукти, чувствителни към променена интестинална P-gp активност (като дабигатран етексилат).

*Лекарствени продукти, които се метаболизират чрез глюкурониране (UGT1A1)*

Паритапревир, омбитасвир и дазабувир са инхибитори на UGT1A1. Едновременното прилагане на Viekirax със или без дазабувир заедно с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от UGT1A1, води до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти; препоръчва се рутинно клинично мониториране за лекарствените продукти с тесен терапевтичен индекс (т.е. левотироксин). Вижте таблица 2 относно специфичните съвети за ралтегравир и бупренорфин, които са изследвани в проучванията за лекарствено взаимодействие.

*Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C19*

Едновременното прилагане на Viekirax със или без дазабувир може да намали експозицията на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19 (напр. ланзопразол, езомепразол, s-мефенитоин); това може да наложи адаптиране на дозата/клинично мониториране. Субстратите на CYP2C19, изследвани в проучванията за лекарствени взаимодействия, включват омепразол и есциталопрам (вж. Таблица 2).

#### *Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C9*

Viekirax, прилаган със или без дазабувир, не повлиява експозицията на варфарин, който е субстрат на CYP2C9. Други субстрати на CYP2C9 (НСПВС (напр. ибупрофен), антидиабетни средства (напр. глимепирид, глипизид)) не се очаква да изискват коригиране на дозата.

#### *Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2D6 или CYP1A2*

Viekirax, прилаган със или без дазабувир, не повлиява експозицията на дулоксетин, който е субстрат на CYP2D6/CYP1A2. Експозициите на циклобензаприн, субстрат на CYP1A2, са намалели. Възможно е да са необходими клинично наблюдение и корекция на дозата на другите събстрати на CYP1A2 (напр. ципрофлоксацин, циклобензаприн, теофилин и кофеин). Не се очаква при други събстрати на CYP2D6 (напр. дезипрамин, метопролол и декстрометорфан) да се наложи коригиране на дозата.

#### *Лекарствени продукти, екскретирани през бъбреците чрез транспортни протеини*

Омбитасвир, паритапревир и ритонавир не инхибират транспортерите на органични аниони (organic anion transporter, OAT1) *in vivo*, което е показано от липсата на взаимодействие с тенофовир (субстрат на OAT1). *In vitro* изследванията показват, че в клинично значими концентрации омбитасвир, паритапревир и ритонавир не са инхибитори на транспортерите на органични катиони (organic cation transporters, OCT2), транспортерите на органичните аниони (OAT3) или на протеините за екструзия на множество лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion proteins, MATE1 и MATE2K).

Следователно, не се очаква Viekirax със или без дазабувир да повлиява лекарствените продукти, които главно се екскретират, чрез тези транспортери, посредством бъбречните пътища (вж. точка 5.2).

#### Потенциал на други лекарства да повлияват фармакокинетиката на омбитасвир, паритапревир, и дазабувир

#### *Лекарствени продукти, инхибиращи CYP3A4*

Едновременното прилагане на Viekirax със или без дазабувир, със силни инхибитори на CYP3A, може да увеличи концентрациите на паритапревир (вж. точки 4.3 и Таблица 2).

#### *Ензимни индуктори*

Очаква се едновременното прилагане на Viekirax и дазабувир с лекарствени продукти, които са умерени или силни ензимни индуктори, да понижи плазмените концентрации на дазабувир, омбитасвир, паритапревир и ритонавир, и да намали техния терапевтичен ефект. Примери за противоположани ензимни индуктори са дадени в точка 4.3 и Таблица 2.

#### *Лекарствени продукти, инхибиращи CYP3A4 и транспортните протеини*

Паритапревир се елиминира чрез медиран от CYP3A4 метаболизъм и билиарна екскреция (субстрат на чернодробните транспортери OATP1B1, P-гр и BCRP). Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане на Viekirax с лекарствени продукти, които са умерени инхибитори на CYP3A4 и инхибитори на различни транспортери (P-гр, BCRP и/или OATP1B1/OATP1B3). При такива лекарствени продукти може да се получи клинично значимо увеличение на експозицията на паритапревир (напр. ритонавир с атазанавир, еритромицин, дилтиазем или верапамил).

#### *Лекарствени продукти, инхибиращи транспортните протеини*

Мощни инхибитори на P-гр, VCRP, OATP1B1 и/или OATP1B3 имат потенциала да увеличат експозицията на паритапревир. Инхибирането на тези транспортери не се очаква да доведе до клинично значимо увеличение в експозицията на омбитасвир и дазабувир.

#### Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението с Viekirax, прилаган със или без дазабувир, се препоръчва внимателно проследяване на стойностите на INR (Международно нормализирано съотношение).

#### Проучвания на лекарствени взаимодействия

Препоръките за едновременно прилагане на Viekirax със и без дазабувир с редица лекарствени продукти са представени в Таблица 2.

Ако пациентът вече приема лекарствен(и) продукт(и) или започва лечение, за което се очаква лекарствено взаимодействие, докато приема Viekirax със или без дазабувир, трябва да се обсъди адаптиране на дозата на съпътстващо приемания(те) лекарствен(и) продукт(и) или да се предприеме подходящ клиничен мониторинг (Таблица 2).

Ако дозите на съпътстващо приеманите лекарствени продукти са определени спрямо лечението с Viekirax или Viekirax с дазабувир, те трябва отново да бъдат адаптирани, след като приключи приемът на Viekirax или Viekirax с дазабувир.

Таблица 2 представя ефектът на концентрацията на Viekirax със или без дазабувир при съпътстващо прилагани лекарствени продукти по метода на съотношение на най-малките средни квадрати (90% доверителен интервал).

Степента на взаимодействие при прилагане с лекарствените продукти, изброени в Таблица 2, е подобна ( $\leq 25\%$  разлика в съотношението на най-малките средни квадрати) със схемите на лечение с Viekirax със или без дазабувир, освен ако не е отбелязано нещо друго. Лекарствените взаимодействия са оценявани при схема на лечение с Viekirax и дазабувир, но не и с Viekirax без дазабувир, с карбамазепин, фуросемид, золпидем, дарунавир 2 пъти дневно, дарунавир (приложение вечер), атазанавир (приложение вечер), рилпивирин, абакавир/ламивудин, долутегравир, метформин, сулфаметоксазол/триметоприм, циклобензаприн, каризопродол, хидрокодон/парацетамол или диазепам. Така че, за тези лекарствени продукти, резултатите и препоръките за дозиране при схемата на лечение с Viekirax и дазабувир може да се екстраполират за Viekirax без дазабувир.

Посоката на стрелката показва посоката на промяна в експозицията ( $C_{max}$  и AUC) на паритапревир, омбитасвир, дазабувир и едновременно прилагания лекарствен продукт ( $\uparrow$  = повишение (повече от 20%),  $\downarrow$  = намаление (с повече от 20%),  $\leftrightarrow$  = без промяна или промяна под 20%). Този списък може да не включва всичко.

**Таблица 2. Взаимодействия между Viekirax със или без дазабувир и други лекарствени продукти**

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	$C_{max}$	AUC	$C_{trough}$	Клинични коментари
<b>АЛФА 1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЕН АНТАГОНИСТ</b>						
Алфузозин Механизъм: инхибиране на СУР3А от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ алфузозин				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
<b>АМИНОСАЛИЦИЛАТИ</b>						
Сулфасалазин Механизъм: инхибиране на BCRP от паритапревир, ритонавир и дазабувир.	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ сулфасалазин				Необходимо е повишено внимание, когато сулфасалазин се прилага едновременно с Viekirax със или без дазабувир.
<b>АНГИОТЕНЗИН РЕЦЕПТОРНИ БЛОКЕРИ</b>						
Валсартан Лосартан Кандесартан Механизъм: инхибиране на OATP1B и/или на СУР3А4 от паритапревир.	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ валсартан ↑ лосартан ↑ кандесартан				Препоръчва се клинично мониториране и намаляване на дозата на ангиотензин рецепторните блокери, когато се прилагат едновременно с Viekirax със или без дазабувир.

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
<b>АНТИСТЕНОКАРДНИ/АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА</b>						
Амиодарон Дизопирамид Дронедарон Хинидин Ранолазин Механизъм: инхибиране на СУРЗА4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ амиодарон ↑ дизопирамид ↑ дронедарон ↑ хинидин ↑ ранолазин				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Дигоксин 0,5 mg единична доза Механизъм: P-гр инхибиране от паритапревир, ритонавир и дазабувир	Viekirax + дазабувир	↔ дигоксин ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дазабувир	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Въпреки че не е необходимо коригиране на дозата на дигоксин, се препоръчва подходящо проследяване на серумните нива на дигоксин.
			1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
			0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
			0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax без дазабувир	↑ дигоксин ↔ омбитасвир ↔ паритапревир	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Да се намали дозата на дигоксин с 30-50%. Препоръчва се подходящо проследяване на серумните нива на дигоксин.
<b>АНТИБИОТИЦИ (СИСТЕМНО ПРИЛОЖЕНИЕ)</b>						
Кларитромицин Телитромицин Механизъм: Инхибиране на СУРЗА4/P-гр от кларитромицин и ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ кларитромицин ↑ телитромицин ↑ паритапревир ↑ дазабувир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Еритромицин Механизъм: Инхибиране на СУРЗА4/P-гр	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ еритромицин ↑ паритапревир				Приложението на Viekirax със или без дазабувир, с еритромицин, може да доведе до повишени концентрации на

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
от еритромицин, паритапревир, ритонавир и дазабувир		↑ дазабувир				еритромицин и паритапревир. Прилагайте с повишено внимание.
Фузидова киселина Механизъм: Инхибиране на СУРЗА4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ фузидова киселина				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Сулфаметоксазол, Триметоприм 800/160 mg два пъти дневно Механизъм: повишение при дазабувир, вероятно поради инхибиране на СУР2С8 от триметоприм	Viekirax + дазабувир	↑ Сулфаметоксазол,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Не е необходимо коригиране на дозата при Viekirax със или без дазабувир
		↑ триметоприм	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↔ омбитасвир	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
		↓ паритапревир	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	
		↑ дазабувир	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
	Viekirax без дазабувир	Не е изследвано: Очакват се подобни ефекти на наблюдаваните при Viekirax + дазабувир				
<b>ПРОТИВОРАКОВИ СРЕДСТВА/КИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ</b>						
Енкорafenиб Механизъм: Инхибиране на СУРЗА4 от ритонавир.	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ енкорafenиб				Едновременното приложение може да доведе до повишен риск от нежелани събития. Направете справка с кратката характеристика на продукта на енкорafenиб за подробности относно едновременното приложение със силни СУРЗА инхибитори.
Апалутамид Ензалутамид	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↓ омбитасвир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).



Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
Митотан  Механизъм: Индукция на CYP3A4 от апалутамид, ензалутамид или митотан		↓ паритапревир ↓ дазабувир				
Фостаматиниб  Механизъм: Инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ фостаматиниб				Едновременното приложение може да доведе до повишен риск от нежелани събития. Направете справка с кратката характеристика на продукта на фостаматиниб за подробности относно едновременното приложение със силни CYP3A инхибитори.
Ибрутиниб  Механизъм: Инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ ибрутиниб				Едновременното приложение може да доведе до повишен риск от нежелани събития. Направете справка с кратката характеристика на продукта на ибрутиниб за подробности относно едновременното приложение със силни CYP3A инхибитори.
Иматиниб  Механизъм: Инхибиране на BCRP от паритапревир, ритонавир и дазабувир	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ иматиниб				Препоръчва се клиничен мониторинг и по-ниски дози на иматиниб.
<b>АНТИКОАГУЛАНТИ</b>						
Варфарин 5 mg единична доза и други антагонисти на витамин К	Viekirax + дазабувир	↔ R-варфарин	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Въпреки, че не се очаква промяна във фармакокинетиката на варфарин, се препоръчва внимателно мониториране на INR с всички
		↔ S-варфарин	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ омбитасвир	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔	0,98	1,07	0,96	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
		паритапревир	(0,82-1,18)	(0,89-1,27)	(0,85-1,09)	антагонисти на витамин К.. Това се дължи на промени в чернодробната функция по време на лечение с Viekirax + дазабувир.
		↔ дазабувир	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
	Viekirax без дазабувир	↔ R-варфарин	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↔ S-варфарин				
		↔ паритапревир				
		↔ омбитасвир				
Дабигатран етексилат  Механизъм: Инхибиране на интестиналния P-gp от паритапревир и ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не изследван. Очаква се:  ↑ дабигатран етексилат				Viekirax без дазабувир може да увеличи плазмените концентрации на дабигатран етексилат. Да се употребява с повишено внимание.
<b>АНТИКОНВУЛСАНТИ</b>						
Карбама-зепин  200 mg веднъж дневно, последван от 200 mg два пъти дневно  Механизъм: Индукция на CYP3A4 от карбамазепин	Viekirax + дазабувир	↔ карбама-зепин	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
		↓ карбама-зепин 10, 11-епоксид	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ омбитасвир	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ паритапревир	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
		↓ дазабувир	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	NA	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
Фенобарбитал  Механизъм: Индукция на CYP3A4 от фенобарбитал	Viekirax със или без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се:  ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дазабувир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
Фенитоин Механизъм: Индукция на CYP3A4 от фенитоин	Viekirax със или без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се: ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дазабувир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
S-мефенитоин Механизъм: Индукция на CYP2C19 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се: ↓ S-мефенитоин				Може да е необходимо клинично мониториране и коригиране на дозата на S-мефенитоин.
<b>АНТИДЕПРЕСАНТИ</b>						
Есциталопрам 10 mg единична доза	Viekirax + дазабувир	↔ есциталопрам	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Не е необходимо коригиране на дозата на есциталопрам
		↑ S-Десметил циталопрам	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ омбитасвир	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↑ паритапревир	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
		↔ дазабувир	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
	Viekirax без дазабувир	↓ есциталопрам	Степентана взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
↔ S- Десметил циталопрам	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	NA			
↔ омбитасвир ↔ паритапревир	Степентана взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.					
Дулоксетин 60 mg единична доза	Viekirax + дазабувир	↓ дулоксетин	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Не е необходимо коригиране на дозата на дулоксетин.
		↔ омбитасвир	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ паритапревир	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax със или без дазабувир.
		↔ дазабувир	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
	Viekirax без дазабувир	↔ дулоксетин	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействието	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари	
		↔ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.				
		↔ паритапревир	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)		
Тразодон Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не изследван. Очаква се: ↑ тразодон				Тразодон трябва да се употребява с повишено внимание, като понижаване на дозата може да се има предвид.	
<b>АНТИДИУРЕТИЧЕН ХОРМОН</b>							
Кониваптан Механизъм: Инхибиране на СУР3А4/P-gp от кониваптан и паритапревир/ритонавир/омбитасвир	Viekirax със или без дазабувир	Не проучвано. Очаква се: ↑ кониваптан ↑ паритапревир ↑ дазабувир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).	
<b>АНТИМИКОТИЦИ</b>							
Кетоконазол 400 mg веднъж дневно Механизъм: Инхибиране на СУР3А4/P-gp от кетоконазол и паритапревир/ритонавир/омбитасвир	Viekirax + дазабувир	↑ кетоко-назол	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).	
		↔ омбитасвир	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA --		
		↑ паритапревир	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA --		
		↑ дазабувир	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA		
	Viekirax без дазабувир	↑ кетоконазол	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.				
		↑ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.				
		↑ паритапревир	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)			
Итраконазол Позаконазол	Viekirax + дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ итраконазол ↑ позаконазол				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
Механизъм: инхибиране на CYP3A4 и/или P-gp от итраконазол, позаконазол и паритапревир/ритонавир/омбитасвир	Viekirax без дазабувир	↑ паритапревир, ↑ дазабувир				
Вориконазол Механизъм: индукция на CYP2C19 и инхибиране на CYP3A4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се при CYP2C19 екстензивни метаболитатори:  ↓ вориконазол ↑ паритапревир ↑ дазабувир  Не е проучвано. Очаква се при CYP2C19 слаби метаболитатори: ↑ вориконазол ↑ дазабувир ↑ паритапревир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
<b>АНТИПОДАГРОЗНИ СРЕДСТВА</b>						
Колхицин Механизъм: Инхибиране на CYP3A4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ колхицин				Препоръчва се редуциране дозата на колхицин или прекъсване на терапията с колхицин, при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако терапията с Viekirax със или без дазабувир е необходима. Употребата на колхицин е противопоказана с Viekirax със или без дазабувир, при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция (вж. точка 4.3 и 4.4).
<b>АНТИХИСТАМИНИ</b>						

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
Астемизол Терфенадин Механизъм: Инхибиране на CYP3A4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ астемизол/терфенадин				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Фексофенадин  Механизъм: Инхибиране на OATP1B1 от паритапревир	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ фексофенадин				Изисква се повишено внимание при едновременната употреба на Viekirax със или без дазабувир, с фексофенадин.
<b>АНТИХИПЕРЛИПИДЕМИЧНИ СРЕДСТВА</b>						
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно  Механизъм: увеличението на експозицията на дазабувир вероятно се дължи на инхибиране на CYP2C8 и повишаване на паритапревир възможно дължащо се на инхибиране на OATP1B1 от гемфиброзил	Паритапревир /ритонавир + дазабувир	↑ паритапревир	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	Съпътстващата употреба на Viekirax с дазабувир е противопоказана (вж. точка 4.3).
		↑ дазабувир	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Не се очаква взаимодействие, когато гемфиброзил се прилага в комбинация с Viekirax без дазабувир.				Не е необходимо коригиране на дозата.  Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax.
Ломитапид  Механизъм: Инхибиране на CYP3A4 от ритонавир.	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ ломитапид				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
<b>АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ</b>						
Рифампицин Механизъм: Индукция на СYP3A4 от рифампицин	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дазабувир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
<b>АНТИПСИХОТИЦИ</b>						
Луразидон Пимозид Кветиапин  Механизъм: Инхибиране на СYP3A4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ пимозид, ↑ кветиапин ↑ луразидон				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
<b>ТРОМБОЦИТНИ АНТИАГРЕГАНТИ</b>						
Тикагрелор  Механизъм: Инхибиране на СYP3A4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ тикагрелор				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
<b>БИГВАНИДНИ ПЕРОРАЛНИ АНТИХИПЕРГЛИКЕМИЧНИ СРЕДСТВА</b>						
Метформин  500 mg единична доза	Viekirax + дазабувир	↓ метформин ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↔ дазабувир	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Не е необходимо коригиране на дозата на метформин при едновременно приемане с Viekirax със или без дазабувир
			0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
			0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
			0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
	Viekirax без дазабувир	Не е изследвано: Очакват се подобни ефекти на наблюдаваните при Viekirax + дазабувир				
<b>КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ</b>						
Амлодипин	Viekirax + дазабувир	↑ амлодипин ↔ омбитасвир ↓ паритапревир ↔ дазабувир	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	--	Препоръчва се намаление на дозата на амлодипин с 50% и проследяване на пациентите за клинични ефекти.
			1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
			0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
			1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари	
5 mg единична доза  Механизъм: инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.					
Дилтиазем Верапамил Механизъм: Инхибиране на СУР3А4/P-gp	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ дилтиазем, верапамил ↑ паритапревир ↑/↔ дазабувир				Препоръчва се повишено внимание, поради очаквано повишение в експозицията на паритапревир. Препоръва се понижаване на дозата и клинично мониториране на калциевите антагонисти, при едновременна употреба с Viekirax със или без дазабувир.	
Нифедипин Механизъм: Инхибиране на СУР3А4	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ нифедипин				Препоръва се понижаване на дозата и клинично мониториране на калциевите антагонисти, при едновременна употреба с Viekirax със или без дазабувир.	
<b>КОНТРАЦЕПТИВИ</b>							
етинилестрадиол/ норгестимат 0,035/0,25 mg веднъж дневно  Механизъм: вероятно поради инхибиране на UGT от паритапревир, омбитасвир и дазабувир	Viekirax със или без дазабувир	↔ етинилестрадиол	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Етинилестрадиол-съдържащи перорални контрацептиви са противопоказани (вж. точка 4.3).	
		Метаболити на норгестимат:					
		↑ норгестрел	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)		
		↑ норелгестромин	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)		
		↔ омбитасвир	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88- 1,12)		
		↓ паритапревир	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)		
		↓ дазабувир	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30- 0,95)		



Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
норетиндрон (хапче само с прогестин) 0,35 mg веднъж дневно	Viekirax + дазабувир	↔ норетиндрон	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Не е необходимо коригиране на дозата на норетиндрон или Viekirax със или без дазабувир.
		↔ омбитасвир	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ паритапревир	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
		↔ дазабувир	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
<b>ДИУРЕТИЦИ</b>						
Фуросемид 20 mg единична доза  Механизъм: вероятно поради инхибиране на UGT1A1 от паритапревир, омбитасвир и дазабувир	Viekirax + дазабувир	↑ фуросемид	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Проследявайте пациентите за клинични ефекти; може да се изисква намаление на дозата на фуросемид до 50%.  Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax със или без дазабувир.
		↔ омбитасвир	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ паритапревир	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
		↔ дазабувир	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
<b>ЕРГОАЛКАЛОИДИ</b>						
Ерготамин Дихидроерготамин  Ергоновин  Метилергометрин  Механизъм: Инхибиране на CYP3A4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ производни на ерготамина				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
<b>ГЛЮКОКОРТИКОИДИ (ИНХАЛАТОРНИ)</b>						
Флутиказон  Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ флутиказон				Съпътстващата употреба на флутиказон може да увеличи системната му експозиция. Съпътстващата употреба на Viekirax и флутиказон, особено в дългосрочен план, трябва да бъде иницирана, само ако потенциалните ползи от лечението превишават рисковете от системните ефекти на кортикостероидите.
<b>ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ ПРОДУКТИ (ПРОПУЛСИВНИ)</b>						
Цизаприд  Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ цизаприд				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
<b>НСV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА</b>						
Софосбувир  400 mg веднъж дневно  Механизъм: Инхибиране на BCRP and P-gp от паритапревир, ритонавир и дазабувир	Viekirax + дазабувир	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Не е необходимо коригиране на дозата на софосбувир при приложение с Viekirax със или без дазабувир.
		↑ 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 без дазабувир	Степента на взаимодействие е сходна с тази, наблюдавана при Viekirax + дазабувир				

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
<b>РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ</b>						
Жълт кантарион ( <i>hypericum perforatum</i> )  Механизъм: Индукция на CYP3A4 от жълт кантарион	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↓ дазабувир ↓ омбитасвир ↓ паритапревир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
<b>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ</b>						
За общ коментар на лечението на коинфектирани с HIV пациенти, включително обсъждане на различни антиретровирусни схеми, които могат да се използват, моля, вижте точка 4.4 (Лечение на пациенти с коинфекция с HIV).						
Атазанавир  300 mg веднъж дневно (даван по едно и също време)  Механизъм: увеличението на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибиране OATP1В1/В3 и CYP3A от атазанавир.	Viekirax + дазабувир	↔ атазанавир	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Препоръчителната доза атазанавир е 300 mg, без ритонавир, заедно с Viekirax с дазабувир. Атазанавир трябва да се прилага едновременно с Viekirax с дазабувир. Дозата ритонавир във Viekirax ще осигури ускоряване на фармакокинетиката на атазанавир.  Не е необходимо коригиране на дозата Viekirax с дазабувир.  Лечение с атазанавир + Viekirax без дазабувир не се препоръчва- (↑ паритапревир).  Атазанавир в комбинация с Viekirax + дазабувир повишава нивата на билирубин, особено когато рибаварин е част от
		↓ омбитасвир	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ паритапревир	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
		↔ дазабувир	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
						схемата за хепатит С, вж. точки 4.4 и 4.8.
	Viekirax без дазабувир	↔ атазанавир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↑ паритапревир	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
		↔ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
Атазанавир/ ритонавир  300/100 mg веднъж дневно  (приложени 12 часа един от друг)  Механизъм: увеличението на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибиране на OATP1B1/B3 и CYP3A от атазанавир и на CYP3A от допълнителната доза ритонавир.	Viekirax + дазабувир	↔ атазанавир	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ омбитасвир	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ паритапревир	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ дазабувир	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани: Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
Дарунавир  800 mg веднъж дневно (даван	Viekirax + дазабувир	↓ дарунавир	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Препоръчителната доза дарунавир е 800 mg веднъж дневно, без ритонавир, едновременно с Viekirax + дазабувир (дозата
		↔ омбитасвир	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑	1,54	1,29	1,30	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
по едно и също време)  Механизъм: Неизвестен		паритапревир	(1,14-2,09)	(1,04-1,61)	(1,09-1,54)	ритонавир във Viekirax осигурява фармакокинетичното активиране на дарунавир). Тази схема може да се използва при липса на обща резистентност към PI (т.е. липса на мутации, свързани с резистентност към дарунавир), вижте също точка 4.4.  Не е необходимо коригиране на дозата Viekirax с дазабувир  Дарунавир в комбинация с Viekirax + дазабувир не се препоръчва за пациенти с обща резистентност към PI  Лечение с Дарунавир + Viekirax без дазабувир не се препоръчва -(↑ паритапревир).
		↔ дазабувир	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax без дазабувир	↔ дарунавир	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↑ паритапревир	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)	
	↔ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.				
Дарунавир/ритонавир  600/100 mg два пъти дневно  Механизъм: Неизвестен	Viekirax + дазабувир	↔ дарунавир	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ омбитасвир	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ паритапревир	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ дазабувир	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
Дарунавир/ритонавир  800/100 mg веднъж дневно	Viekirax + дазабувир	↑ дарунавир	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↔ омбитасвир	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ паритапревир	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↓ дазабувир	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
(приложени 12 часа един от друг)  Механизъм: Неизвестен	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект подобен на наблюдения с Viekirax + дазабувир.				
Лопинавир /ритонавир  400/100 mg два пъти дневно <sup>1</sup>  Механизъм: Увеличението на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибиране на СУР3А/ефлукс транспортери от лопинавир и по-висока доза ритонавир.	Viekirax + дазабувир	↔ лопинавир	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
		↔ омбитасвир	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ паритапревир	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ дазабувир	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax без дазабувир	↔ лопинавир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↑ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
↑ паритапревир		4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)		
Индинавир Саквинавир Типранавир  Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се:  ↑ паритапревир				Съпътстващата употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
<b>НIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: НЕНУКЛЕОЗИДНИ ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА</b>						
Рилпивирин <sup>2</sup>  25 mg веднъж дневно, приложен сутрин с храна	Viekirax + дазабувир	↑ рилпивирин	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Едновременното прилагане на Viekirax с рилпивирин веднъж дневно може да се има предвид само при пациенти, за които не е известно удължаване на QT интервала и без съвместно
		↔ омбитасвир	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ паритапревир	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ дазабувир	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
Механизъм: инхибиране на СУРЗА4 от ритонавир.	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани: Очаква се ефект, подобен на наблюдения с Viekirax + дазабувир				прилагане на други лекарства за удължаване на QT интервал. Ако комбинацията се използва, е необходимо редовно проследяване на ЕКГ, вж. точка 4.4. Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax със или без дазабувир.
Ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир/дизопроксил/фумарат 600/300/200 mg веднъж дневно  Механизъм: възможна индукция на СУРЗА4 от ефавиренц.	Viekirax със или без дазабувир	Едновременно прилагане на ефавиренц (ензимен индуктор) по схеми на лечение с паритапревир/ритонавир + дазабувир води до повишение на ALT и поради това до ранно преустановяване на проучването.				Съпътстващото прилагане с ефавиренц е противопоказано (вж. точка 4.3).
Невирапин Етравирин	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се:  ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дазабувир				Съпътстващото прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>НIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНТЕГРАЗНИ ИНХИБИТОРИ</b>						
Долутегравир 50 mg веднъж дневно  Механизъм: вероятно се дължи на инхибиране на	Viekirax + дазабувир	↑ долутегравир	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Не е необходимо коригиране на дозата на долутегравир, когато се прилага едновременно с Viekirax със или без дазабувир.
		↔ омбитасвир	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ паритапревир	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
UGT1A1 от паритапревир, дазабувир и омбитасвир и на инхибиране на СУР3A4 от ритонавир		↔ дазабувир	1.01 (0.92-1.11)	0.98 (0.92-1.05)	0.92 (0.85-0.99)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
Ралтегравир  400 mg два пъти дневно	Viekirax + дазабувир	↑ ралтегравир	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Не е необходимо коригиране дозата на ралтегравир или на Viekirax със или без дазабувир.
		При едновременно прилагане не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на дазабувир, паритапревир и омбитасвир (въз основа на сравнение с исторически данни).				
Механизъм: Увеличението на експозицията на ралтегравир може да се дължи на инхибиране на UGT1A1 от паритапревир, омбитасвир и дазабувир	Viekirax без дазабувир	↑ ралтегравир	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		При едновременно прилагане не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на дазабувир, паритапревир и омбитасвир (въз основа на сравнение с исторически данни).				
<b>НIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: НУКЛЕОЗИДНИ ИНХИБИТОРИ</b>						
Абакавир / ламивудин  600/300 mg веднъж дневно	Viekirax + дазабувир	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Не е необходимо коригиране на дозата на абакавир или ламивудин, когато се прилагат едновременно с Viekirax със или без дазабувир.
		↓ lamivudine	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)	



Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
Емтрицитабин/тенофовир  200 mg веднъж дневно/300 mg веднъж дневно	Viekirax + дазабувир	↔ емтрицитабин	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Не е необходимо коригиране на дозата емтрицитабин/тенофовир или на Viekirax със или без дазабувир.
		↔ тенофовир	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ омбитасвир	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ паритапревир	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ дазабувир	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax без дазабувир	↔ емтрицитабин	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↔ тенофовир	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↔ паритапревир	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)	
<b>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ ЕНХАНСЕРИ</b>						
Кобицистат-съдържащи схеми  Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от кобицистат	Viekirax със или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ омбитасвир ↑ паритапревир ↑ дазабувир				Съпътстващото прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>ИНХИБИТОР НА HMG CoA РЕДУКТАЗАТА</b>						
Розувастатин  5 mg веднъж дневно  Механизъм: инхибиране на ОАТР от паритапревир и инхибиране на BCRP от	Viekirax + дазабувир	↑ розувастатин	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Максималната дневна доза розувастатин трябва да е 5 mg. (вж. точка 4.4).
		↔ омбитасвир	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ паритапревир	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
		↔ дазабувир	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	Не е необходима корекция на дозите на Viekirax с дазабувир.
	Viekirax без дазабувир	↑ розувастатин	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
паритапревир, ритонавир или дазабувир.		↔ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			Максималната дневна доза розувастатин трябва да бъде 10 mg (вж. точка 4.4). Не е необходима корекция на дозата на Viekirax..
		↑ паритапревир	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	
Правастатин 10 mg веднъж дневно Механизъм: инхибиране на ОАТРВ1 от паритапревир	Viekirax + дазабувир	↑ правастатин	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Да се намали с 50% дозата на правастатин. Не е необходима корекция на дозите на Viekirax със или без дазабувир.
		↔ омбитасвир	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ дазабувир	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ паритапревир	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
	Viekirax без дазабувир	↑ правастатин	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↔ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
↑ паритапревир		1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)		
Флувастатин Механизъм: Инхибиране на ОАТР1В/BCRP от паритапревир Питавастатин Механизъм: Инхибиране на ОАТР1В от паритапревир	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се. ↑ флувастатин  ↑ питавастатин				Съпътстващата употреба с флувастатин и питавастатин не се препоръчва (вж. точка 4.4).  Препоръчва се временно спиране на флувастатин и питавастатин по време на лечението с Viekirax. Ако е необходима статиново лечение по време на това лечение, използвайте намалени дози правастатин или розувастатин, ако е възможно.
Ловастатин Симвастатин Аторвастатин Механизъм:	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се. ↑ ловастатин, симвастатин, аторвастатин				Съпътстващото прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
Инхибиране на СУР3А4/ОАТР1В						
<b>ИМУНОСУПРЕСОРИ</b>						
Циклоспорин 30 mg веднъж дневно единична доза <sup>3</sup>  Механизъм: ефектът на циклоспорин се дължи на инхибиране на СУР3А4 от ритонавир, а увеличението на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибиране на ОАТР/BCRP/P-гр от циклоспорин.	Viekirax + дазабувир	↑ циклоспорин	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Когато се започва едновременно прилагане с Viekirax, една пета от общата дневна доза на циклоспорин се прилага веднъж дневно с Viekirax Да се проследяват нивата на циклоспорин и да се коригира дозата и/или честотата на прилагане според нуждите.  Не е необходима корекция на дозите на Viekirax със или без дазабувир.
		↔ омбитасвир	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ паритапревир	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
		↓ дазабувир	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax без дазабувир	↑ циклоспорин	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
↑ паритапревир		1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)		
Еверолимус 0,75 mg единична доза  Механизъм: Ефектът върху еверолимус се дължи на инхибиране на СУР3А4 от ритонавир.	Viekirax + дазабувир	↑ еверолимус	4,74 (4,29, 5,25)	27,1 (24,5, 30,1)	16,1 (14,5, 17,9) <sup>4</sup>	Едновременното приложение на Viekirax с еверолимус не се препоръчва поради значително увеличение на експозицията на еверолимус, чиито дози не могат да бъдат адекватно коригирани с наличните дози количество на активното вещество (вж. точка 4.4).
		↔ омбитасвир	0,99 (0,95, 1,03)	1,02 (0,99, 1,05)	1,02 (0,99, 1,06)	
		↔ паритапревир	1,22 (1,03, 1,43)	1,26 (1,07, 1,49)	1,06 (0,97, 1,16)	
		↔ дазабувир	1,03 (0,90, 1,18)	1,08 (0,98, 1,20)	1,14 (1,05, 1,23)	
	Viekirax без дазабувир	Не е проучено: Очаква се подобен ефект като наблюдения при Viekirax + дазабувир.				
Сиролимус	Viekirax + дазабувир	↑ сиролимус	6,40 (5,34, 7,68)	38,0 (31,5, 45,8)	19,6 (16,7, 22,9) <sup>6</sup>	Съпътстващата употреба на сиролимус с Viekirax и

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
0,5 mg единична доза <sup>5</sup>  Механизъм: Ефектът върху сиролимус се дължи на инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax без дазабувир	↔	1,03 (0,93, 1,15)	1,02 (0,96, 1,09)	1,05 (0,98, 1,12)	дазабувир не се препоръчва, освен ако ползите надвишават рисковете (вж. точка 4.4). Ако сиролимус се използва заедно с Viekirax + дазабувир, прилагайте сиролимус 0,2 mg два пъти седмично (на всеки 3 или 4 дни, в едни и същи дни всяка седмица). Концентрацията на сиролимус в кръвта трябва да се проследява на всеки 3 до 7 дни, докато 3 последователни най-ниски плазмени концентрации не покажат стабилни нива на сиролимус. Дозата и/или честотата на прилагане на сиролимус трябва да се коригира, ако е необходимо.  5 дни след приключване на лечението с Viekirax + дазабувир, трябва да бъдат възстановени дозата на сиролимус и честотата му на прилагане от преди прилагането на Viekirax, заедно с рутинно проследяване на концентрацията на сиролимус в кръвта.
		↔	1,18 (0,91, 1,54)	1,19 (0,97, 1,46)	1,16 (1,00, 1,34)	
		↔	1,04 (0,89, 1,22)	1,07 (0,95, 1,22)	1,13 (1,01, 1,25)	
		Не е проучено: Очаква се подобен ефект като наблюденията при Viekirax + дазабувир				
Такролимус  2 mg единична доза <sup>7</sup>  Механизъм: Ефектът върху	Viekirax + дазабувир	↑ такролимус	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Съпътстващата употреба на такролимус с Viekirax и дазабувир не се препоръчва, освен ако ползите надвишават рисковете (вж. точка 4.4). Ако такролимус с Viekirax и дазабувир се употребяват
↔ омбитасвир		0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)		
↓ паритапревир		0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)		
↔ дазабувир		0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)		

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
такролимус се дължи на инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax без дазабувир	↑ такролимус	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	съпътстващо, такролимус не трябва да се прилага в деня на първото приложение на Viekirax и дазабувир. Започвайки от деня след иницирането на Viekirax и дазабувир; възобновете приложението на такролимус при намалена доза въз основа на концентрацията на такролимус в кръвта. Препоръчителната схема на прилагане на такролимус е 0,5 mg на всеки 7 дни. Концентрацията на такролимус в цяла кръв трябва да бъде проследявана при започването и по време на едновременното приложение с Viekirax и дазабувир и дозата и/или честотата на прилагане трябва да се коригират, ако е необходимо. След завършване на лечението с Viekirax и дазабувир подходящата доза и честотата на прилагане на такролимус трябва да се ръководят от оценката на концентрацията на такролимус в кръвта.
		↔ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↓ паритапревир				
<b>ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ</b>						
Салметерол  Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се.  ↑ салметерол				Съпътстващото прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3).
<b>ИНСУЛИНОВИ СЕКРЕТАГОЗИ</b>						

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
Реваглинид Механизъм: Инхибиране на OATP1B1 паритапревир	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се. ↑ реваглинид				Да се употребява с повишено внимание, като понижаване на дозата на реваглинид може да е необходимо, при прилагане с Viekirax със или без дазабувир.
<b>МУСКУЛНИ РЕЛАКСАНТИ</b>						
Каризопродол 250 mg единична доза Механизъм: индукция на CYP2C19 от ритонавир	Viekirax с дазабувир	↓ Каризопродол	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Не е необходимо коригиране на дозата на каризопродол; увеличете дозата, ако е клинично показано.
		↔ омбитасвир	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ паритапревир	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
		↔ дазабувир	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани: Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир				
Циклобензаприл 5 mg единична доза Механизъм: намаляване вероятно поради индукция на CYP1A2 от ритонавир	Viekirax с дазабувир	↓ циклобензаприл	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Не е необходимо коригиране на дозата на циклобензаприл; увеличете дозата, ако е клинично показано.
		↔ омбитасвир	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ паритапревир	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ дазабувир	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани: Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир				
<b>НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ</b>						
Парацетамол (даван като	Viekirax + дазабувир	↔ парацетамол	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Не е необходимо коригиране на дозата на

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
фиксирана доза хидрокодон/парацетамол) 300 mg единична доза		↔ омбитасвир	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	парацетамол при прилагане с Viekirax със или без дазабувир.
		↔ паритапревир	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		↔ дазабувир	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани: Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир				
Хидрокодон (даван като фиксирана доза хидрокодон/парацетамол) 5 mg единична доза  Механизъм: инхибиране на CYP3A4 от ритонавир	Viekirax + дазабувир	↑ хидрокодон	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	Грябва да се има предвид намаляване на дозата хидрокодон с 50% и/или клинично наблюдение при приложение с Viekirax със или без дазабувир.
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани: Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир				
<b>ОПИОИДИ</b>						
Метадон 20-120 mg веднъж дневно <sup>8</sup>	Viekirax + дазабувир	↔ R-Метадон	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Не е необходимо коригиране на дозата на метадона или на дозите на Viekirax със или без дазабувир.
		↔ S-Метадон	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
	↔ паритапревир/омбитасвир/дазабувир (въз основа на cross-study сравнение)					
	Viekirax без дазабувир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.				
Бупренорфин/налоксон 4-24 mg/1-6 mg веднъж дневно <sup>8</sup>  Механизъм: инхибиране на CYP3A4 от	Viekirax + дазабувир	↑ бупренорфин	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Не е необходимо коригиране на дозата бупренорфин/налоксон или на Viekirax със или без дазабувир.
		↑ норбупренорфин	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ налоксон	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA	
	↔ омбитасвир/паритапревир /дазабувир (въз основа на cross-study сравнение)					
		↑ бупренорфин	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари	
ритонавир и инхибиране на UGT от паритапревир, омбитасвир и дазабувир	Viekirax без дазабувир	↑ норбупренорфин ↔ налоксон	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			↔ омбитасвир/паритапревир (въз основа на cross-study сравнение)	
		↔ омбитасвир/паритапревир (въз основа на cross-study сравнение)					
<b>ФОСФОДИЕСТЕРАЗНИ-(PDE-5) ИНХИБИТОРИ</b>							
Силденафил (при лечение на белодробна хипертония)  Механизъм: Инхибиране на СYP3A4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се.  ↑ силденафил				Съпътстващото прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3).	
<b>ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА</b>							
Омепразол 40 mg веднъж дневно  Механизъм: индукция на СYP2C19 от ритонавир	Viekirax + дазабувир	↓ омепразол  ↔ омбитасвир  ↔ паритапревир  ↔ дазабувир	0,62 (0,48-0,80)  1,02 (0,95-1,09)  1,19 (1,04-1,36)  1,13 (1,03-1,25)	0,62 (0,51-0,75)  1,05 (0,98-1,12)  1,18 (1,03-1,37)  1,08 (0,98-1,20)	NA  1,04 (0,98-1,11)  0,92 (0,76-1,12)  1,05 (0,93-1,19)	Да се използват по-високи дози омепразол, ако е клинично показано.  Не е необходима корекция на дозите на Viekirax със или без дазабувир.	
	Viekirax без дазабувир	↓ омепразол  ↔ омбитасвир  паритапревир ↔	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NA	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.	
Езомепразол Лансопразол  Механизъм: Индукция на СYP2C19 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се.  ↓ езомепрезол, лансопразол				Да се използват по-високи дози езомепразол/лансопразол, ако е клинично показано.	
<b>СЕДАТИВИ/ХИПНОТИЦИ</b>							
Золпидем	Viekirax + дазабувир	↔ золпидем  ↔ омбитасвир	0,94 (0,76-1,16)  1,07 (1,00-1,15)	0,95 (0,74-1,23)  1,03 (1,00-1,07)	NA  1,04 (1,00-1,08)	Не е необходимо коригиране на дозата золпидем или на дозите на	



Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
5 mg единична доза		↓ паритапревир	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	Viekirax със или без дазабувир.
		↔ дазабувир	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax без Дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
Алпразолам 0,5 mg единична доза  Механизъм: инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax + Дазабувир	↑ алпразолам	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	Препоръчва се клинично проследяване на пациентите. Може да се има предвид намаление на дозата на алпразолам въз основа на клиничния отговор.
		↔ омбитасвир	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ паритапревир	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		↔ дазабувир	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				Не е необходима корекция на дозите на Viekirax със или без дазабувир.
Мидазолам Триазолам (р.о.)  Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се. ↑ мидазолам, триазолам				Съпътстващото прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3). Необходимо е клинично мониториране за респираторна депресия и/или удължена седация, ако се прилага едновременно парентерален мидазолам и Viekirax със или без дазабувир, като трябва да се има предвид и коригиране на дозата.
Диазепам 2 mg единична доза  Механизъм: индукция на СУР2С19 от ритонавир	Viekirax + дазабувир	↓ диазепам	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Не е необходимо коригиране на дозата на диазепам; увеличете дозата, ако е клинично показано.
		↓ нордизепам	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ омбитасвир	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ паритапревир	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ дазабувир	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	$C_{max}$	AUC	$C_{trough}$	Клинични коментари
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
<b>ТИРЕОИДНИ ХОРМОНИ</b>						
Левотироксин  Механизъм: Инхибиране на UGT1A1 от паритапревир, омбитасвир и дазабувир	Viekirax със или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се.  ↑ левотироксин				Може да е необходимо клинично проследяване и коригиране дозата на левотироксин.
<p>1. Лопинавир/ритонавир 800/200 mg веднъж дневно (прилаган вечер) също е прилаган с Viekirax със или без дазабувир. Ефектът върху <math>C_{max}</math> и AUC на директно действащите антивирусни средства (ДАС) и лопинавир е подобен на този, наблюдаван при приложение на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно с Viekirax със или без дазабувир.</p> <p>2. Рилпивирин е прилаган също вечер с храна и през нощта 4 часа след вечеря с Viekirax + дазабувир в други две рамена на проучването. Ефектът върху експозицията на рилпивирин е подобен с този, когато рилпивирин се прилага сутрин с храна, с Viekirax + дазабувир (показано по-горе в таблицата).</p> <p>3. Циклоспорин 100 mg самостоятелна доза, 10 mg приложен с Viekirax и 30 mg приложен с Viekirax + дазабувир. Нормализиране на съотношението на дозата циклоспорин е установено за взаимодействието с Viekirax със или без дазабувир.</p> <p>4. <math>C_{12}</math>: = концентрация 12 часа след единична доза еверолимус.</p> <p>5. Сиrolимус 2 mg е прилаган самостоятелно, 0,5 mg се прилага с Viekirax + дазабувир. Дозово нормализирани съотношения на сиrolимус са показани за взаимодействие с Viekirax + дазабувир.</p> <p>6. <math>C_{24}</math>: = концентрация 24 часа след единична доза от циклоспорин, такролимус или сиrolимус.</p> <p>7. Такролимус 2 mg е прилаган самостоятелно, 0,5 mg е прилаган с Viekirax и 2 mg е прилаган с Viekirax + дазабувир. Нормализиране на съотношението на дозата такролимус е установено за взаимодействието с Viekirax със или без дазабувир.</p> <p>8. Параметри нормализирани спрямо дозата, съобщени за метадон, бупренорфин и налоксон.</p> <p>Забележка: Дозите, използвани за Viekirax и дазабувир са били: паритапревир 150 mg, ритонавир 100 mg, омбитасвир 25 mg веднъж дневно и дазабувир 400 mg два пъти дневно или 250 mg два пъти</p>						

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН	ДЕЙСТВИЕ	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Клинични коментари
	C					
<p>дневно. Viekirax със или без дазабувир е прилаган като многократни дози при всички проучвания за лекарствено взаимодействие, с изключение на лекарствените взаимодействия с карбамазепин, гемфиброзил, кетоконазол и сулфаметоксазол/триметоприм.</p>						

### Педиатрична популация

Проучванията за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал / контрацепция при мъже и жени

Трябва да се предприемат изключителни мерки, за да се избегне бременност при пациенти-жени и при партньорките на пациенти-мъже, когато Viekirax се прилага в комбинация с рибавирин. Установени са значими тератогенни и/или ембриоцидни ефекти при всички животински видове с експозиция на рибавирин; поради това рибавирин е противопоказан при бременни жени и при техните партньори. За допълнителна информация направете справка с кратката характеристика на продукта рибавирин.

*Пациенти жени:* Жените с детероден потенциал не трябва да приемат рибавирин, освен ако не използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението и за период от 4 месеца след приключването му. Етинилестрадиол е противопоказан в комбинация с Viekirax (вж. точки 4.3 и 4.4).

*Пациенти мъже и техните партньорки:* И пациентите мъже, и техните партньорки с детероден потенциал трябва да използват ефективни форми на контрацепция по време на лечението с рибавирин и за период от 7 месеца след приключването му.

#### Бременност

Данните от употребата на Viekirax при бременни жени са много ограничени. Проучванията с омбитасвир и паритапревир/ритонавир при животни са показали малформации (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Viekirax не трябва да се използва по време на бременност или от жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

Ако рибавирин се прилага едновременно с Viekirax, валидни са противопоказанията при употребата на рибавирин по време на бременност (вж. също кратката характеристика на продукта на рибавирин).

#### Кърмене

Не е известно дали паритапревир/ритонавир или омбитасвир и техните метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни са показали екскреция на активно

вещество и метаболит в млякото (вж.точка 5.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с Viekirax, като се има предвид значението на терапията за майката, поради потенциала за нежелани реакции на лекарствения продукт при кърмачета. Пациентите, приемащи и рибавирин, трябва да направят справка и с кратката характеристика на продукта рибавирин.

#### Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Viekirax върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Viekirax не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да са информирани, че по време на лечение с Viekirax в комбинация с дазабувир и рибавирин се съобщава за умора (вж. точка 4.8).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

При лица, получаващи Viekirax и дазабувир с рибавирин, най-често съобщаваните нежелани реакции (повече от 20% от лицата) са умора и гадене. Процентът на лицата, които са прекратили окончателно лечението поради нежелани реакции е 0,2% (5/2 044) и при 4,8% (99/2 044) от лицата, дозата на рибавирин е намалена, поради нежелани реакции.

##### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Обобщението на безопасността се основава на сборни данни от клинични изпитвания фаза 2 и 3 при лица, които са получавали Viekirax и дазабувир със или без рибавирин. Повечето нежелани реакции, представени в Таблица 3, са с тежест от степен 1 в схемите на лечение, съдържащи Viekirax и дазабувир.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас и по честота. Честотата е определена както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) или много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

**Таблица 3. Нежелани лекарствени реакции, идентифицирани с Viekirax в комбинация с дазабувир със и без рибавирин**

Честота	Viekirax + дазабувир + рибавирин* N = 2 044	Viekirax + дазабувир N = 588
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		
Чести	Анемия	
<i>Нарушения на имунната система</i>		
С неизвестна честота	Анафилактични реакции	Анафилактични реакции
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		
Нечести	Дехидратация	
<i>Психични нарушения</i>		
Много чести	Безсъние	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>		
Много чести	Гадене, Диария	
Чести	Повръщане	
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>		
С неизвестна честота	Чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност	Чернодробна декомпенсация и чернодробна недостатъчност
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		
Много чести	Сърбеж	
Чести		Сърбеж
Редки	Ангиоедем	Ангиоедем
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>		
Много чести	Астения Умора	

\*Наборът от данни включва всички лица, инфектирани с генотип 1 в клинични изпитвания фаза 2 и 3, включително лицата с цироза.

Забележка: За отклонения в лабораторните изследвания, вижте Таблица 4.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Съществува повишена честота на индиректна хипербилирубинемия при участници с компенсирана цироза в сравнение с участници без цироза, когато рибавирин е част от схемата на лечение.

#### *Отклонения в лабораторните изследвания*

Промените в избрани лабораторни показатели са описани в таблица 4. Клиничните изпитвания в таблицата са показани едно до друго с цел опростяване на представянето; директно сравнение между тях не трябва да се прави поради разлики в дизайна на изпитванията.

**Таблица 4. Избрани отклонения в лабораторните изследвания, появяващи се по време на лечение**

Лабораторни показатели	SAPPHIRE I и II	PEARL II, III, и IV	TURQUOISE II (участници с цироза)
	Viekirax и дазабувир + рибавирин 12 седмици N = 770 n (%)	Viekirax и дазабувир 12 седмици N = 509 n (%)	Viekirax и дазабувир + рибавирин 12 или 24 седмици N = 380 n (%)
<b>ALT</b>			
>5-20 × ГГН* (степен 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ГГН (степен 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
<b>Хемоглобин</b>			
<100-80 g/l (степен 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (степен 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (степен 4)	0	0	1/380 (0,3%)
<b>Общ билирубин</b>			
>3-10 × ГГН (степен 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ГГН (степен 4)	1/765 (0,1%)	0	0
*ГГН: горна граница на нормата според лаборатория, провеждаща изследването.			

#### Повишение на серумната ALT

В сборен анализ на клиничните изпитвания с Viekirax и дазабувир със и без рибавирин, при 1% от участниците серумните нива на ALT са повече от 5 пъти по-високи от горната граница на нормата (ГГН) след началото на лечението. Тъй като честотата на тези повишения е била 26% при жени, приемащи съпътстващо етинилестрадиол-съдържащи лекарствени продукти, тези лекарствени продукти са противопоказани с Viekirax със и без дазабувир. Не е наблюдавано увеличение на случаите на повишени нива на ALT с други видове естрогени, използвани при хормонозаместителна терапия (напр. естрадиол и конюгирани естрогени). Повишенията на ALT типично са безсимптомни, обикновено се появяват през първите 4 седмици на лечение (средно време 20 дни, интервал 8-57 дни) и повечето отзвучават при продължаване на терапията. Двама пациенти са прекратили лечението с Viekirax и дазабувир поради повишена ALT, единият от които е бил на етинилестрадиол. Трима са прекъснали лечението с Viekirax и дазабувир за един до седем дни, единият от които е бил на етинилестрадиол. Повечето от тези повишения на ALT са преходни и се смятат за определени като свързани с лекарството. Повишението на ALT обикновено не е свързано с повишение на серумния билирубин. Цирозата не е рисков фактор за повишение на ALT. (вж. точка 4.4).

#### Повишение на серумния билирубин

Преходно повишение на серумния билирубин (предимно индиректния) е наблюдавано при участници, получаващи Viekirax и дазабувир с рибавирин, свързано с инхибиране на транспортерите на билирубина OATP1B1/1B3 от паритапревир и с рибавирин-индуцирана хемолиза. Повишението на билирубина настъпва след започване на лечението, с максимум на Седмица 1 от проучването, като обикновено отзвучава при продължаване на терапията.

Повишението на билирубина не е свързано с повишение на аминотрансферазите. Честотата на повишение на индиректния билирубин е по-ниска при участниците, които не са получавали рибавирин.

#### *Реципиенти с чернодробна трансплантация*

Общият профил на безопасност при HCV-инфектирани реципиенти с чернодробна трансплантация, на които е прилаган Viekirax и дазабувир и рибавирин (като добавка към техните имunosупресорни лекарства), е подобен на този при участниците, третирани с Viekirax и дазабувир и рибавирин в клиничните изпитвания фаза 3, въпреки че някои нежелани реакции са с по-голяма честота. 10 участници (29,4%) след изходно ниво са имали най-малко една стойност на хемоглобина под 10 g/dl. При 10 от 34 участници (29,4%) е променена дозата на рибавирин поради намаляване на хемоглобина и 2,9% (1/34) са прекъснали рибавирин. Промяната в дозата рибавирин не повлиява честотата на SVR. При 5 участници е имало нужда от еритропоетин, като всички са започнали рибавирин в начална доза от 1000 до 1200 mg дневно. Нито едно лице не е получило кръвопреливане.

#### *Пациенти с HIV/HCV коинфекция*

Общият профил на безопасност на пациентите с HCV/HIV-1 коинфекция е подобен на наблюдавания при пациенти с моно-HCV инфекция. Наблюдават се временно повишени стойности на общия билирубин >3 x ULN (предимно индиректен) при 17 (27 %) пациенти; 15 от тях са приемали атазанавир. При участниците с хипербилирубинемия не са наблюдавани съпътстващи повишени стойности на аминотрансферази.

#### *GT1-инфектирани пациенти със или без цироза с тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест на диализа (ESRD)*

Viekirax и дазабувир със или без рибавирин са оценени при 68 пациенти с генотип 1 инфекция със или без цироза, които имат тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест на диализа (ESRD) (вж.точка 5.1). Общият профил на безопасност при пациенти с тежко бъбречно увреждане е сходен с този, наблюдаван при предишни проучвания фаза 3 при участници без тежко бъбречно увреждане, с изключение на това, че по-голяма част от пациентите са имали нужда от интервенция поради свързано с рибавирин намаляване на серумния хемоглобин. Средното изходно ниво на хемоглобина е 12,1 g/dl, а средният спад на хемоглобина в края на лечението за пациенти, приемащи RBV, е 1,2 g/dl. Тридесет и девет от 50-те пациенти, които са получавали рибавирин, са се нуждаели от прекъсване на приема на рибавирин, а 11 от тези пациенти са били лекувани също и с еритропоетин. Четирима пациенти са имали ниво на хемоглобин < 8 g/dl. При двама пациенти е извършено кръвопреливане. Анемия като нежелана реакция не е наблюдавана при 18-те инфектирани с GT1b пациенти, които не са получавали рибавирин. Viekirax със или без дазабувир е оценен също и без рибавирин при 18 пациенти, инфектирани с GT1a и GT4; не са наблюдавани нежелани събития на анемия при тези пациенти.

#### Педиатрична популация

Безопасността на Viekirax при деца и юноши на възраст < 18 години все още не е установена. Липсват данни.

## Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

### **4.9 Предозиране**

Най-високата документирана единична доза, приложена на здрави доброволци е 400 mg за паритапревир (със 100 mg ритонавир), 200 mg за ритонавир (със 100 mg паритапревир) и 350 mg за омбитасвир. Не са наблюдавани нежелани реакции, свързани с проучването с паритапревир, ритонавир или омбитасвир. Наблюдавани са преходни повишения на индиректния билирубин при най-високите дози паритапревир/ритонавир. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се проследява за признаци или симптоми на нежелани реакции или ефекти, като незабавно се започне подходящо симптоматично лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение; директно действащи антивирусни средства, АТС код: J05AP53

#### Механизъм на действие

ViekiraX, когато се прилага едновременно с дазабувир, комбинира три антивирусни медицински продукти с директно действие с отделни механизми на действие и с неприпокриващи се профили на резистентност към таргетния HCV в множество стъпки в жизнен цикъл на вируса. Направете справка с кратката характеристика на продукта на дазабувир за неговите фармакологични свойства.

#### *Ритонавир*

Ритонавир не е активен срещу HCV. Ритонавир е инхибитор на СYP3A, който повишава системната експозиция на СYP3A субстрата паритапревир.

#### *Омбитасвир*

Омбитасвир е инхибитор на HCV NS5A, който е от жизненоважно значение за вирусната репликация.

#### *Паритапревир*

Паритапревир е инхибитор на HCV NS3/4A протеазата, която е необходима за протеолитичното разцепване на кодиращия полипротеин на HCV (в зрели форми на NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B протеините) и е от жизненоважно значение за вирусната репликация.

#### Активност в клетъчна култура и/или биохимични изследвания

#### *Омбитасвир*



EC<sub>50</sub> на омбитасвир срещу генотип 1a-H77 и 1b-Con1 щамове в изследвани клетъчни култури на HCV репликон е съответно 14,1 и 5 pM. Активността на омбитасвир отслабва 11 до 13 пъти при наличие на 40% човешка плазма. Средната EC<sub>50</sub> на омбитасвир срещу репликони, съдържащи NS5A, от панел от изолати, от нелекувани досега пациенти с генотип 1a и 1b в HCV изследването на репликонови клетъчни култури е 0,66 pM (граница 0,35 до 0,88 pM; n=11) и 1,0 pM (граница 0,74 до 1,5 pM; n=11) съответно. Омбитасвир има стойности на EC<sub>50</sub> от 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2 и 366 pM срещу репликонови клетъчни линии, съставени от NS5A от единични изолати, представляващи генотипове 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, и 6a съответно.

#### *Паритапревир*

EC<sub>50</sub> на паритапревир срещу генотип 1a-H77 и 1b-Con1 щамове в HCV изследване на репликонови клетъчни култури е 1,0 и 0,21 nM съответно. Активността на паритапревир отслабва 24 до 27 пъти при наличие на 40% човешка плазма. Средната EC<sub>50</sub> на паритапревир срещу репликони, съдържащи NS3, от панел от изолати от нелекувани досега пациенти с генотип 1a и 1b в HCV изследването на репликонови клетъчни култури е 0,86 nM (граница 0,43 до 1,87 nM; n=11) и 0,06 nM (граница 0,03 до 0,09 nM; n=9) съответно. Паритапревир има стойност на EC<sub>50</sub> от 5,3 nM срещу репликонова клетъчна линия 2a-JFH-1 и стойности на EC<sub>50</sub> от 19, 0,09 и 0,68 nM срещу репликонови клетъчни линии, съдържащи NS3 от единичен изолат на всеки генотип 3a, 4a и 6a съответно.

Ритонавир не показва директен антивирусен ефект върху репликацията на HCV субгеномни репликони, а наличието на ритонавир не повлиява антивирусната активност на паритапревир *in vitro*.

#### Резистентност

##### *В клетъчна култура*

##### Генотип 1

Резистентността към паритапревир и омбитасвир, обусловена съответно от варианти в NS3 и NS5A, селектирани в клетъчна култура или идентифицирани в клинични изпитвания фаза 2b и 3, е фенотипно охарактеризирана в подходящите репликони на генотип 1a или 1b.

При генотип 1a, субституции F43L, R155K, A156T и D168A/F/H/V/Y в HCV NS3 намаляват чувствителността към паритапревир. В репликона на генотип 1a, активността на паритапревир намалява съответно 20, 37 и 17 пъти от субституциите F43L, R155K и A156T. Активността на паритапревир намалява 96 пъти от D168V и 50 до 219 пъти от всяка друга D168 субституция. Активността на паритапревир в генотип 1a не се засяга значимо (под или равно на 3 пъти) от единични субституции V36A/M, V55I, Y56H, Q80K или E357K. Двойните варианти, включващи комбинации на V36LM, F43L, Y56H, Q80K или E357K с R155K или с D168 субституция, намаляват допълнително активността на паритапревир с още 2 до 3 пъти в сравнение с единичната субституция R155K или D168. В генотип 1b, субституции R155Q, D168H, D168V и Y56H в комбинация с D168V при HCV NS3 намаляват чувствителността към паритапревир. В репликона на генотип 1b, активността на паритапревир намалява съответно 76 и 159 и 337 пъти от D168A, D168H, D168V и D168Y. Y56H самостоятелно не може да се оцени поради слабата способност за репликация, но комбинацията на Y56H и D168A/V/Y намалява активността на паритапревир от 700 до 4 118 пъти.

В генотип 1a, субституции M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N и M28V + Q30R в HCV NS5A намаляват чувствителността към омбитасвир. В репликона на генотип 1a, активността на

омбитасвир намалява 896, 58 и 243 пъти със субституциите M28T/V и H58D съответно и 1 326, 800, 155 пъти и 1 675 до 66 740 пъти със субституциите Q30/E/R, L31V и Y93C/H/N съответно. Y93H, Y93N или M28V в комбинация с Q30R намаляват активността на омбитасвир повече от 42 802 пъти. В генотип 1b, субституции L28T, L31F/V, както и Y93H самостоятелно или в комбинация с L28M, R30Q, L31F/M/V или P58S в HCV NS5A, намаляват чувствителността към омбитасвир. В реплика на генотип 1b, активността на омбитасвир намалява под 10 пъти от вариантите на аминокиселинните позиции 30 и 31. Активността на омбитасвир намалява 661, 77, 284 и 142 пъти със субституциите в генотип 1b L28T Y93H, R30Q в комбинация с Y93H и L31M в комбинация с Y93H съответно. Всички други двойни субституции на Y93H в комбинация със субституции в позиции 28, 31 или 58 намаляват активността на омбитасвир повече от 400 пъти.

#### Генотип 4

В генотип 4a резистентността към паритапревир или омбитасвир от варианти съответно в NS3 или NS5A, селектирани в клетъчна култура, е фенотипно характеризирани. Субституции R155C, A156T/V и D168H/V в HCV NS3 намаляват чувствителността към паритапревир с 40 до 323 пъти. Субституция L28V в HCV NS5A намалява чувствителността към омбитасвир 21 пъти.

#### *Ефект на изходните HCV субституции/полиморфизми върху резултатите от лечението*

В клиничните изпитвания фаза 2b и 3 е извършен сборен анализ при участници с инфекция с HCV генотип 1, лекувани с паритапревир, омбитасвир и дазабувир (не-нуклеозиден NS5B инхибитор) със или без рибавирин, за да се изследва връзката между изходните субституции/полиморфизми в NS3/4A, NS5A или NS5B и резултата от лечението при препоръчаните схеми на лечение.

В повече от 500 изходни проби с генотип 1a в този анализ най-често наблюдаваните варианти, свързани с резистентността, са M28V (7,4%) в NS5A и S556G (2,9%) в NS5B. Въпреки че Q80K е много често срещан полиморфизъм в NS3 (41,2% от пробите), той придава минимална резистентност към паритапревир. Вариантите, свързани с резистентност, на позиции R155 и D168 в аминокиселините в NS3 се наблюдават рядко (под 1%) на изходно ниво. При повече от 200 изходни проби с генотип 1b в този анализ най-често наблюдаваните варианти, свързани с резистентност, са Y93H (7,5%) в NS5A и C316N (17,0%) и S556G (15%) в NS5B. Като се има предвид ниската честота на вирусологичен неуспех, наблюдавана при препоръчаните схеми на лечение на участници, инфектирани с HCV генотип 1a- и 1b-, наличието на изходните варианти изглежда има малък ефект върху вероятността от достигане на SVR.

#### *В клинични проучвания*

От 2 510 участници, инфектирани с HCV генотип 1, в клиничните изпитвания фаза 2b и 3, лекувани със схеми на лечение, съдържащи омбитасвир, паритапревир, и дазабувир със или без рибавирин (в продължение на 8, 12 или 24 седмици), общо 74 участници (3%) имат вирусологичен неуспех (предимно рецидив след лечението). Вариантите, възникващи по време на лечението, и тяхната честота в тези популации с вирусологичен неуспех са показани в таблица 5. От 67-те участници, инфектирани с генотип 1a, NS3 варианти са наблюдавани при 50 участници, NS5A варианти са наблюдавани при 46 участници, NS5B варианти са наблюдавани при 37 участници и варианти, възникващи по време на лечението, са наблюдавани във всички 3 таргета на лекарствата при 30 участници. При 7 инфектирани участници с генотип 1b, са наблюдавани новопоявили се варианти, по време на лечението, при 4 участници в NS3, при 2 участници в NS5A и при 1 участник едновременно в NS3 и NS5A. Никой от участниците, инфектирани с генотип 1b, не е имал варианти, възникващи по време на лечението, във всички 3 таргета на лекарствата.

**Таблица 5. Аминокиселинни субституции, възникнали по време на лечението, в сборния анализ на схеми на лечение с Viekirax и дазабувир със и без RBV в клинични изпитвания фаза 2b и фаза 3 (N=2510)**

Таргет	Възникващи аминокиселинни субституции <sup>a</sup>	Генотип 1a N=67 <sup>b</sup> % (n)	Генотип 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>c</sup>	9 (6)	
	Q30R <sup>c</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%	

a. Наблюдавани при най-малко 2 участници с един и същи субтип.

b. N=66 за NS5B.

c. Субституциите са наблюдавани в комбинация с други възникващи субституции в NS3 на позиция R155 или D168.

d. Наблюдавани в комбинация при участници, инфектирани с генотип 1b.

e. Наблюдавани в комбинация при 6% (4/67) от участниците.

Забележка: следните варианти са селектирани в клетъчна култура, но не са възникнали по време на лечението: NS3 варианти A156T в генотип 1a и R155Q и D168H в генотип 1b; NS5A варианти Y93C/H в генотип 1a и L31F/V или Y93H в комбинация с L28M, L31F/V или P58S в генотип 1b; NS5B варианти Y448H в генотип 1a и M414T и Y448H в генотип 1b.

#### Персистиране на субституциите, свързани с резистентност

Персистирането на аминокиселинните субституции, свързани с резистентност към паритапревир, омбитасвир и дазабувир в NS3, NS5A и NS5B съответно, е оценено при участници, инфектирани с генотип 1a в клинични изпитвания фаза 2b. V36A/M, R155K или D168V варианти, възникващи по време на лечението с паритапревир в NS3, са наблюдавани при 47 участници. M28T, M28V или Q30R варианти, възникващи по време на лечението с омбитасвир в NS5A, са наблюдавани при 32 участници. M414T, G554S, S556G, G558R или D559G/N варианти, възникващи по време на лечението с дазабувир в NS5B, са наблюдавани при 34 участници.

Варианти V36A/M и R155K в NS3 и варианти M414T и S556G в NS5B остават измерими на Седмица 48 след лечението, докато вариант D168V в NS3 и всички други варианти в NS5B не са наблюдавани на Седмица 48 след лечението. Всички варианти, възникващи по време на лечението в NS5A, остават измерими на Седмица 48 след лечението. Поради високата честота на SVR в

генотип 1b, тенденциите на персистиране на вариантите, възникващи по време на лечението в този генотип, не могат да се установят.

Неоткриването на вирус, съдържащ субституция, свързана с резистентност, не означава, че резистентният вирус вече не присъства в клинично значими нива. Дългосрочният клиничен ефект на възникването или персистирането на вируси, съдържащи субституции, свързани с резистентност към Viekiraх и дазабувир, е неизвестен за бъдещото лечение.

#### Кръстосана резистентност

Очаква се кръстосана резистентност при класовете инхибитори на NS5A, NS3/4A протеазните инхибитори и нуклеозидните NS5B инхибитори. Въздействието на предшестващия опит с лечение с омбитасвир, паритапревир или дазабувир върху ефикасността на други NS5A инхибитори, NS3/4A протеазни инхибитори или NS5B инхибитори не е изследвано.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Клинични проучвания при участници с инфекция с хепатит С с генотип 1*

Ефикасността и безопасността на Viekiraх в комбинация с дазабувир със и без рибавирин е оценена в осем клинични изпитвания фаза 3, включително две клинични изпитвания изключително при участници с цироза (Child-Pugh A), при над 2 360 участници с инфекция с хроничен хепатит С с генотип 1, както е обобщено в таблица 6.

**Таблица 6. Глобални многоцентрови клинични проучвания фаза 3, проведени с Viekirax и дазабувир със или без рибавирин (RBV).**

Клинично изпитване	Брой на лекуваните участници	HCV генотип (GT)	Обобщение на дизайна на клиничното проучване
<b>Нелекувани досега участници, без цироза</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Рамо А: Viekirax и дазабувир + RBV Рамо В: Плацебо
PEARL III	419	GT1b	Рамо А: Viekirax и дазабувир + RBV Рамо В: Viekirax и дазабувир
PEARL IV	305	GT1a	Рамо А: Viekirax и дазабувир + RBV Рамо В: Viekirax и дазабувир
GARNET (открито)	166	GT1b	Viekirax и дазабувир (8 седмици)
<b>Лекувани с пегинтерферон + рибавирин, без цироза</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Рамо А: Viekirax и дазабувир + RBV Рамо В: Плацебо
PEARL II (открито)	179	GT1b	Рамо А: Viekirax и дазабувир + RBV Рамо В: Viekirax и дазабувир
<b>Нелекувани досега участници и лекувани с пегинтерферон + рибавирин, с компенсирана цироза</b>			
TURQUOISE II (открито)	380	GT1	Рамо А: Viekirax и дазабувир + RBV (12 седмици) Рамо В: Viekirax и дазабувир + RBV (24 седмици)
TURQUOISE III (открито)	60	GT1b	Viekirax и дазабувир (12 седмици)

Във всичките осем изпитвания дозата на Viekirax е 25 mg/150 mg/100 mg веднъж дневно, а дозата дазабувир е 250 mg два пъти дневно. При участниците, получавали рибавирин, дозата на рибавирин е 1 000 mg на ден при участниците с тегло под 75 kg или 1 200 mg на ден при участниците с тегло повече от или равно на 75 kg.

Трайният вирусологичен отговор (sustained virologic response, SVR) е първичната крайна точка за определяне честотата на излекуване на HCV при клиничните проучвания фаза 3 и се определя като количествено неопределима или неизмерима HCV РНК, 12 седмици след края на лечението (SVR12). Продължителността на лечението във всяко клинично изпитване е фиксирана и не се ръководи от нивата на HCV РНК на участниците (алгоритъм, който не се ръководи от отговора). Стойностите на плазмената HCV РНК са измервани по време на клиничните изпитвания с помощта на COBAS TaqMan HCV тест (версия 2.0), използван с High Pure System (освен GARNET, при което се използва COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV тест, v2.0). Тестът с High Pure System има долна граница на количествено определение (lower limit of quantification, LLOQ) от 25 IU на ml, а тестът с AmpliPrep има LLOQ от 15 IU на ml.

*Клинични изпитвания при нелекувани досега възрастни*

*SAPPHIRE-I – участници с генотип 1, нелекувани досега, без цироза*

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано  
Лечение: Viekirax и дазабувир с рибавирин, на база тегло, за период от 12 седмици

Лекуваните участници (N=631) са на възраст с медиана 52 години (диапазон: 18 до 70); 54,5% са мъже; 5,4% са чернокожи; 15,2% са имали анамнеза за депресия или биполярно разстройство; 79,1% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 15,4% са имали портална фиброза (F2) и 8,7% са имали мостова фиброза (F3); 67,7% са имали инфекция с HCV генотип 1a; 32,3% са имали инфекция с HCV генотип 1b.

**Таблица 7. SVR12 при нелекувани досега участници, инфектирани с генотип 1, в SAPPHIRE-I**

Резултат от лечението	Viekirax и дазабувир с RBV за 12 седмици		
	n/N	%	95% CI
<b>Общ SVR12</b>	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV генотип 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV генотип 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
<b>Резултат при участници без SVR12</b>			
ВН по време на лечението <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Рецидив	7/463	1,5	
Друго <sup>b</sup>	9/473	1,9	

- a. Потвърден HCV  $\geq 25$  IU/ml след HCV РНК  $< 25$  IU/ml по време на лечение, потвърдено увеличение на HCV РНК от 1 log<sub>10</sub> IU/ml от най-ниските стойности или персистиране на HCV РНК  $\geq 25$  IU/ml при най-малко 6 седмици на лечение.
- b. Друго включва ранно спиране на лекарството, което не се дължи на вирусологичен неуспех, липсващи стойности на HCV РНК в прозореца SVR12.

Никой от участници с инфекция с HCV генотип 1b не е имал вирусологичен неуспех по време на лечение, а при един участник с инфекция с HCV генотип 1b е възникнал рецидив.

*PEARL-III – участници с генотип 1b, нелекувани досега, без цироза*

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, двойносляпо, контролирано по схема на лечение  
Лечение: Viekirax и дазабувир без рибавирин или с рибавирин, на база тегло, за период от 12 седмици

Лекуваните участници (N=419) са на възраст с медиана 50 години (диапазон: 19 до 70), 45,8% са мъже; 4,8% са чернокожи; 9,3% са имали анамнеза за депресия или биполярно разстройство; 73,3% са имали изходна HCV РНК от най-малко 800 000 IU/ml; 20,3% са имали портална фиброза (F2) и 10,0% са имали мостова фиброза (F3).

**Таблица 8. SVR12 при нелекувани досега участници, инфектирани с генотип 1b, в PEARL III**

Резултат от лечението	Viekirax и дазабувир за 12 седмици					
	C RBV			Без RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Общ SVR12</b>	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
<b>Резултат при участници без SVR12</b>						
ВН по време на лечението	1/210	0,5		0/209	0	
Рецидив	0/210	0		0/209	0	
Друго	0/210	0		2/209	1,0	

*PEARL-IV – участници с генотип 1a, нелекувани досега, без цироза*

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, двойносляпо, контролирано по схема на лечение  
 Лечение: Viekirax и дазабувир без рибавирин или с рибавирин, на база тегло, за период от 12 седмици

Лекуваните участници (N=305) са на възраст с медиана 54 години (диапазон: 19 до 70); 65,2% са мъже; 11,8% са чернокожи; 20,7% са имали анамнеза за депресия или биполярно разстройство; 86,6% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 18,4% са имали портална фиброза (F2) и 17,7% са имали мостова фиброза (F3).

**Таблица 9. SVR12 при нелекувани досега участници, инфектирани с генотип 1a, в PEARL IV**

Резултат от лечението	Viekirax и дазабувир за 12 седмици					
	C RBV			Без RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Общ SVR12</b>	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
<b>Резултат при участници без SVR12</b>						
ВН по време на лечението	1/100	1,0		6/205	2,9	
Рецидив	1/98	1,0		10/194	5,2	
Друго	1/100	1,0		4/205	2,0	

*GARNET – участници с генотип 1b, нелекувани досега, без цироза.*

Дизайн: открито, с едно рамо, глобално многоцентрово  
 Лечение: Viekirax и дазабувир за 8 седмици

Лекуваните участници (N=166) са на възраст с медиана 53 години (диапазон: 22 до 82); 56,6% са жени; 3,0% са азиатци; 0,6% са чернокожи; 7,2% са имали изходни нива на HCV РНК поне

6 000 000 IU на ml; 9% са имали напреднала фиброза (F3) и 98,2% са били инфектирани с HCV генотип 1b (един участник е имал инфекция с генотип 1a, 1d и 6).

**Таблица 10. SVR12 за инфектирани с генотип 1b нелекувани досега участници без цироза**

	<b>Viekirax и дазабувир за 8 седмици n/N (%)</b>
SVR <sub>12</sub>	160/163 (98,2)
95% CI <sup>a</sup>	96,1, 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) <sup>b</sup>
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) <sup>c</sup>

a. Изчислено чрез нормалното приближение на биномно разпределение

b. 1 пациент е прекратил участието си поради неспазване на лечението

c. Рецидив при 2/15 пациенти (потвърдена HCV РНК  $\geq$  15 IU/ml след лечението преди или по време на SVR12 прозореца при участници с HCV РНК < 15 IU/ml при последното наблюдение при поне 51-дневно лечение).

*Клинични изпитвания при възрастни вече лекувани с пегинтерферон+рибавирин*

*SAPPHIRE-II – участници с генотип 1, вече лекувани с pegIFN + RBV, без цироза*

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, двойносляпо, плацебо-контролирано

Лечение: Viekirax и дазабувир с рибавирин, на база тегло, за период от 12 седмици

Лекуваните участници (N=394) са на възраст с медиана 54 години (диапазон: 19 до 71); 49% са без отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; 21,8% са с частичен отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV, а 29,2% са участници с предходен рецидив към pegIFN/RBV; 57,6% са мъже; 8,1% са чернокожи; 20,6% са имали анамнеза за депресия или биполярно разстройство; 87,1% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU на ml; 17,8% са имали портална фиброза (F2) и 14,5% са имали мостова фиброза (F3); 58,4% са имали инфекция с HCV генотип 1a; 41,4% са имали инфекция с HCV генотип 1b.



**Таблица 11. SVR12 при участници, лекувани с пегинтерферон + рибавирин, инфектирани с генотип 1, в SAPPiRE-II**

Резултат от лечението	Viekirax и дазабувир с RBV за 12 седмици		
	n/N	%	95% CI
<b>Общ SVR12</b>	286/297	96,3	94,1, 98,4
<b>HCV генотип 1a</b>	166/173	96,0	93,0, 98,9
Участник без отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Участник с частичен отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Участник с рецидив при предишно лечение с pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
<b>HCV генотип 1b</b>	119/123	96,7	93,6, 99,9
Участник без отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Участник с частичен отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Участник с рецидив при предишно лечение с pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
<b>Резултат при участници без SVR12</b>			
ВН по време на лечението	0/297	0	
Рецидив	7/293	2,4	
Друго	4/297	1,3	

Никой от участниците с инфекция с HCV генотип 1b не е получил вирусологичен неуспех по време на лечение, а 2 участника с инфекция с HCV генотип 1b са получили рецидив.

PEARL-II – участници с генотип 1b, вече лекувани с pegIFN + RBV, без цирроза

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, открито  
 Лечение: Viekirax и дазабувир без рибавирин или с рибавирин, на база тегло, за период от 12 седмици

Лекуваните участници (N=179) са на възраст с медиана 57 години (диапазан: 26 до 70); 35,2% са без отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; 28,5% са с частичен отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV, а 36,3% са участници с рецидив при предходно лечение с pegIFN/RBV; 54,2% са мъже; 3,9% са чернокожи; 12,8% са имали анамнеза за депресия или биполярно разстройство; 87,7% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 17,9% са имали портална фиброза (F2) и 14,0% са имали мостова фиброза (F3).

**Таблица 12. SVR12 при участници, лекувани с пегинтерферон + рибавирин, инфектирани с генотип 1b, в PEARL II**

Резултат от лечението	Viekirax и дазабувир за 12 седмици					
	С RBV			Без RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Общ SVR12</b>	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Участник без отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Участник с частичен отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Участник с рецидив при предишно лечение с pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
<b>Резултат при участници без SVR12</b>						
ВН по време на лечението	0/88	0		0/91	0	
Рецидив	0/88	0		0/91	0	
Друго	2/88	2,3		0/91	0	

*Клинично изпитване при участници с компенсирана цирроза*

*TURQUOISE-II – участници, нелекувани досега или вече лекувани с pegIFN + RBV, с компенсирана цирроза.*

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, открито

Лечение: Viekirax и дазабувир с рибавирин, на база тегло, за период от 12 до 24 седмици

Лекуваните участници (N=380) са на възраст с медиана 58 години (диапазон: 21 до 71); 42,1% са нелекувани досега, 36,1% са без отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; 8,2% са с частичен отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV, 13,7% са участници с рецидив при предходно лечение с pegIFN/RBV; 70,3% са мъже; 3,2% са чернокожи; 14,7% са имали брой на тромбоцитите под  $90 \times 10^9/l$ ; 49,7% са имали албумин под 40 g/l; 86,1% са имали изходни нива на HCV РНК най-малко 800 000 IU/ml; 24,7% са имали анамнеза за депресия или биполярно разстройство; 68,7% са имали инфекция с HCV генотип 1a, 31,3% са имали инфекция с HCV генотип 1b.

**Таблица 13. SVR12 при участници с компенсирана цирроза, инфектирани с генотип 1, които не са лекувани досега или са лекувани преди това с pegIFN/RBV**

Резултат от лечението	Viekirax и дазабувир с RBV					
	12 седмици			24 седмици		
	n/N	%	CI <sup>a</sup>	n/N	%	CI <sup>a</sup>
<b>Общ SVR12</b>	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
<b>HCV генотип 1a</b>	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Нелекувани досега	59/64	92,2		53/56	94,6	
Участници без отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	

Участници с частичен отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100
Участници с рецидив при предишно лечение с pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100
<b>HCV генотип 1b</b>	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100
Нелекувани досега	22/22	100		18/18	100
Участници без отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100
Участници с частичен отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100
Участници с рецидив при предишно лечение с pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100
<b>Резултат при участници без SVR12</b>					
ВН по време на лечение	1/208	0,5		3/172	1,7
Рецидив	12/203	5,9		1/164	0,6
Друго	4/208	1,9		2/172	1,21

- а. 97,5% доверителни интервали са прилагани при първичните крайни точки за ефикасност (обща честота на SVR12); 95% доверителни интервали са прилагани при допълнителните крайни точки за ефикасност (честота на SVR12 при участници, инфектирани с HCV генотип 1a и 1b).

Рецидивите при GT1a участници с цирроза по базови лабораторни стойности са показани в таблица 14.

**Таблица 14. TURQUOISE-II: Честота на рецидив според изходните лабораторни стойности след 12 и 24 седмично лечение на участници с генотип 1a инфекция и компенсирана цирроза**

	<b>Viekirax и дазабувир с RBV 12-седмици</b>	<b>Viekirax и дазабувир с RBV 24-седмици</b>
Брой отговорили пациенти в края на лечението	135	113
AFP* < 20 ng/ml, тромбоцити $\geq 90 \times 10^9/l$ , И албумин $\geq 35$ g/l преди лечението		
Да (за всички три параметъра, изброени по-горе)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Не (за всеки параметър, изброен по-горе)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= серумен алфа фетопротейн		

При участници с всички три благоприятни базови лабораторни стойности (AFP <20 ng/ml, тромбоцити  $\geq 90 \times 10^9/l$ , и албумин  $\geq 35$  g/l), рецидивите са сходни при участниците, лекувани 12 или 24 седмици.

TURQUOISE-III: нелекувани досега или вече лекувани с pegIFN + RBV, с компенсирани цироза

Дизайн: глобално многоцентрово, открито  
Лечение: ViekiraX и дазабувир без рибавирин, за период от 12 седмици

60 пациенти са рандомизирани и лекувани и 60/60 (100%) са постигнали SVR12. Основните характеристики са показани по-долу.

**Таблица 15. Основни демографски характеристики в TURQUOISE-III**

Характеристики	N = 60
Медиана на възрастта, (диапазон) години	60.5 (26-78)
Мъжки пол, n (%)	37 (61)
Преди лечение за HCV:	
Нелекувани досега, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Изходно ниво на албумин, медиана g/l	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Изходно ниво на броя на тромбоцитите, медиана (× 10 <sup>9</sup> /l)	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Сборен анализ на клиничните изпитвания

*Продължителност на отговора*

Общо 660 участници в клинични изпитвания фаза 2 и 3 са имали резултати за HCV РНК в двете времеви точки SVR12 и SVR24. При тези участници предвижданата положителната стойност на SVR12 за SVR24 е 99,8%.

*Сборен анализ на ефикасността*

В клиничните изпитвания фаза 3, 1 075 участници (включително 181 с компенсирани цироза) с инфекция с HCV генотип 1 са получили препоръчителната схема на лечение (вж. точка 4.2). В таблица 16 е показана честотата на SVR при тези участници.

При участниците, които са получавали препоръчителната схема на лечение, 97% са постигнали общ SVR (сред които 181 участници с компенсирани цироза, достигнали 97% SVR), докато 0,5% с предшестващо лечение са показали вирусологичен пробив, а 1,2% са получили рецидив след лечението.

**Таблица 16. Честота на SVR12 за препоръчителните схеми на лечение по популация пациенти**

Продължителност на лечението	HCV Генотип 1b Viekirax и дазабувир		HCV Генотип 1a Viekirax и дазабувир с RBV	
	Без цироза	С компенсирана цироза	Без цироза	С компенсирана цироза
	12 седмици	12 седмици	12 седмици	24 седмици
Нелекувани досега	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Вече лекувани с pegIFN + RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)*
Предишен рецидив	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Предишен частичен отговор	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Липса на предишен отговор	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Друго неуспешно лечение с pegIFN/RBV	0	100% (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>ОБЩА</b>	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+Друго неуспешно лечение с pegIFN/RBV включва недостатъчно документирана липса на отговор, рецидив/пробив или друго неуспешно лечение с pegIFN.

Viekirax без рибавирин и без дазабувир също са изследвани при инфектирани участници с генотип 1b, във фаза 2 изпитвания M13-393 (PEARL-I) and M12-536. PEARL I е проведено в САЩ и Европа, а M12-536 в Япония. Вече лекуваните участници в проучването са основно без отговор към pegIFN/RBV. Дозите омбитасвир, паритапревир и ритонавир са съответно 25 mg, 150 mg, 100 mg веднъж дневно в PEARL-I, докато дозата паритапревир е 100 mg или 150 mg в изпитването M12-536. Продължителността на лечението е 12 седмици за нелекуваните досега това участници, 12-24 седмици за участниците с опит с лечение и 24 седмици за участниците с цироза. Общо 107 от 113 участници без цироза и 147 от 155 участници с цироза достигат SVR12 след 12-24 седмици лечение.

Viekirax с рибавирин и без дазабувир е оценено за 12 седмици при участници с генотип 1, нелекувани и лекувани без цироза, във фаза 2 клинично изпитване M11-652 (AVIATOR). Дозите на паритапревир са били 100 mg и 200 mg, и омбитасвир 25 mg. Рибавирин е дозиран според теглото (1000 mg – 1200 mg на ден). Като цяло, 72 от 79 участници, нелекувани досега (45 от 52 GT1a и 27 от 27 GT1b) и 40 от 45 участници, вече лекувани (21 от 26 GT1a и 19 от 19 GT1b) достигат SVR12 след 12 седмично лечение.

*Ефект на коригирането на дозата на рибавирин върху вероятността от SVR*

В клиничните изпитвания фаза 3, 91,5% от участниците не са имали нужда от корекции на дозата на рибавирин по време на терапията. При 8,5% от участниците при които дозата на рибавирин е

коригирана по време на терапията, честотата на SVR (98,5%) е сравнима с участниците, които са поддържали началната доза на рибавирин през цялото лечение.

*TURQUOISE-I: нелекувани досега или вече лекувани с pegIFN + RBV с HCV GT1 или GT4/HIV-1 коинфекция, без цироза или с компенсирана цироза*

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, открито  
 Лечение: Viekirax със или без дазабувир, прилаган едновременно със или без рибавирин, на база тегло, за период от 12 до 24 седмици

Вижте точка 4.2 за дозовите препоръки при HCV/HIV-1 коинфектирани пациенти. Участниците с инфекция на HCV GT1- или 4 и с коинфекция на HIV-1 са на стабилна схема за антиретровирусна терапия на HIV-1 (ART), която включва терапия с атазанавир усилен с ритонавир, ралтегравир, долутегравир (само част 2) или дарунавир (само част 1b и част 2 GT4) едновременно с основна схема от тенофовир плюс емтрицитабин или ламивудин.

Част 1 от проучването е пилотна кохорта от фаза 2, състояща се от 2 части: част 1a (63 участници) и част 1b (22 участници). Част 2 е кохорта от фаза 3, обхващаща 233 участници.

В част 1a всички участници приемат Viekirax и дазабувир с рибавирин за 12 или 24 седмици. Лекуваните участници (N = 63) са на възраст с медиана 51 години (диапазон: 31 до 69); 24% са чернокожи; 19% са с компенсирана цироза; 67% не са лекувани досега за HCV; 33% имат неуспех при лечение с IFN/RBV; 89% са с инфекция с генотип 1a HCV.

В част 1b всички участници приемат Viekirax и дазабувир с рибавирин за 12 седмици. Лекуваните участници (N = 22) са на възраст с медиана 54 години (диапазон: 34 до 68); 41% са чернокожи; 14% имат компенсирана цироза; 86% не са лекувани преди това срещу HCV; 14% имат неуспешно предишно лечение с pegIFN/RBV; 68% имат инфекция с HCV генотип 1a.

В част 2 участниците с HCV GT1 приемат Viekirax и дазабувир със или без рибавирин за 12 или 24 седмици. Участниците с HCV GT4 приемат Viekirax с рибавирин за 12 или 24 седмици. Лекуваните участници (N = 233) имат медиана на възрастта 49 години (диапазон: 26 до 69); 10% са чернокожи; 12% имат компенсирана цироза; 66% не са лекувани преди това; 32% имат неуспешно предишно лечение с pegIFN/RBV; 2% имат неуспешно предишно лечение със софосбувир.

Таблица 17 показва анализ на първичната ефикасност на SVR12, извършен при участници с коинфекция HCV GT1/HIV-1, приемали препоръчителната схема в част 2 от проучването TURQUOISE-I.

**Таблица 17. Първична оценка на SVR12 за част 2 при участници с коинфекция на HCV GT1/HIV-1 в TURQUOISE-I**

Крайна точка	Viekirax и дазабувир със/без рибавирин за 12 или 24 седмици N = 200 <sup>a</sup>
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97,0) [93,6, 98,6]
Резултат при лица, непостигнали SVR12	
Вирусологичен неуспех по време на лечение	1
Рецидив след лечението	1
Други <sup>b</sup>	4

- <sup>a</sup> Включва всички участници с HCV GT1 в част 2 с изключение на тези в рамо G, които не са приемали препоръчителната схема.
- <sup>b</sup> Включва участници, които са прекъснали лечението поради нежелано събитие, загубени за проследяване или са се оттеглили, както и участниците с повторна инфекция.

Анализите на ефикасността, проведени върху други части от проучването, показват подобни високи честоти на SVR12. В част 1a SVR12 се постига от 29/31 (93,5%) участници в 12-седмичното рамо (95% CI: 79,3% – 98,2%) и от 29/32 (90,6%) участници в 24-седмичното рамо (95% CI: 75,8% – 96,8%). Има 1 рецидив в 12-седмичното рамо и 1 вирусологичен неуспех по време на лечение в 24-седмичното рамо. В част 1b SVR12 се постига от 22/22 (100%) участници (95% CI: 85,1%, 100%). В част 2 SVR12 се постига от 27/28 (96,4%) участници с коинфекция с HCV GT4/HIV-1 (95% CI: 82,3%, 99,4%) и няма случаи на вирусологичен неуспех.

Честотата на SVR12 при участници, коинфектирани с HCV/HIV-1, съответства на честотата на SVR12 в клиничните изпитванията фаза 3 при участници инфектирани само с HCV.

*CORAL-1: нелекувани досега или вече лекувани с pegIFN + RBV, най-малко 3 месеца след чернодробна трансплантация или 12 месеца след бъбречна трансплантация*

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, открито  
Лечение: Viekirax и дазабувир за 12 или 24 седмици със или без рибавирин (избрана от изследователя доза) за инфекция с GT1 и GT4

Участниците с чернодробна трансплантация, без цироза и инфекция с GT1, приемат Viekirax и дазабувир за 12–24 седмици, със и без RBV. Участниците с чернодробна трансплантация и с цироза приемат Viekirax и дазабувир с RBV (GT1a за 24 седмици [n=4], GT1b за 12 седмици [n=2]). Участниците с бъбречна трансплантация и без цироза приемат доза в продължение на 12 седмици (със RBV за GT1a [n=9], без RBV за GT1b [n=3]). Участниците с чернодробна трансплантация и инфекция с GT4 приемат Viekirax със RBV (12 седмици за тези без цироза [n=2] и 24 седмици за тези с цироза [n=1]). Дозата рибавирин се определя на индивидуален принцип от изследователя, като повечето участници приемат 600 до 800 mg начална доза и също така повечето участници приемат 600 до 800 mg дневно в края на лечението.

Лекувани са общо 129 участници – 84 с GT1a, 41 с GT1b, 1 с друг GT1, 3 с инфекция на GT4. Общо 61% имат фиброза в стадий F0 – F1, 26% F2, 9% F3 и 4% F4. 61% са преминали предишно лечение на HCV преди трансплантацията. За имunosупресор повечето участници приемат такролимус (81%), а останалите – циклоспорин.

От всички участници с GT1, преминали чернодробна трансплантация, 111/114 (97,4%) постигат SVR12; 2 получават рецидив след лечението, а 1 постига пробив по време на лечението. От участниците с GT1, преминали бъбречна трансплантация, 9/12 (75%) постигат SVR12; обаче без случаи на вирусологичен неуспех. Всичките 3 (100%) участници с инфекция с GT 4, преминали чернодробна трансплантация, постигат SVR12.

*Клинично изпитване при пациенти, получавали опиоид-заместителна терапия*

В открито многоцентрово, проучване фаза 2 с едно рамо, 38 участници (нелекувани или лекувани с pegIFN/RBV, без цироза) с генотип 1 инфекция, които са били на стабилни дози метадон (N=19) или бупренорфин със или без налоксон (N=19), са получили в продължение на 12 седмици Viekirax

и дазабувир с рибавирин. Лекуваните участници са на възраст с медиана 51 години (диапазон: 26 до 64); 65,8% са били мъже и 5,3% -чернокожи. Мнозинството (86,8%) са имали изходни нива на HCV RNA 800 000 IU/ml и повечето (84,2%) са били с генотип 1a инфекция; 15,8% са били с портална фиброза (F2) и 5,3% са били с мостова фиброза (F3); и 94,7% не са получавали преди това лечение за HCV.

Общо, 37 (97,4%) от 38 участници са достигнали SVR12. Никой участник не е претърпял вирусологичен неуспех или рецидив.

RUBY-I; нелекувани или лекувани с pegIFN + RBV със или без цироза, които имат тежко бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест на диализа (ESRD)

Дизайн: многоцентрово, открито  
Лечение: Viekirax и дазабувир със или без RBV за 12 или 24 седмици

Тежко бъбречно увреждане или ESRD на диализа включва хронично бъбречно заболяване (CKD) стадий 4, дефинирано като eGFR <30-15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или CKD стадий 5, дефинирано като <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> или изискващо хемодиализа. Медианата на възрастта на лекуваните пациенти (N = 68) е 58 години (диапазон: 32-77 години); 83,8% са мъже; 58,8% са чернокожи; 73,5% от пациентите са инфектирани с HCV GT1a; 75,0 % имат CKD стадий 5 и 69,1% са на хемодиализа.

Шестдесет и четири от 68 (94,1%) пациенти постигат SVR12. Един пациент получава рецидив на седмица 4 след лечението, 2-ма пациенти преждевременно прекратяват приема на изследваното лекарство и при 1 пациент липсват SVR12 данни.

Вижте също точка 4.8 за информация относно безопасността за RUBY-I.

В друго открито фаза 3b проучване, оценяващо 12 седмици Viekirax със или без дазабувир и без RBV при нелекувани GT1a и GT4 пациенти без цироза с CKD стадий 4 или 5, честотата на SVR12 е 94,4% (17/18), без пациенти с вирусологичен неуспех или рецидив по време на лечението.

*Клинични изпитвания при участници с хроничен хепатит C с генотип 4*

PEARL- I– нелекувани досега участници с генотип 4 или вече лекувани с pegIFN + RBV, без цироза

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, открито  
Лечение: при нелекувани досега: Viekirax без рибавирин или с рибавирин, на база тегло, за период от 12 седмици  
при вече лекувани с pegINF + RBV: Viekirax с рибавирин, на база тегло, за период от 12 седмици

Участниците (N=135) са на възраст с медиана 51 години (диапазон: 19 до 70); 63,7% са нелекувани, 17,0% са без отговор към pegIFN/RBV, 6.7% са с частичен отговор към pegIFN/RBV, 12.6% са с рецидив към pegIFN/RBV; 65.2% мъже; 8,9% са чернокожи, 69,6% са имали изходни нива на HCV РНК най-малко 800 000 IU/ml; 6,7% са имали мостова фиброза (F3).



**Таблица 18. SVR12 при участници с генотип 4, нелекувани досега или лекувани преди с pegIFN/RBV в PEARL I.**

Резултат от лечението	Омбитасвир + паритапревир + ритонавир* за 12 седмици					
	Нелекувани С RBV		Нелекувани Без RBV		Лекувани с pegIFN + RBV С RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>Общ SVR12</b>	42/42	100%	40/44	90.9%	49/49	100%
<b>Резултат при участници без SVR12</b>						
ВН по време на лечението	0/42	0	1/44	2.3%	0/49	0
Рецидив	0/42	0	2/44	4.5%	0/49	0
Друго	0/42	0	1/44	2.3%	0/49	0

\* Омбитасвир таблетки, паритапревир таблетки и ритонавир капсули, приложени отделно.

*AGATE-1 – нелекувани досега или вече лекувани с pegIFN + RBV пациенти с компенсирана цирроза*

Дизайн: рандомизирано, глобално многоцентрово, открито  
Лечение: Viekirax с рибавирин, на база тегло, за период от 12 до 16 седмици

Участниците са на възраст с медиана 56 години (диапазон: 32 до 81); 50% са нелекувани досега, 28% са без отговор към лечение с pegIFN/RBV; 10% са с частичен отговор след предходно лечение с pegIFN/RBV, 13% са с рецидив след предходно лечение с pegIFN/RBV; 70% са мъже; 17% са чернокожи, 73% са имали изходни нива на HCV РНК най-малко 800 000 IU/ml; 17% са имали брой на тромбоцитите под  $90 \times 10^9/l$ ; и 4% са имали албумин под 3,5 mg/dl.

**Таблица 19. SVR12 при участници, инфектирани с HCV генотип 4, с компенсирана цирроза**

	Омбитасвир + паритапревир + ритонавир с RBV	
	12 седмици	16 седмици
<b>SVR12 % (n/N)</b>	97% (57/59)	98% (60/61)
<b>Резултат при участници без SVR12</b>		
ВН по време на лечението	2 (1/59)	0 (0/61)
Рецидив след лечението	0 (0/57)	0 (0/59)
Друго	2 (1/59)	2 (1/61)

*Педиатрична популация:*

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Viekirax в една или повече подгрупи на педиатричните популации за лечение на хроничен хепатит С (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на комбинацията на Viekirax с дазабувир са установени при здрави възрастни участници и при участници с хроничен хепатит С. Таблица 20 показва средната  $C_{max}$  и

AUC на Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg веднъж дневно с дазабувир 250 mg два пъти дневно след многократни дози с храна при здрави доброволци.

**Таблица 20. Средна геометрична  $C_{max}$ , AUC при многократни дози на Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg веднъж дневно с дазабувир 250 mg два пъти дневно с храна при здрави доброволци**

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

### Абсорбция

Омбитасвир, паритапревир и ритонавир се абсорбират след перорално приложение със средно  $T_{max}$  от приблизително 4 до 5 часа. Докато експозицията на омбитасвир се повишава пропорционално на дозата, експозицията на паритапревир и ритонавир се повишава повече от пропорционално на дозата. Кумулирането е минимално за омбитасвир и приблизително 1,5 до 2 пъти за ритонавир и паритапревир. Фармакокинетично стационарно състояние за комбинацията се достига след приблизително 12 дни на приложение.

Абсолютната бионаличност на омбитасвир и паритапревир е приблизително 50%, когато са приложени с храна като Viekirax.

### *Ефекти на паритапревир/ритонавир върху омбитасвир и дазабувир*

В присъствието на паритапревир/ритонавир, експозициите на дазабувир намаляват с приблизително 50% до 60%, докато експозициите на омбитасвир се повишават с 31-47%.

### *Ефект на омбитасвир върху паритапревир/ритонавир и дазабувир*

В присъствието на омбитасвир, експозициите на паритапревир се повлияват минимално (5% до 27% промяна), докато експозициите на дазабувир се увеличават с приблизително 30%.

### *Ефект на дазабувир върху паритапревир/ритонавир и омбитасвир*

В присъствието на дазабувир, експозициите на паритапревир се повишават с 50% до 65%, докато при експозицията на омбитасвир няма промяна.

### *Ефекти на храната*

Омбитасвир, паритапревир и ритонавир трябва да се прилагат с храна. Всички клинични изпитвания с омбитасвир, паритапревир и ритонавир са провеждани при приложение с храна.

Храната повишава експозицията (AUC) на омбитасвир, паритапревир и ритонавир, съответно с до 82%, 211% и 49% в сравнение със състоянието на гладно. Увеличението на експозицията е подобно, независимо от вида на храната (напр. с високо в сравнение с умерено количество

мазнини) или съдържанието на калории (приблизително 600 kcal спрямо приблизително 1 000 kcal). За да се увеличи максимално абсорбцията, Viekirax трябва да се приема с храна, независимо от съдържанието на мазнини или калории.

### Разпределение

Омбитасвир, паритапревир и ритонавир са свързани с плазмените протеини в голяма степен. Свързването с плазмените протеини не се променя значимо при участници с бъбречно или чернодробно увреждане. Съотношението на кръвната към плазмената концентрация при хора варира от 0,6 до 0,8, което показва, че омбитасвир и паритапревир се разпределят преференциално в плазменния компартимент на цяла кръв. Омбитасвир се свързва с човешките плазмени протеини приблизително 99,9%. Паритапревир се свързва с човешките плазмени протеини приблизително в 97-98,6%. Ритонавир се свързва с човешките плазмени протеини повече от 99% .

Данните *in vitro* показват, че паритапревир е субстрат на транспортерите на чернодробното захващане при хора, OATP1B1 и OATP1B3.

### Биотрансформация

#### *Омбитасвир*

Омбитасвир се метаболизира посредством amidна хидролиза, последвана от оксидативен метаболизъм. След единична доза от 25 mg <sup>14</sup>C-омбитасвир, приложен самостоятелно, непромененото изходно лекарство представлява 8,9% от общата радиоактивност в плазмата при хора; в човешката плазма са идентифицирани общо 13 метаболита. Не се очаква тези метаболити да имат антивирусна активност или фармакологична активност извън техните таргети.

#### *Паритапревир*

Паритапревир се метаболизира предимно чрез CYP3A4 и в по-малка степен чрез CYP3A5. След приложение на единична перорална доза от 200 mg/100 mg <sup>14</sup>C паритапревир/ритонавир на хора, изходното лекарство е основният циркулиращ компонент, на който се пада приблизително 90% от плазмената радиоактивност. Най-малко 5 второстепенни метаболита на паритапревир са идентифицирани в кръвообращението, на които се пада приблизително 10% от плазмената радиоактивност. Не се очаква тези метаболити да имат антивирусна активност.

#### *Ритонавир*

Ритонавир се метаболизира предимно посредством CYP3A и в по-малка степен чрез CYP2D6. Почти цялата плазмена радиоактивност след единична доза от 600 mg <sup>14</sup>C-ритонавир перорален разтвор при хора се пада на непроменения ритонавир.

### Елиминиране

#### *Омбитасвир*

След приложение на доза омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир средният плазмен полуживот на омбитасвир е приблизително 21 до 25 часа. След приложение на 25 mg единична доза <sup>14</sup>C-омбитасвир, приблизително 90% от радиоактивността е установена във фекалиите и 2% в урината. Непромененото изходно лекарство съставлява 88% от общата

радиоактивност, установена във фекалиите, което показва, че билиарната екскреция е главният път елиминиране на омбитасвир.

### *Паритапревир*

След приложение на омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир, средният плазмен полуживот на паритапревир е приблизително 5,5 часа. След доза от 200 mg <sup>14</sup>C -паритапревир със 100 mg ритонавир приблизително 88% от радиоактивността се открива във фекалиите с ограничена радиоактивност (8,8%) в урината. Елиминирането на паритапревир се дължи на метаболизъм и билиарна екскреция на лекарството.

### *Ритонавир*

След приложение на омбитасвир/паритапревир/ритонавир, средният плазмен полуживот на ритонавир е приблизително 4 часа. След доза от 600 mg <sup>14</sup>C -ритонавир перорален разтвор, 86,4% от радиоактивността се открива във фекалиите и 11,3% от дозата се екскретира в урината.

### Данни за *in vitro* взаимодействия

Омбитасвир и паритапревир не инхибират транспортерите на органични аниони (OAT1) *in vivo* и не се очаква да инхибират транспортерите на органични катиони (OCT1 и OCT2), транспортерите на органични аниони (OAT3) или протеините за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE1 и MATE2K) при клинично значими концентрации. Ритонавир не инхибира OAT1 и не се очаква да инхибира OCT2, OAT3, MATE1 and MATE2K в клинично значими концентрации.

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания фаза 3, увеличението или намалението от 10 години на възраст от 54 години (медиана на възрастта в проучвания фаза 3) би довело до промяна приблизително 10% в експозицията на омбитасвир, и промяна  $\leq 20\%$  в експозицията на паритапревир. Няма фармакокинетична информация при пациенти  $>75$  години.

#### *Пол или телесно тегло*

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания фаза 3, жените биха имали около 55% по-висока, 100% по-висока и 15% по-висока експозиция на омбитасвир, паритапревир и ритонавир в сравнение с мъжете. Въпреки това не се препоръчва коригиране на дозата в зависимост от пола. Промяната от 10 kg в телесното тегло от 76 kg (медиана на теглото в проучванията фаза 3), би довела до промяна  $<10\%$  в експозицията на омбитасвир, и не би имало промяна в експозицията на паритапревир. Телесното тегло не е значим прогностичен маркер за експозицията на ритонавир.

#### *Раса или етническа принадлежност*

На базата на популационния фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания фаза 3, участниците от азиатски произход имат от 18% до 21% по-висока експозиция на омбитасвир и 37%

до 39% по-висока експозиция на паритапревир от участниците от неазиатски произход. Експозициите на ритонавир са сравними между участниците с азиатски и неазиатски произход.

### *Бъбречно увреждане*

Промените в експозицията на омбитасвир, паритапревир, и ритонавир при участници с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, не се считат за клинично значими. Ограничените данни при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест не показват клинично значими промени в експозицията и при тази група пациенти. Не се изисква коригиране на дозата на Viekirax със или без дазабувир, при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест на диализа (вж. точка 4.2).

Фармакокинетиката на комбинацията на омбитасвир 25 mg, паритапревир 150 mg и ритонавир 100 mg със или без дазабувир 400 mg е изследвана при участници с лека (CrCl: 60 до 89 ml/min), умерена (CrCl: 30 до 59 ml/min) и тежка степен (CrCl: 15 до 29 ml/min) на бъбречно увреждане.

### *След приложение на Viekirax и дазабувир*

Експозицията на омбитасвир е сравнима при участници с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. Стойностите на  $C_{max}$  за паритапревир са сравними, но AUC стойностите са съответно 19%, 33% и 45% по-високи при леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Плазмената концентрация на ритонавир се увеличава при намалена бъбречна функция: стойностите на  $C_{max}$  и AUC са съответно 26% до 42% по-високи, 48% до 80% по-високи и 66% до 114% по-високи при участници с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане.

### *След приложение на Viekirax*

След приложение на Viekirax, промените в експозицията на омбитасвир, паритапревир и ритонавир при участници с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане са подобни на наблюдаваните след приложение на Viekirax с дазабувир и не се считат клинично значими.

### *Чернодробно увреждане*

#### *След приложение на Viekirax и дазабувир*

Фармакокинетиката на комбинацията на омбитасвир 25 mg, паритапревир 200 mg и ритонавир 100 mg с дазабувир 400 mg е изследвана при участници, които не са инфектирани с HCV и са с лека (Child-Pugh A), умерена (Child-Pugh B) и тежка степен (Child-Pugh C) на чернодробно увреждане.

При участниците с лека степен на чернодробно увреждане, средните стойности на  $C_{max}$  и AUC на паритапревир, ритонавир и омбитасвир са намалени с 29% до 48%, 34% до 38% и до 8% съответно, в сравнение с участници с нормална чернодробна функция.

При участниците с умерена степен на чернодробно увреждане, средните стойности на  $C_{max}$  и AUC на омбитасвир и ритонавир са намалени съответно с 29% до 30% и 30 до 33%, а средните стойности на  $C_{max}$  и AUC на паритапревир са повишени с 26% до 62%, в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

При участниците с тежка степен на чернодробно увреждане, средните стойности на  $C_{max}$  и AUC на паритапревир са повишени с 3,2 до 9,5 пъти; средните стойности на  $C_{max}$  на ритонавир са с 35% по-ниски, а стойностите на AUC са с 13% по-високи; средните стойности на  $C_{max}$  и AUC на омбитасвир са намалени съответно с 68% и 54%, в сравнение с участниците с нормална чернодробно функция. Поради това, Viekirax не трябва да се използва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

При инфектирани с HCV участници, в сравнение с тези без цироза, AUC на паритапревир се повишава 2,2 до 2,4 пъти при участници с компенсирана цироза (Child-Pugh A) и 3 до 4 пъти при пациенти с цироза Child-Pugh B.

#### След приложение на Viekirax

Фармакокинетиката на комбинацията на омбитасвир 25 mg, паритапревир 200 mg и ритонавир 100 mg не е изследвана при участници с лека (Child-Pugh A), умерена (Child-Pugh B) и тежка степен (Child-Pugh C) на чернодробно увреждане. Резултатите от фармакокинетичната оценка на комбинацията от омбитасвир 25 mg, паритапревир 200 mg и ритонавир 100 mg с дазабувир 400 mg може да се екстраполират при комбинацията от омбитасвир 25 mg, паритапревир 200 mg и ритонавир 100 mg.

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на Viekirax при педиатрични пациенти не е установена (вж. точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### *Омбитасвир*

Омбитасвир и основните му неактивни метаболити (M29, M36) при човека не са генотоксични в серия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност и хромозомна аберация, в лимфоцити от човешка периферна кръв, и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Омбитасвир не е канцерогенен в 6-месечно проучване при трансгенни мишки, до най-високата изпитвана доза (150 mg/kg/ден), която води до експозиции (AUC) на омбитасвир, приблизително 26 пъти по-висока от тази при хората, при препоръчителната клинична доза от 25 mg.

Също така, при 2-годишно проучване при плъхове, омбитасвир не е бил канцерогенен до най-високата изпитвана доза (30 mg/kg/ден), довела до експозиция на омбитасвир приблизително 16 пъти по-висока в сравнение с тази при хора при 25 mg.

Омбитасвир е довел до малформации при зайци при максимална възможна експозиция 4 пъти по-висока от AUC експозицията при препоръчителната клинична доза. Малформации с ниска честота са наблюдавани главно в очите (микрофталмия) и зъбите (липсващи резци). При мишки е установена увеличена честота на отворен клепач в плода да мишки, на които е даван омбитасвир; въпреки това връзката с третирането с омбитасвир е несигурна. Основните неактивни метаболити на омбитасвир при човека не са тератогенни при мишки, при експозиция приблизително 26 пъти по-висока от тази при хората, при препоръчителната клинична доза. Омбитасвир не влияе на фертилитета при оценяване при мишки.

Непромененият омбитасвир е преобладаващият компонент, наблюдаван в млякото на пълхове в период на лактация, без ефект върху малките. Материал, получен от омбитасвир, се пренася в минимални количества през плацентата на бременни пълхове.

### *Паритапревир/ритонавир*

Паритапревир е положителен при *in vitro* тест за хромозомни аберации при човека. Паритапревир е отрицателен в тест за бактериални мутации и в два *in vivo* генетични токсикологични теста (микронуклеарен тест на костен мозък при пълхове и кометно чернодробно изследване при пълхове).

Паритапревир/ритонавир не е канцерогенен при 6-месечно проучване при трансгенни мишки до най-високата тествана доза (300 mg/30 mg/kg/ден), която води до AUC експозиция на паритапревир приблизително 38 пъти по-висока от тази при хората, при препоръчителната доза от 150 mg. Аналогично, паритапревир/ритонавир не е канцерогенен при 2-годишно проучване при пълхове до най-високата тествана доза (300 mg/30 mg/kg/ден), която води до AUC експозиция на паритапревир приблизително 8 пъти по-висока от тази при хората, при доза от 150 mg.

Паритапревир/ритонавир води до малформации (отворени клепачи) с ниска честота при мишки, при експозиция 32/8 пъти по-висока, отколкото експозицията на хора при препоръчителната клинична доза. Паритапревир/ритонавир няма влияние върху ембриофетална жизнеспособност или върху фертилитета, когато е бил изследван при пълхове, при експозиция 2 до 8 пъти по-висока от експозицията при хората, при препоръчителната клинична доза.

Паритапревир и неговият хидролизен продукт M13 са преобладаващите компоненти, наблюдавани в млякото на пълхове в период на лактация, без ефект върху малките. Материал, получен от паритапревир, се пренася в минимални количества през плацентата на бременни пълхове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката

Коповидон  
Токоферсолан  
Пропиленгликолов монолаурат  
Сорбитанов монолаурат  
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)  
Натриев стеарилфумарат

#### Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (E1203)  
Макрогол (3350)  
Талк (E553б)  
Титанов диоксид (E171)  
Железен оксид, червен (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PE/PCTFE блистери с алуминиево фолио.

Опаковка с 56 таблетки (групова картонена опаковка, съдържаща 4 вътрешни кутии, всяка с по 14 таблетки).

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/982/001

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 15 януари 2015 г.

Дата на последно подновяване: 19 септември 2019 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Външна картонена кутия на груповая упаковка, съдържаща 56 (4 опаковки по 14) филмирани таблетки – включваща blue box**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg филмирани таблетки  
омбитасвир/паритапревир/ритонавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 12,5 mg омбитасвир, 75 mg паритапревир и 50 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Груповая упаковка: 56 (4 опаковки по 14) филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Приемайте две таблетки сутрин.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/982/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

виекиракс

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Вътрешна картонена кутия на груповая опаковка от 14 филмирани таблетки, без blue box**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg филмирани таблетки  
омбитасвир/паритапревир/ритонавир

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 12,5 mg омбитасвир, 75 mg паритапревири 50 mg ритонавир.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

14 филмирани таблетки  
Компонент на груповая опаковка, не може да се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Приемайте две таблетки сутрин.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/14/982/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

виекиракс

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРНО ФОЛИО**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg филмирани таблетки  
омбитасвир/паритапревир/ритонавир

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie (като лого)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: Информация за пациента

### Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg филмирани таблетки омбитасвир/паритапревир/ритонавир (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Viekirax и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viekirax
3. Как да приемате Viekirax
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viekirax
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Viekirax и за какво се използва

Viekirax съдържа активните вещества омбитасвир, паритапревир и ритонавир. Това е антивирусно лекарство, използвано за лечение на хроничен (продължителен) хепатит С (заразна болест, която засяга черния дроб, причинена от вируса на хепатит С).

Комбинираното действие на тези три активни вещества спират размножаването на вируса на хепатит С и заразяването на нови клетки. По този начин, вирусът се изчиства от кръвта след определен период от време. Омбитасвир и паритапревир блокират два протеина, които са важни за размножаването на вируса. Ритонавир действа като усилва и удължава действието на паритапревир в организма.

Таблетките Viekirax се приемат с други антивирусни лекарства като дазабувир и рибавирин. Вашият лекар ще Ви обясни кои от тези лекарства да приемате с Viekirax.

Много е важно да прочетете и листовките на другите антивирусни лекарства, които приемате с Viekirax. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viekirax

##### Не приемайте Viekirax:

- Ако сте алергични към омбитасвир, паритапревир, ритонавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате умерени до сериозни проблеми с черния дроб, различни от хепатит С.
- Ако приемате някои от лекарствата, изброени в следващата таблица. Това се налага, защото може да възникнат сериозни или животозастрашаващи реакции, когато Viekirax се приема с

тези лекарства. Тези лекарства може да повлияят на начина, по който Viekirax действа, и Viekirax може да повлияе на начина на действие на тези лекарства.

<b>Лекарства, които не трябва да приемате с Viekirax</b>	
<b>Лекарство или активно вещество</b>	<b>Предназначение на лекарството</b>
алфузозин	за увеличена простата
амиодарон, дизопирамид, дронедарон	за коригиране на неравномерен сърдечен ритъм
астемизол, терфенадин	за симптоми на алергия. Тези лекарства може да се купят без рецепта
аторвастатин, ловастатин, симвастатин, ломитапид	за понижаване на холестерола
карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал	за епилепсия
цизаприд	за облекчаване на някои стомашни проблеми
кларитромицин, фузидинова киселина, рифампицин, телитромицин	за бактериални инфекции
колхицин при пациенти, които имат тежки проблеми с черния си дроб или бъбреците	за лечение на пристъпи на подагра
кониваптан	за нормализиране нивата на натрий в кръвта
ефавиренц, етравирин, лопинавир/ритонавир, саквинавир, типранавир, невирапин, индинавир, кобицистат	за ХИВ инфекция
апалутамид, ензалутамид	за рак на простатата
ерготамин, дихидроерготамин	за мигренозно главоболие
ергоновин, метилергометрин	прилагани при раждане
етинилестрадиол-съдържащи лекарства като тези, които се съдържат в повечето контрацептивни хапчета и вагинални пръстени, използвани за предпазване от забременяване	за контрацепция
итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол	за гъбични инфекции
мидазолам, триаололам (когато се вземат през устата)	за тревожност или проблеми със съня
митотан	за симптоми на злокачествени тумори в надбъбречните жлези
пимозид, луразидон	за шизофрения
кветиапин	за шизофрения, биполярно разстройство и голямо депресивно разстройство
хинидин	за отклонения в сърдечния ритъм или малария
ранолазин	за хронична стенокардия (болка в гърдите)
салметерол	за астма
силденафил	когато се прилага за лечение на сърдечно-белодробно нарушение, наречено “белодробна артериална хипертония”

жълт кантарион	билково лекарство за тревожност и лека депресия. Това лекарство се продава без рецепта
тикагрелор	спира съсирването на кръвта

Не приемайте Viekirax, ако някое от горепосочените се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viekirax.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viekirax, ако:

- имате друго чернодробно заболяване, различно от хепатит С;
- имате настояща или предишна инфекция с вируса на хепатит В, тъй като Вашият лекар може да реши, че Ви е необходимо допълнително наблюдение.
- имате диабет. Може да се нуждаете от по-стриктно проследяване на нивата на кръвната захар и/или адаптиране на противодиабетните Ви лекарства след започване на лечение с Viekirax. Нивата на кръвната захар при някои пациенти с диабет се понижават (хипогликемия) след започване на лечение с лекарства като Viekirax.

По време на лечението с Viekirax и дазабувир, съобщете на Вашия лекар, ако имате следните симптоми, тъй като те могат да бъдат признак за влошаване на чернодробни проблеми:

- лошо Ви е (гади Ви се), болни сте (повръщате) или нямате апетит;
- забелязвате пожълтяване на кожата или очите;
- урината Ви стане по-тъмна от нормалното;
- обърканост;
- забелязвате подутина в областта на стомаха.

Ако някое от горепосочените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viekirax.

Информирайте Вашия лекар, ако в миналото сте имали депресия или психично заболяване. При някои пациенти, приемащи това лекарство, особено при пациенти с депресия или психично заболяване в миналото или при пациенти, приемащи рибавирин заедно с това лекарство, се съобщава за депресия, включително мисли и опити за самоубийство. Вие или човекът, който се грижи за Вас, трябва незабавно да информирате Вашия лекар за всякакви промени в поведението или настроението и за всякакви мисли за самоубийство, които може да имате.

### **Кръвни изследвания**

Вашият лекар ще изследва кръвта Ви преди, по време на и след лечението с Viekirax. Това се налага, за да може Вашият лекар да:

- реши какви други лекарства трябва да приемате с Viekirax и за колко време;
- потвърди дали лечението е подействало и дали сте се изчистили от вируса на хепатит С;
- провери за нежелани реакции от страна на Viekirax или другите антивирусни лекарства, които са Ви предписани за употреба с Viekirax (като например „дазабувир“ и „рибавирин“).

### **Деца и юноши**

Не давайте Viekirax на деца и юноши под 18-годишна възраст. Употребата на Viekirax при деца и юноши още не е проучена.

### **Други лекарства и Viekirax**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали и преди да започнете да приемате всякакви други лекарства.

Има някои лекарства, които **не трябва да вземате** с Viekirax, вижте предишната таблица „Лекарства, които не трябва да приемате с Viekirax“.

**Информирайте Вашия лекар или фармацевт**, преди да приемате Viekirax, ако приемате някои от лекарствата в таблицата по-долу. Може да се наложи лекарят да промени дозата на тези лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате Viekirax, ако приемате хормонални лекарства за предпазване от бременност. Вижте точката за контрацепция по-долу.



<b>Лекарства, за които трябва да информирате Вашия лекар, преди да приемате Viekirax</b>	
<b>Лекарство или активно вещество</b>	<b>Предназначение на лекарството</b>
алпразолам, диазепам	за тревожност, панически пристъпи и проблеми със съня
циклоспорин, еверолимус, сиролимус, такролимус	за потискане на имунната система
циклобензаприн, каризопродол	за мускулни спазми
колхицин за пациенти, чиито бъбречни и чернодробни функционални тестове са нормални	за лечение на пристъпи на подагра или фамилна средиземноморска треска
дигоксин, амлодипин, нифедипин, валсартан, дилтиазем, верапамил, кандесартан, лосартан	за проблеми със сърцето или високо кръвно налягане
енкорафениб	за рак на кожата
фуросемид	ако организмът задържа много течност
фостаматиниб	за нисък брой на тромбоцитите
хидрокодон	за болка
левотироксин	за проблеми с щитовидната жлеза
рилпивириин, дарунавир, атазанавир	за ХИВ инфекция
омепразол, ланзопразол, езомепразол	за стомашни язви и други стомашни проблеми
ибрутиниб, иматиниб	за лечение на някои видове рак на кръвта
флувастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин	за понижаване на холестерола в кръвта
дабигатран	за разреждане на кръвта
фексофенадин	за сенна хрема
s-мефенитоин	за епилепсия
сулфасалазин	за възпалителна болест на червата
репаглинид	за намаляване на кръвната захар
еритромицин	за бактериални инфекции
стероидни или кортикостероидни лекарства (като например флутиказон)	за много различни състояния, включително сериозни болести и алергии
тразодон	за тревожност и депресия
варфарин и други подобни лекарства, наричани антагонисти на витамин К*	за разреждане на кръвта

\*Вашият лекар може да увеличи честотата на кръвните Ви тестове, за да провери колко добре се съсирва кръвта Ви.

Ако някое от горепосочените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viekirax.

### **Бременност и контрацепция**

Ефектите на Viekirax по време на бременност не са известни. Viekirax не трябва да се приема по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват ефективен метод за предпазване от забременяване.

- Вие или Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението. Контрацептивни лекарства, които съдържат етинилестрадиол не може да се приемат едновременно с Viekirax. Попитайте Вашия лекар кой е най-добрият метод за предпазване от забременяване за Вас.

Необходими са допълнителни предпазни мерки, ако Viekirax се приема едновременно с рибавирин. Рибавирин може да причини тежки вродени дефекти. Рибавирин остава за дълго време в организма след спиране на лечението и затова е необходим ефективен метод за предпазване от забременяване по време на лечението и известно време след това.

- Съществува риск от вродени дефекти, когато рибавирин се дава на пациенти жени, които забременеят.
- Може също да има риск от вродени дефекти, когато рибавирин се приема от пациенти мъже, чиито партньорки забременеят.
- Прочетете много внимателно точка „Контрацепция“ в листовката на рибавирин. Важно е както мъжете, така и жените да прочетат информацията.
- Ако забременеете/Вашата партньорка забременее по време на лечението с Viekirax и рибавирин или в следващите месеци, незабавно се свържете с Вашия лекар.

### **Кърмене**

Не трябва да кърмите по време на лечението с Viekirax. Не е известно дали активните вещества във Viekirax (омбитасвир, паритапревир и ритонавир) преминават в кърмата.

### **Шофиране и работа с машини**

Някои пациенти съобщават за чувство на преумора, когато приемат Viekirax с други лекарства срещу инфекция с хепатит С. Ако се чувствате уморени, не шофирайте и не работете с машини.

## **3. Как да приемате Viekirax**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Таблетките Viekirax обикновено се приемат заедно с други антивирусни лекарства като „дазабувир“ и „рибавирин“.

### **Колко да приемате**

Препоръчителната доза е две таблетки, приети заедно сутрин.

### **Как да приемате**

- Приемайте таблетките сутрин с храна. Видът на храната не е важен.
- Гълтайте таблетките цели с вода.
- Не дъвчете, не раздробявайте и не чупете таблетките, тъй като те може да имат горчив вкус.

### **Колко дълго да приемате Viekirax**

Вие ще приемате Viekirax в продължение на 8, 12 или 24 седмици. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще продължи лечението Ви. Не спирайте приема на Viekirax, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Много е важно да завършите пълния курс на лечение. Това ще даде най-добрата възможност на лекарствата да изчистят инфекцията с вируса на хепатит С.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Viekirax**

Ако случайно сте приели повече от препоръчителната доза, трябва веднага да се свържете с Вашия лекар или да отидете в най-близката болница. Запазете опаковката на лекарството с Вас, за да можете лесно да обясните какво сте приели.

### **Ако сте пропуснали да приемете Viekirax**

Важно е да не пропускате доза от това лекарство. Ако все пак пропуснете доза и има:

- **повече от 12 часа** до следващата доза – приемете пропуснатата доза възможно най-скоро с храна.
- **по-малко от 12 часа** до следващата доза – не приемайте пропуснатата доза; приемете следващата доза както обикновено с храна.

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

**Спрете приема на Viekirax и говорете с Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ, ако Ви се случи нещо от следните:**

**Нежелани реакции докато приемате Viekirax със или без дазабувир и със или без рибавирин:**

**С неизвестна честота:** от наличните данни не може да бъде направена оценка

- Сериозни алергични реакции, признаците може да включват:
  - Затруднено дишане или преглъщане
  - Замаяност или прималяване, което може да се дължи на ниско кръвно налягане
  - Подуване на лицето, устните, езика или гърлото
  - Обрив и сърбеж на кожата
- Влошаване на чернодробните проблеми. Симптомите включват:
  - Лошо Ви е (гади Ви се), болни сте (повръщате) или нямате апетит
  - Забелязвате пожълтяване на кожата или очите
  - Урината Ви стане по-тъмна от нормалното
  - Обърканост
  - Забелязвате подутина в областта на стомаха

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции.**

### **Нежелани реакции при прием на Viekirax с дазабувир:**

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- Сърбеж.

**Редки:** може да засегнат до 1 на 1 000 души

- Подуване на кожата, което може да засегне всяка част на тялото, включително лицето, езика или гърлото и може да причини затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем)

### **Нежелани реакции при прием на Viekirax с дазабувир и рибавирин:**

**Много чести:** може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Чувство на силна умора (изтощение)
- Гадене
- Сърбеж
- Проблеми със съня (безсъние)
- Чувство на слабост или липса на енергия (астения)
- Диария

**Чести:** може да засегнат до 1 на 10 души

- Анемия (нисък брой на червените кръвни клетки)
- Повръщане

**Нечести:** може да засегнат до 1 на 100 души

- Обезводняване

**Редки:** може да засегнат до 1 на 1 000 души

- Подуване на кожата, което може да засегне всяка част на тялото, включително лицето, езика или гърлото и може да причини затруднено преглъщане или дишане (ангиоедем)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Viekirax**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Viekirax**

- Всяка таблетка съдържа 12,5 mg омбитасвир, 75 mg паритапревир и 50 mg ритонавир.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: коповидон, токоферсолан, пропиленгликолов монолаурат, сорбитанов монолаурат, колоидален безводен силициев диоксид (E551) , натриев стеарилфумарат.
  - Филмово покритие на таблетката: поли(винилов алкохол ) (E1203), макрогол (3350), талк (E5536), титанов диоксид (E171) и червен железен оксид (E172).

#### **Как изглежда Viekirax и какво съдържа опаковката**

Таблетките Viekirax са розови, продълговати филмирани таблетки, с размери 18,8 mm x 10 mm, обозначени с „AV1“. Таблетките Viekirax са опаковани в блистери с фолио, съдържащи 2 таблетки. Всяка картонена кутия съдържа 56 таблетки (групова опаковка с 4 вътрешни картонени кутии с по 14 таблетки всяка).

#### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Luxembourg /Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

#### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**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

**Österreich**

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie 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 (Northern Ireland)**

AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

**Дата на последно преразглеждане на листовката.**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.