

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,5 mg ombitasvirja, 75 mg paritaprevirja in 50 mg ritonavirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta (tableta).

Rožnate, podolgovate bikonveksne filmsko obložene tablete velikosti 18,8 mm x 10,0 mm, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "AV1".

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Viekirax je v kombinaciji z drugimi zdravili indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C pri odraslih (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Za specifično aktivnost glede na genotip virusa hepatitisa C (HCV) glejte poglavji 4.4 in 5.1.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Viekirax mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z vodenjem kroničnega hepatitisa C.

#### Odmerjanje

Priporočeni peroralni odmerek zdravila Viekirax sta dve tableti 12,5 mg/75 mg/50 mg 1-krat na dan s hrano.

Zdravilo Viekirax je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje HCV (glejte preglednico 1).

**Preglednica 1: Priporočena sočasna zdravila in trajanje zdravljenja z zdravilom Viekirax glede na populacijo bolnikov**

Populacija bolnikov	Zdravljenje*	Trajanje
<b>Genotip 1b, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo</b>	Viekirax + dasabuvir	12 tednov  Pri predhodno še nezdravljenih bolnikih, okuženih z genotipom 1b in z blago do zmerno fibrozo**, se lahko razmisli o 8 tednih (glejte poglavje 5.1, študijo GARNET)
<b>Genotip 1a, brez ciroze</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	12 tednov
<b>Genotip 1a, s kompenzirano cirozo</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	24 tednov (glejte poglavje 5.1)
<b>Genotip 4, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo</b>	Viekirax + ribavirin	12 tednov
<p>*Opomba: Pri bolnikih z neznanu podvrsto genotipa 1 ali z mešano okužbo z genotipom 1 upoštevajte priporočila za odmerjanje pri genotipu 1a.</p> <p>** Pri oceni resnosti boleznij jeter z uporabo neinvazivnih metod kombinacija krvnih biomarkerjev ali kombinacija meritev togosti jeter in krvnega testa poveča natančnost in jo je potrebno izvesti pred 8-tedenskim zdravljenjem pri vseh bolnikih z zmerno fibrozo.</p>		

Za specifična navodila o odmerjanju dasabuvirja in ribavirina, vključno s prilagajanjem odmerka, glejte ustrezna povzetka glavnih značilnosti zdravila.

*Izpuščeni odmerki*

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Viekirax, lahko predpisani odmerek vzame v 12 urah. Če je od časa, ko po navadi vzame zdravilo Viekirax, minilo že več kot 12 ur, NE SME vzeti izpuščenega odmerka, temveč mora vzeti naslednji odmerek po običajnem urniku jemanja. Bolnikom je treba naročiti, da ne smejo vzeti dvojnega odmerka.

Posebne populacije bolnikov

*Sočasna okužba s HIV-1*

Upoštevati je treba navodila za odmerjanje v preglednici 1. Za priporočila o odmerjanju s protivirusnimi zdravili proti HIV glejte poglavji 4.4 in 4.5. Za dodatne informacije glejte poglavji 4.8 in 5.1.

*Prejemniki presajenih jeter*

Zdravilo Viekirax in dasabuvir sta skupaj z ribavirinom pri prejemnikih presajenih jeter, okuženih s HCV genotipa 1, priporočljiva 24 tednov. Uporaba zdravila Viekirax z ribavirinom je priporočljiva pri okužbah genotipa 4. Na začetku je lahko primeren manjši odmerek ribavirina. V študiji po presaditvi jeter je bilo odmerjanje ribavirina individualizirano in večina preiskovancev ga je prejela od 600 do 800 mg na dan (glejte poglavje 5.1). Za priporočila o odmerjanju z zaviralci kalcinevrina glejte poglavje 4.5.

*Starejši bolniki*

Starejšim bolnikom odmerkov zdravila Viekirax ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

*Okvara ledvic*

Bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ali bolnikom s končno ledvično odpovedjo, ki so na dializi, odmerka zdravila Viekirax ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, ki potrebujejo

ribavirin, za informacije glede uporabe pri bolnikih z okvaro ledvic glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

#### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) odmerka zdravila Viekirax ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (Child-Pugh B ali C) je zdravilo Viekirax kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Viekirax ni ugotovljena pri otrocih, mlajših od 18 let. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Filmsko obložene tablete so namenjene za peroralno uporabo. Bolnikom je treba naročiti, naj tablete pogoltnejo cele (tj. tablet ne smejo zgristi, prelomiti ali raztopiti). Da bi bila absorpcija čim večja, je treba tablete zdravila Viekirax vzeti s hrano, ne glede na vsebnost maščob in kalorij (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter (Child-Pugh B ali C) (glejte poglavje 5.2).

Uporaba zdravil, ki vsebujejo etinilestradiol, npr. takšnih, ki so v večini kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kontracepcijskih vaginalnih obročkov (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasno z zdravilom Viekirax se ne sme uporabljati zdravil, ki so zelo odvisna od očistka s CYP3A in katerih povečana koncentracija v plazmi je povezana z resnimi učinki (glejte poglavje 4.5). Primeri so navedeni spodaj.

Substrati CYP3A4:

- alfuzosinijev klorid
- amiodaron, dizopiramid, dronedaron, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- cisaprid
- kolhicin pri bolnikih z okvarami ledvic ali jeter
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergometrin
- fusidna kislina
- lomitapid
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidon
- peroralni midazolam, triazolam
- pimozid
- kvetiapin
- salmeterol
- sildenafil (če je uporabljen za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije)
- ticagrelor

Sočasno z zdravilom Viekirax z ali brez dasabuvirja se ne sme uporabljati zdravil, ki so močni ali zmerni induktorji encimov, za katere se pričakuje, da zmanjšajo plazemske koncentracije ombitasvirja,

peritaprevirja in ritonavirja in zmanjšajo njihov terapevtski učinek (glejte poglavje 4.5). Primeri kontraindiciranih močnih ali zmernih induktorjev encimov so navedeni spodaj.

Induktorji encimov:

- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital
- efavirenz, nevirapin
- apalutamid, enzalutamid
- mitotan
- rifampicin
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Sočasno z zdravilom Viekirax z ali brez dasabuvirja se ne sme uporabljati zdravil, ki so močni zaviralci CYP3A4, za katere se pričakuje da povečajo plazemske koncentracije peritaprevirja (glejte poglavje 4.5). Primeri kontraindiciranih močnih zaviralcev CYP3A4 so navedeni spodaj.

Zaviralci CYP3A4:

- kobicistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, sakvinavir, tipranavir,
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
- klaritromicin, telitromicin
- konivaptan

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Splošno

Zdravilo Viekirax ni priporočljivo za uporabo v monoterapiji in ga je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje okužbe s hepatitisom C (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

##### Tveganje za dekompenzacijo jeter in okvaro jeter pri bolnikih s cirozo

Pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Viekirax z ali brez dasabuvirja in z ali brez ribavarina so po prihodu zdravila na trg poročali o dekompenzaciji jeter in okvari jeter, vključno s presaditvijo jeter ali smrtnimi izidi. Pri večini bolnikov s temi hudimi izidi je bila pred začetkom terapije dokazana napredovala ali dekompenzirana ciroza. Čeprav je vzročnost zaradi obstoječe napredovale bolezni jeter težko dokazati, možnega tveganja ni mogoče izključiti.

Zdravilo Viekirax je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (Child-Pugh B ali C) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2.).

Za bolnike s cirozo:

- potrebna je kontrola glede kliničnih znakov in simptomov dekompenzacije jeter (kot so ascites, jetna encefalopatija, krvavitev iz varic),
- na začetku, v prvih 4 tednih po začetku zdravljenja in pozneje kot je klinično indicirano je treba opraviti jetrne laboratorijske teste, vključno z ravno direktnega bilirubina,
- zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih so se pojavili znaki dekompenzacije jeter.

## Zvišanja ALT

Med kliničnimi preskušnji z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem skupaj z ribavirinom ali brez njega se je prehodno zvišanje ALT v serumu na več kot 5-kratno zgornjo normalno mejo pojavilo pri približno 1 % preiskovancev (35 od 3.039). Zvišanja ALT so bila asimptomatska in so se na splošno pojavila v prvih 4 tednih zdravljenja, brez hkratnega zvišanja bilirubina; znižala so se v približno dveh tednih po začetku stalne uporabe zdravila Viekirax z dasabuvirjem, z ribavirinom ali brez njega.

Ta zvišanja ALT so bila bistveno pogostejša v podskupini preiskovank, ki so uporabljale zdravila z etinilestradiolom, na primer kombinirane peroralne kontraceptive ali kontracepcijske vaginalne obročke (6 od 25 oseb); (glejte poglavje 4.3). V nasprotju s tem so bila zvišanja ALT pri tistih, ki so uporabljale druge vrste estrogenov, kakršni se običajno uporabljajo pri hormonskem nadomestnem zdravljenju (tj. peroralni in lokalni estradiol in konjugirani estrogeni), podobna deležu, opaženem med neuporabnicami zdravil z estrogenom (približno 1 % v vsaki skupini).

Bolnice, ki uporabljajo zdravila z etinilestradiolom (takšna je večina kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali kontracepcijskih vaginalnih obročkov), jih morajo prenehati uporabljati ali preiti na drugačen način kontracepcije (npr. na samo progestinsko kontracepcijo ali na nehormonske načine), preden začnejo zdravljenje z zdravilom Viekirax z ali brez dasabuvirja (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Čeprav so bila z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem povezana zvišanja ALT asimptomatska, je treba bolnikom naročiti, da morajo biti pozorni na zgodnje opozorilne znake vnetja jeter, npr. na utrujenost, šibkost, pomanjkanje apetita, navzeo in bruhanje, pa tudi na poznejše znake, npr. zlatenico, spremembo barve blata, in da se morajo v primeru pojava simptomov brez odlašanja posvetovati z zdravnikom. Redne kontrole jetrnih encimov niso potrebne pri bolnikih, ki nimajo ciroze jeter (za bolnike s cirozo glejte zgoraj). Predčasna prekinitve lahko povzroči odpornost proti zdravilu, a posledice za zdravljenje v prihodnje niso znane.

## Nosečnost in sočasna uporaba ribavirina

Glejte tudi poglavje 4.6.

Da bi se izognili nosečnosti pri bolnicah in partnericah bolnikov, kadar se zdravilo Viekirax jemlje v kombinaciji z ribavirinom, je potrebna skrajna previdnost, glejte poglavje 4.6 in za dodatne informacije povzete glavne značilnosti zdravila za ribavirin.

## Uporaba s takrolimusom, sirolimusom in everolimusom

Sočasna uporaba zdravila Viekirax in dasabuvirja s sistemsko delujočimi takrolimusom, sirolimusom ali everolimusom poveča koncentracije imunosupresiva zaradi CYP3A inhibicije z ritonavirjem (glejte poglavje 4.5). Resni in/ali življenje ogrožajoči dogodki so bili opaženi ob sočasni uporabi zdravila Viekirax in dasabuvirja s sistemsko delujočim takrolimusom in podobno tveganje se lahko pričakuje pri sirolimusu in everolimusu.

Izogibajte se sočasni uporabi takrolimusa ali sirolimusa z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem, razen kadar koristi uporabe prevladajo nad tveganji. Če je takrolimus ali sirolimus uporabljen skupaj z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem, se svetuje previdnost; priporočljive odmerke in strategije spremljanja se lahko najde v poglavju 4.5. Everolimus se ne sme uporabiti zaradi pomanjkanja ustreznih jakosti odmerka za prilagoditve le tega.

Koncentracije takrolimusa ali sirolimusa v polni krvi je potrebno spremljati na začetku in vseskozi med sočasno uporabo z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem, odmerek in/ali pogostnost odmerjanja je potrebno

ustrezno prilagoditi. Bolnike je treba redno spremljati glede morebitnih sprememb v delovanju ledvic ali neželenih učinkov povezanih s takrolimusom ali sirolimusom. Za dodatne informacije glede odmerjanja in navodil za spremljanje glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za takrolimus oziroma sirolimus.

#### Za genotip specifična aktivnost

Za priporočene sheme pri različnih genotipih HCV glejte poglavje 4.2. Za virusno in klinično aktivnost, specifično za genotip, glejte poglavje 5.1.

Učinkovitost zdravila Viekirax ni bila dokazana pri bolnikih, okuženih s HCV genotipov 2, 3, 5 in 6, zato se zdravila Viekirax ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov, okuženih s temi genotipi.

#### Sočasna uporaba z drugimi neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili proti HCV

Varnost in učinkovitost zdravila Viekirax sta bili ugotovljeni v kombinaciji z dasabuvirjem in/ali ribavirinom. Sočasna uporaba zdravila Viekirax z drugimi protivirusnimi zdravili ni bila raziskana in je zato ni mogoče priporočati.

#### Ponovno zdravljenje

Učinkovitost zdravila Viekirax ni dokazana pri bolnikih, ki so bili predhodno izpostavljeni zdravilu Viekirax ali zdravilom iz iste skupine, v katero spada zdravilo Viekirax (zaviralci NS3/4A ali zaviralci NS5A). Glede navzkrižne odpornosti glejte tudi poglavje 5.1.

#### Uporaba z glukokortikoidi, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. flutikazon)

Med uporabo zdravila Viekirax hkrati s flutikazonom ali drugimi glukokortikoidi, ki se presnavljajo s CYP3A4, je potrebna previdnost. Sočasna uporaba inhaliranih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A, lahko poveča sistemsko izpostavljenost glukokortikoidom; med uporabo shem zdravljenja z ritonavirjem so bili opisani primeri Cushingovega sindroma in posledične supresije nadledvičnih žlez. Sočasno uporabo zdravila Viekirax in glukokortikoidov, zlasti v primeru dolgoročne uporabe, se sme začeti le, če možna korist zdravljenja odtehta tveganja za sistemske učinke kortikosteroidov (glejte poglavje 4.5).

#### Uporaba s kolhicinom

Medsebojno delovanje med zdravilom Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ter kolhicinom ni ovrednoteno. Če je potrebno zdravljenje z zdravilom Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega, je pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali jeter priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali zdravljenje s kolhicinom prekiniti (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter je uporaba kolhicina skupaj z zdravilom Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

#### Uporaba s statini

Simvastatin, lovastatin in atorvastatin so kontraindicirani (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

#### *Rosuvastatin*

Pričakovati je, da zdravilo Viekirax z dasabuvirjem poveča izpostavljenost rosuvastatinu za več kot 3-krat. Če je med obdobjem zdravljenja potrebno zdravljenje z rosuvastatinom, sme biti največji dnevni odmerek rosuvastatina 5 mg (glejte poglavje 4.5, preglednico 2). Zvišanje rosuvastatina v kombinaciji z zdravilom

Viekirax brez dasabuvirja je manj izrazito. V tej kombinaciji sme biti največji dnevni odmerek rosuvastatina 10 mg (glejte poglavje 4.5, preglednico 2).

#### *Pitavastatin in fluvastatin*

Medsebojna delovanja med pitavastatinom in fluvastatinom ter zdravilom Viekirax niso raziskana. Teoretično je treba pričakovati, da zdravilo Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega poveča izpostavljenost pitavastatinu in fluvastatinu. Med zdravljenjem z zdravilom Viekirax je priporočljivo začasno opustiti suspenzijo pitavastatina/fluvastatina. Če je med obdobjem zdravljenja potrebno zdravljenje s statinom, je treba preiti na zmanjšan odmerek pravastatina/rosuvastatina, če je mogoče (glejte poglavje 4.5, preglednico 2).

#### Zdravljenje bolnikov, sočasno okuženih s HIV

Majhen odmerek ritonavirja, ki je del fiksne kombinacije odmerkov v zdravilu Viekirax, lahko doseže selekcijo za odpornost na PI pri bolnikih, sočasno okuženih s HIV in brez hkratnega protiretrovirusnega zdravljenja. Bolnikov, sočasno okuženih s HIV in brez supresivnega protiretrovirusnega zdravljenja, se ne sme zdraviti z zdravilom Viekirax.

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi s HIV, je treba skrbno upoštevati medsebojna delovanja zdravil (za podrobnosti glejte poglavje 4.5, preglednico 2):

Atazanavir se lahko uporablja v kombinaciji z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem, če se dajejo ob istem času. Poudariti velja, da je treba atazanavir uporabljati brez ritonavirja, kajti 100 mg ritonavirja enkrat na dan je sestavina zdravila Viekirax. Kombinacijo spremlja večje tveganje za hiperbilirubinemijo (vključno z očesnim ikterusom), še zlasti, če shema za hepatitis C vključuje ribavirin.

Darunavir v odmerku 800 mg enkrat na dan, če se ga da ob istem času kot zdravilo Viekirax in dasabuvir, se lahko uporablja, če ni obsežne odpornosti proti PI (zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju). Poudariti velja, da je treba darunavir uporabljati brez ritonavirja, kajti 100 mg ritonavirja enkrat na dan je sestavina zdravila Viekirax.

Drugi zaviralci proteaze HIV, razen atazanavirja in darunavirja (npr. indinavir, sakvinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) so kontraindicirani (glejte poglavje 4.3).

Izpostavljenost raltegravirju se bistveno poveča (2-krat). Pri majhnem številu bolnikov, zdravljenih od 12 do 24 tednov, kombinacije niso spremljale kakšne posebne težave z varnostjo.

Če je rilpivirin uporabljen v kombinaciji z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem, se izpostavljenost rilpivirinu bistveno poveča (3-krat) in interval QT se lahko podaljša. Če je dodan zaviralec proteaze HIV (atazanavir, darunavir), se lahko izpostavljenost rilpivirinu še dodatno poveča, zato takšna uporaba ni priporočljiva. Rilpivirin je treba uporabljati previdno in ob ponavljajočih se kontrolah EKG.

Drugi NNRTI, razen rilpivirina (efavirenz, etravirin in nevirapin), so kontraindicirani (glejte poglavje 4.3).

#### Reaktivacija virusa hepatitisa B

Med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravili z direktnim delovanjem na viruse so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B (HBV), nekateri primeri so bili smrtni. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja izvesti presejanje za HBV. Pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV/HCV obstaja tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba spremljati in zdraviti po trenutno veljavnih kliničnih smernicah.



## Depresija ali psihiatrične bolezni

Primeri depresije in redkeje samomorilnih misli in poskusov samomora so bili poročani pri zdravljenju z zdravilom Viekirax z ali brez dasabuvirja v kombinaciji z ribavirinom v večini primerov. Čeprav so nekateri primeri vključevali predhodno zgodovino depresije, psihiatričnih bolezni in/ali zlorabe snovi, vzročne povezave z zdravljenjem z zdravilom Viekirax z ali brez dasabuvirja ni mogoče izključiti. Previdnost je potrebna pri bolnikih z že obstoječo zgodovino depresije ali psihiatričnih bolezni. Bolnikom in skrbnikom je treba naročiti, naj obvestijo zdravnika o kakršnih koli spremembah v vedenju ali razpoloženju in o vseh samomorilnih mislih.

## Uporaba pri sladkornih bolnikih

Pri sladkornih bolnikih se lahko po začetku zdravljenja okužbe s HCV z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom izboljša nadzor nad sladkorjem, kar ima lahko za posledico simptomatsko hipoglikemijo. Pri sladkornih bolnikih, ki so se začeli zdraviti z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom, je treba zlasti v prvih treh mesecih skrbno spremljati ravni krvnega sladkorja ter po potrebi prilagoditi zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. O začetku zdravljenja z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom je treba obvestiti zdravnika, odgovornega za zdravljenje sladkorne bolezni pri zadevnem bolniku.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravilo Viekirax se lahko uporablja z dasabuvirjem ali brez njega. Če sta uporabljena skupaj, vplivata eden na drugega (glejte poglavje 5.2). Zato je treba interakcijske značilnosti obeh spojin upoštevati skupaj.

#### Farmakodinamično medsebojno delovanje

Sočasna uporaba z induktorji encimov lahko poveča tveganje za neželene učinke in zvišanje ALT (glejte preglednico 2). Sočasna uporaba z etinilestradiolom lahko poveča tveganje za zvišanje ALT (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Primeri kontraindiciranih induktorjev encimov so navedeni v poglavju 4.3.

#### Farmakokinetično medsebojno delovanje

##### *Možni vplivi zdravila Viekirax na farmakokinetiko drugih zdravil*

V študijah medsebojnega delovanja zdravil *in vivo* so ocenili neto učinek kombiniranega zdravljenja, vključno z ritonavirjem.

Naslednje poglavje opisuje specifične prenašalce in presnovne encime, na katere vpliva zdravilo Viekirax (z dasabuvirjem ali brez njega). Za vodila glede možnih medsebojnih delovanj z drugimi zdravili in priporočila za odmerjanje glejte preglednico 2.

##### *Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A4*

Ritonavir močno zavira CYP3A. Sočasna uporaba zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega skupaj z zdravili, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A, lahko poveča koncentracijo takšnih zdravil v plazmi. Kontraindicirana so zdravila, ki so zelo odvisna od očistka s CYP3A in katerih zvišana koncentracija v plazmi je povezana z resnimi učinki (glejte poglavje 4.3 in preglednico 2).

Med substrati CYP3A, ki so bili ocenjeni v študijah medsebojnega delovanja zdravil in pri katerih je lahko potrebna prilagoditev odmerka, klinično spremljanje ali oboje (glejte preglednico 2) so ciklosporin, sirolimus, takrolimus, amlodipin, rilpivirin in alprazolam. Med primeri drugih substratov CYP3A4, pri katerih je lahko potrebna prilagoditev odmerka, klinično spremljanje ali oboje, so zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. nifedipin) in trazodon. Sicer se tudi buprenorfin in zolpidem presnavljata s CYP3A,

vendar študije medsebojnega delovanja zdravil kažejo, da med sočasno uporabo teh zdravil z zdravilom Viekirax (z dasabuvirjem ali brez njega) odmerka ni treba prilagoditi (glejte preglednico 2).

*Zdravila, ki se prenašajo z družino OATP in OCT1*

Paritaprevir zavira jetrna privzemna prenašalca OATP1B1 in OATP1B3, paritaprevir in ritonavir pa zavirata OATP2B1. Ritonavir *in vitro* zavira OCT1, a klinični pomen tega ni znan. Sočasna uporaba zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega skupaj z zdravili, ki so substrati OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 ali OCT1, lahko poveča koncentracijo teh substratov prenašalcev v plazmi in to lahko zahteva prilagoditev odmerka in klinično spremljanje. Med takšnimi zdravili so nekateri statini (glejte preglednico 2), feksofenadin, repaglinid in antagonisti receptorjev angiotenzina II (npr. valsartan).

Med substrati OATP1B1/3, ocenjenimi v študijah medsebojnega delovanja zdravil, so pravastatin in rosuvastatin (glejte preglednico 2).

*Zdravila, ki se prenašajo z BCRP*

Paritaprevir, ritonavir in dasabuvir *in vivo* zavirajo BCRP. Sočasna uporaba zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega skupaj z zdravili, ki so substrati BCRP, lahko zvišajo koncentracijo teh substratov prenašalcev v plazmi, zato sta lahko potrebna prilagoditev odmerka oziroma klinični nadzor. Med takšnimi zdravili so sulfasalazin, imatinib in nekateri statini (glejte preglednico 2).

Med substrati BCRP, raziskanimi v študijah medsebojnega delovanja zdravil, je rosuvastatin (glejte preglednico 2).

*Zdravila, ki se prenašajo s P-gp v črevesju*

Paritaprevir, ritonavir in dasabuvir *in vitro* sicer zavirajo P-gp, toda po uporabi z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem se izpostavljenost substratu P-gp, digoksinu, ni spremenila. Vendar pa lahko sočasna uporaba digoksina z zdravilom Viekirax brez dasabuvirja poveča koncentracijo v plazmi (glejte preglednico 2). Zdravilo Viekirax lahko poveča plazemsko izpostavljenost zdravilom, občutljivim za spremembe črevesne aktivnosti P-gp (takšen je npr. dabigatran eteksilat).

*Zdravila, ki se presnovijo z glukuronidacijo (UGT1A1)*

Paritaprevir, ombitasvir in dasabuvir zavirajo UGT1A1. Sočasna uporaba zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega skupaj z zdravili, ki se presnavljajo predvsem z UGT1A1, lahko poveča koncentracijo takšnih zdravil v plazmi; med uporabo zdravil z ozkim terapevtskim indeksom (npr. levotiroksina) je priporočljivo redno klinično spremljanje. Glejte tudi preglednico 2 za specifičen nasvet o raltegravirju in buprenorfinu, ki sta bila ocenjena v študijah medsebojnega delovanja zdravil.

*Zdravila, ki se presnovijo s CYP2C19*

Sočasna uporaba zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega lahko zmanjša izpostavljenost zdravilom, ki se presnavljajo s CYP2C19 (npr. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenitoin), zaradi česar bo morda potrebna prilagoditev odmerka in klinično spremljanje. Med substrati CYP2C19, raziskanimi v študijah medsebojnega delovanja zdravil, sta omeprazol in escitalopram (glejte preglednico 2).

*Zdravila, ki se presnovijo s CYP2C9*

Zdravilo Viekirax, uporabljeno z dasabuvirjem ali brez njega, ni vplivalo na izpostavljenost substratu CYP2C9, varfarinu. Za druge substrate CYP2C9 (NSAID (npr. ibuprofen), antidiabetiki (npr. glimepirid, glipizid)) ni pričakovati, da bi bila potrebna prilagoditev odmerka.

*Zdravila, ki se presnovijo s CYP2D6 ali CYP1A2*

Zdravilo Viekirax, uporabljeno z dasabuvirjem ali brez njega, ni vplivalo na izpostavljenost substratu CYP2D6/CYP1A2, duloksetinu. Izpostavljenost ciklobenzaprinu, ki je substrat CYP1A2, je bila zmanjšana. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka za druge substrate CYP1A2

(npr. ciprofloksacin, ciklobenzaprin, teofilin in kofein). Za substrate CYP2D6 (npr. dezipramin, metoprolol in dekstrometorfan) ni pričakovati, da bi bila potrebna prilagoditev odmerka.

#### *Zdravila, ki se v ledvicah izločajo s prenašalnimi beljakovinami*

Ombitasvir, paritaprevir in ritonavir *in vivo* ne zavirajo prenašalca organskih anionov (OAT1), kar se kaže z odsotnostjo medsebojnega delovanja s tenofovirjem (substrat OAT1). Študije *in vitro* kažejo, da ombitasvir, paritaprevir in ritonavir v klinično pomembnih koncentracijah ne zavirajo prenašalcev organskih kationov (OCT2), prenašalcev organskih anionov (OAT3) ali ekstruzijskih beljakovin več zdravil in toksinov (MATE1 in MATE2K).

Zato ni pričakovati, da bi zdravilo Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega vplivalo na zdravila, ki se v prvi vrsti izločajo skozi ledvice preko teh prenašalcev (glejte poglavje 5.2).

#### Možnost vpliva drugih zdravil na farmakokinetiko ombitasvirja, paritaprevirja in dasabuvirja

##### *Zdravila, ki zavrejo CYP3A4*

Sočasna uporaba zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4 lahko poveča koncentracijo paritaprevirja (glejte poglavje 4.3 in preglednico 2).

##### *Induktorji encimov*

Pričakovati je, da sočasna uporaba zdravila Viekirax in dasabuvirja z zdravili, ki zmerno ali močno inducirajo encime, zmanjša koncentracijo ombitasvirja, paritaprevirja, ritonavirja in dasabuvirja v plazmi in zmanjša njihov terapevtski učinek. Primeri kontraindiciranih induktorjev encimov so navedeni v poglavju 4.3 in preglednici 2.

##### *Zdravila, ki zavrejo CYP3A4 in prenašalne proteine*

Paritaprevir se odstranjuje s presnovo, ki poteka preko CYP3A4, in z izločanjem v žolču (substrat jetrnih prenašalcev OATP1B1, P-gp in BCRP). Previdnost je potrebna v primeru sočasne uporabe zdravila Viekirax z zdravili, ki so zmerni zaviralci CYP3A4 in zaviralci več prenašalcev (P-gp, BCRP in/ali OATP1B1/OATP1B3). Ta zdravila lahko klinično pomembno povečajo izpostavljenost paritaprevirju (npr. ritonavir z atazanavirjem, eritromicin, diltiazem ali verapamil).

##### *Zdravila, ki zavrejo prenašalne proteine*

Močni zaviralci P-gp, BCRP, OATP1B1 in/ali OATP1B3 lahko povečajo izpostavljenost paritaprevirju. Ni pričakovati, da bi zavrtje teh prenašalcev klinično pomembno povečalo izpostavljenost ombitasvirju in dasabuvirju.

#### Bolniki zdravljeni z antagonisti vitamina K

Ker se delovanje jeter med zdravljenjem z zdravilom Viekirax ob jemanju z ali brez dasabuvirja lahko spremeni, je priporočljivo skrbno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – International Normalised Ratio).

#### Študije medsebojnega delovanja zdravil

Priporočila za sočasno uporabo zdravila Viekirax (z dasabuvirjem ali brez njega) s številnimi zdravili so navedena v preglednici 2.

Če bolnik že jemlje zdravilo/zdravila ali med zdravljenjem z zdravilom Viekirax (z dasabuvirjem ali brez njega) začne jemati kakšno zdravilo, za katero obstaja možnost medsebojnega delovanja, je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka sočasno uporabljanega zdravila/zdravil ali ustreznem kliničnem spremljanju (preglednica 2).

Če se odmerek sočasnih zdravil zaradi zdravljenja z zdravilom Viekirax ali z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem prilagodi, je treba odmerek ponovno prilagoditi, ko se zdravljenje z zdravilom Viekirax ali zdravilom Viekirax in dasabuvirjem konča.

Preglednica 2 prikazuje vpliv na koncentracijo zdravila Viekirax (z dasabuvirjem ali brez njega) ter sočasno uporabljenih zdravil z razmerjem povprečij po metodi najmanjših kvadratov (90 % interval zaupanja).

Izrazitost interakcije med uporabo z zdravili, navedenimi v preglednici 2, je podobna ( $\leq 25$  % razlika v razmerju povprečij po metodi najmanjših kvadratov) za zdravilo Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega, razen če je navedeno drugače. Medsebojna delovanja zdravil so bila ocenjena za shemo zdravila Viekirax z dasabuvirjem, ne pa za shemo zdravila Viekirax brez dasabuvirja, skupaj s karbamazepinom, furosemidom, zolpidinom, darunavirjem 2-krat na dan, darunavirjem (uporaba zvečer), atazanavirjem (uporaba zvečer), rilpivirinom, abakavir/lamivudinom, dolutegravirjem, metforminom, sulfametoksazol/trimetoprimom, ciklobenzaprinom, karisoprodolom, hidroksidon/paracetamolom ali diazepamom. Za ta zdravila je torej mogoče rezultate in priporočila za odmerjanje pri shemi z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem ekstrapolirati na shemo z zdravilom Viekirax brez dasabuvirja.

Smer puščice kaže smer spremembe izpostavljenosti ( $C_{max}$  in AUC) paritaprevirju, ombitasvirju, dasabuvirju in sočasno uporabljenemu zdravilu ( $\uparrow$  = povečanje za več kot 20 %,  $\downarrow$  = zmanjšanje za več kot 20 %,  $\leftrightarrow$  = brez spremembe ali sprememba manj kot 20 %).

To ni izčrpen seznam.

## Preglednica 2: Interakcije med zdravilom Viekirax (z dasabuvirjem ali brez njega) in drugimi zdravili

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	$C_{max}$	AUC	$C_{trough}$	Klinične opombe
<b>ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA 1</b>						
alfuzosin  Mehanizem: Zavrtje CYP3A z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  $\uparrow$ alfuzosin				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>AMINOSALICILATI</b>						
sulfasalazin  Mehanizem: Zavrtje BCRP s paritaprevirjem, ritonavirjem in dasabuvirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  $\uparrow$ sulfasalazin				Pri sočasni uporabi sulfasalazina z zdravilom Viekirax z ali brez dasabuvirja je potrebna previdnost.
<b>ANTAGONISTI ANGIOTENZINA</b>						
valsartan losartan kandesartan	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  $\uparrow$ valsartan $\uparrow$ losartan				Pri sočasni uporabi blokatorjev angiotenzinskih receptorjev in

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 in/ali OATP1B s paritaprevirjem.		↑ kandesartan				zdravila Viekirax z ali brez dasabuvirja je priporočljivo klinično spremljanje in zmanjšanje odmerka.
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ANGINE PEKTORIS/ANTIARITMIKI</b>						
amiodaron dizopiramid dronedaron kinidin ranolazin  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ amiodaron ↑ dizopiramid ↑ dronedaron ↑ kinidin ↑ ranolazin				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
digoksin  enkratno odmerek 0,5 mg  Mehanizem: Zavrtje P-gp s paritaprevirjem, ritonavirjem in dasabuvirjem.	Viekirax + dasabuvir	↔ digoksin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Odmerka digoksina sicer ni treba prilagoditi, priporočljivo pa je ustrezno kontrolirati koncentracijo digoksina v serumu.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax brez dasabuvirja	↑ digoksin	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Zmanjšajte odmerek digoksina za 30 do 50 %. Priporočljivo je ustrezno kontrolirati koncentracijo digoksina v serumu.
		↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
<b>ANTIBIOTIKI (SISTEMSKA UPORABA)</b>						
klaritromicin  telitromicin  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4/P-gp s klaritromicinom in ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ klaritromicin  ↑ telitromicin  ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo/možen mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
eritromicin Mehanizem: Zavrtje CYP3A4/P-gp z eritromicinom, paritaprevirjem, ritonavirjem in dasabuvirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ eritromicin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Sočasna uporaba zdravila Viekirax z ali brez dasabuvirja in eritromicina lahko povzroči povečanje koncentracij eritromicina in paritaprevirja. Priporočljiva je previdnost.
fusidna kislina Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ fusidna kislina				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
sulfametoksazol, trimetoprim 800/160 mg dvakrat na dan Mehanizem: Možno povečanje dasabuvirja zaradi zavrtja CYP2C8 s trimetoprimom.	Viekirax + dasabuvir	↑ sulfametoksazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Prilagoditev odmerka za zdravilo Viekirax z ali brez dasabuvirja ni potrebna.
		↑ trimetoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NP	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NP	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NP	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan: Pričakovan podoben učinek kot pri kombinaciji Viekirax + dasabuvir.				
<b>ZDRAVILA PROTI RAKU/ZAVIRALCI KINAZ</b>						
enkorafenib Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ enkorafenib				Sočasna uporaba lahko povzroči povečano tveganje za pojav neželenih učinkov. Za podrobnejše informacije o sočasni uporabi z močnimi CYP3A zaviralci glejte navodila za predpisovanje enkorafeniba.
apalutamid enzalutamid mitotan Mehanizem: Indukcija CYP3A4 z	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
apalutamidom, enzalutamidom ali mitotanom						
fostamatinib Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ fostamatinib				Sočasna uporaba lahko povzroči povečano tveganje za pojav neželenih učinkov. Za podrobnejše informacije o sočasni uporabi z močnimi CYP3A4 zaviralci glejte navodila za predpisovanje fostamatiniba.
ibrutinib Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ ibrutinib				Sočasna uporaba lahko povzroči povečano tveganje za pojav neželenih učinkov. Za podrobnejše informacije o sočasni uporabi z močnimi CYP3A zaviralci glejte navodila za predpisovanje ibrutiniba.
imatinib Mehanizem: Zavrtje BCRP s paritaprevirjem, ritonavirjem in dasabuvirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ imatinib				Priporočljivo je klinično spremljanje in manjši odmerki imatiniba.
<b>ANTIKOAGULANTI</b>						
varfarin enkratni odmerek 5 mg in drugi antagonisti vitamina K	Viekirax + dasabuvir	↔ R-varfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Čeprav ni pričakovati nobenih sprememb v farmakokinetiki varfarina, je priporočljivo skrbno spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (INR) pri vseh antagonistih vitamina K. To je zaradi sprememb
		↔ S-varfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
	Viekirax brez dasabuvirja	↔ R-varfarin	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
	↔ S-varfarin					

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
		↔ paritaprevir ↔ ombitasvir				delovanja jeter med zdravljenjem z zdravilom Viekirax + dasabuvir.
dabigatran eteksilat  Mehanizem: Zavrtje črevesnega P-gp s paritaprevirjem in ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ dabigatran eteksilat				Zdravilo Viekirax brez dasabuvirja lahko poveča plazemske koncentracije dabigatran eteksilata. Uporabljajte previdno.
<b>ANTIPILEPTIKI</b>						
karbamazepin  200 mg enkrat na dan in nato 200 mg dvakrat na dan  Mehanizem: Indukcija CYP3A4 s karbamazepinom.	Viekirax + dasabuvir	↔ karbamazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
		↓ karbamazepin 10, 11-epoksid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NP	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NP	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	NP	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan je podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
fenobarbital  Mehanizem: Indukcija CYP3A4 s fenobarbitalom.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).



Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe	
fenitoin  Mehanizem: Indukcija CYP3A4 s fenitoinom.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
s-mefenitoin  Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↓ s-mefenitoin				Moorda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerkov s-mefenitoina.	
<b>ANTIDEPRESIVI</b>							
escitalopram  enkratni odmerek 10 mg	Viekirax + dasabuvir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NP	Prilagoditev odmerka escitaloprama ni potrebna.	
		↑ S-dezmetilcitalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NP		
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)		
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)		
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)		
	Viekirax brez dasabuvirja	↓ escitalopram	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
		↔ S-dezmetilcitalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	NP		
		↔ ombitasvir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir					
duloksetin  enkratni odmerek 60 mg	Viekirax + dasabuvir	↓ duloksetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NP	Prilagoditev odmerka duloksetina ni potrebna.  Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni treba prilagoditi.	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)		
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)		
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)		
	Viekirax brez dasabuvirja	↔ duloksetin	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
		↔ ombitasvir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (1,76-1,14)		

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe	
trazodon  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ trazodon				Trozadon naj se uporablja previdno, v poštevek pridejo manjši odmerki.	
<b>ANTIDIURETIČNI HORMON</b>							
konivaptan  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4/P-gp s konivaptanom in paritaprevirjem/ ritonavirjem/om bitasvirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ konivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
<b>ANTIMIKOTIKI</b>							
ketokonazol 400 mg enkrat na dan  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4/P-gp s ketokonazolom in paritaprevirjem/ ritonavirjem/om bitasvirjem.	Viekirax z dasabuvirjem	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NP	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NP		
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NP		
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NP		
	Viekirax brez dasabuvirja	↑ ketokonazol	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
		↑ ombitasvir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	NP				
itrakonazol posakonazol  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 in/ali P-gp z itrakonazolom, posakonazolom in paritaprevirjem/ ritonavirjem/om bitasvirjem.	Viekirax + dasabuvir  Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ itrakonazol ↑ posakonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	

Zdravilo/možen mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
vorikonazol  Mehanizem: Indukcija CYP2C19 in indukcija CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano pri učinkovinah, ki se v veliki meri presnavljajo preko CYP2C19:  ↓ vorikonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir  Ni raziskan. Pričakovano pri učinkovinah, ki se v manjši meri presnavljajo preko CYP2C19:  ↑ vorikonazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA</b>						
kolhicin  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ kolhicin				Pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter ali ledvic, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega, je priporočljivo zmanjšanje odmerka kolhicina ali prekinitev zdravljenja s kolhicinom. Pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro je uporaba kolhicina z zdravilom Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega kontraindicirana (glejte poglavje 4.3 in 4.4).
<b>ANTIHIISTAMINIKI</b>						
astemizol terfenadin  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ astemizol/terfenadin				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo/možne mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
feksofenadin  Mehanizem: Zavrtje OATP1B1 z paritaprevirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ feksofenadin				Previdnost je priporočljiva pri sočasni uporabi feksofenadina z zdravilom Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega.
<b>ANTIHIPERLIPEMIKI</b>						
gemfibrozil 600 mg dvakrat na dan  Mehanizem: Večja izpostavljenost dasabuvirju je morda posledica zavrtja CYP2C8 in zvišanje ravni paritaprevirja je morda posledica zavrtja OATP1B1 z gemfibrozilom.	Viekirax + dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NP	Sočasna uporaba z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NP	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan; brez interakcije, če je gemfibrozil uporabljen v kombinaciji z zdravilom Viekirax brez dasabuvirja.				Prilagoditev odmerka gemfibrozila ni potrebna.  Odmerka zdravila Viekirax ni treba prilagoditi.
lomitapid  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ lomitapid				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA BAKTERIJO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</b>						
rifampicin  Mehanizem: Indukcija CYP3A4 z rifampicinom.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir  ↓ dasabuvir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>ANTIPSIHOTIKI</b>						
lurasidon pimozid kvetiapin  Mehanizem:	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ primozid ↑ kvetiapin ↑ lurasidon				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.						
<b>ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV</b>						
ticagrelor  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ ticagrelor				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>PERORALNI ANTIHIPERGLIKEMIKI BIGVANIDI</b>						
metformin  Posamezni odmerek 500 mg	Viekirax + dasabuvir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NP	Prilagoditev odmerka metformina ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo Viekirax z ali brez dasabuvirja.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
<b>ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV</b>						
amlodipin  enkratni odmerek 5 mg  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipin	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NP	Zmanjšanje odmerka amlodipina za 50 % in klinična kontrola bolnika.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,069)	0,95 (0,89-1,01)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
diltiazem verapamil  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4/P-gp	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ diltiazem, verapamil  ↑ paritaprevir  ↑/↔ dasabuvir				Previdnost je priporočljiva zaradi pričakovanega povečanja izpostavljenosti paritaprevirju.  Pri sočasnem dajanju zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega in zaviralcev kalcijevih kanalčkov je priporočljivo

Zdravilo/možen mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
						zmanjšanje odmerka zaviralcev kalcijevih kanalčkov in klinično spremljanje.
nifedipin  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ nifedipin				Pri sočasnem dajanju zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega in zaviralcev kalcijevih kanalčkov je priporočljivo zmanjšanje odmerka zaviralcev kalcijevih kanalčkov in klinično spremljanje.
<b>KONTRACEPTIVI</b>						
etinilestradiol/norgestim  0,035/0,25 mg enkrat na dan  Mehanizem: morda zavrtje UGT s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega	↔ etinilestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Peroralni kontraceptivi z etinilestradiolom so kontraindicirani (glejte poglavje 4.3).
		Presnovki norgestimata:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ norelgestromin	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
noretindron (tablete, ki vsebujejo samo progestin) 0,35 mg enkrat na dan	Viekirax + dasabuvir	↔ noretindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Prilagoditev odmerka noretindrona ali zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni potrebna.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskano. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>DIURETIKI</b>						
furosemid  enkraten odmerek 20 mg	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NP	Bolnike je treba nadzirati glede kliničnih učinkov; potrebno je lahko do 50 % zmanjšanje odmerka furosemida.
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	

Zdravilo/možne mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
Mehanizem: morda zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni treba prilagoditi.
<b>ERGOT ALKALOIDI</b>						
ergotamin dihidroergotamin ergonovin metilergometrin  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ ergot derivati				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>GLUKOKORTIKOIDI (ZA INHALIRANJE)</b>						
flutikazon  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ flutikazon				Sočasna uporaba flutikazona lahko poveča sistemsko izpostavljenost flutikazonu. Sočasno uporabo zdravila Viekirax in flutikazona, zlasti dolgotrajno uporabo, se sme uvesti le, če možna korist zdravljenja pretehta tveganje za sistemske neželene učinke (glejte poglavje 4.4).
<b>ZDRAVILA Z DELOVANJEM V PREBAVILIH (PROPULZIVI)</b>						
cisaprid  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ cisaprid				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HCV</b>						
sofosbuvir		↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NP	

Zdravilo/možne mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
400 mg enkrat na dan  Mehanizem: Zavrtje BCRP in P-gp s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	Viekirax + dasabuvir	↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NP	Prilagoditev odmerka sofosbuvirja ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo Viekirax z ali brez dasabuvirja.
		↔ 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 brez dasabuvirja	Izrazitost interakcije je podobna tisti opisani pri Viekirax + dasabuvir.					
<b>ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA</b>						
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )  Mehanizem: Indukcija CYP3A4 s šentjanževko.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI PROTEAZ</b>						
Za splošen komentar o zdravljenju bolnikov s sočasno okužbo z virusom HIV, vključno z diskusijo o različnih protivirusnih zdravilih, ki jih je možno uporabiti, glejte poglavje 4.4 (Zdravljenje bolnikov, sočasno okuženih s HIV).						
atazanavir  300 mg enkrat na dan (uporabljen ob istem času)  Mehanizem: Večja izpostavljenost paritaprevirju je lahko posledica zavrtja OATP1B1/B3 in CYP3A z atazanavirjem.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Priporočeni odmerek atazanavirja je 300 mg brez ritonavirja, v kombinaciji z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem. Atazanavir je treba dajati ob istem času kot zdravilo Viekirax in dasabuvir. Odmerek ritonavirja v zdravilu Viekirax bo povzročilo okrepitev farmakokinetike atazanavirja.  Odmerek zdravila Viekirax z
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
	Viekirax brez dasabuvirja	↔ atazanavir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)			
↔ ombitasvir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.					
		↔ atazanavir	1,02	1,19	1,68	



Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
atazanavir/ ritonavir  300/100 mg enkrat na dan (uporabljena v razmaku 12 ur)  Mehanizem: Večja izpostavljenost paritaprevirju je lahko posledica zavrtja OATP1B1/B3 in CYP3A z atazanavirjem ter CYP3A z dodatnim odmerkom ritonavirja.	Viekirax + dasabuvir		(0,92-1,13)	(1,11-1,28)	(1,44-1,95)	dasabuvirjem ni treba prilagoditi.  Zdravljenje z atazanavirjem in zdravilom Viekirax brez dasabuvirja ni priporočljivo - (↑ paritaprevir).  Kombinacija atazanavirja in zdravila Viekirax + dasabuvirja zviša ravni bilirubina, zlasti kadar je ribavirin del sheme zdravljenja okužbe z virusom hepatitisa C (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
darunavir  800 mg enkrat na dan (uporabljen ob istem času)  Mehanizem: ni znan	Viekirax + dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Priporočeni odmerek darunavirja je 800 mg enkrat na dan, brez ritonavirja, če se da ob istem času kot zdravilo Viekirax in dasabuvir (odmerek ritonavirja v zdravilu Viekirax zagotavlja okrepitev farmakokinetike darunavirja). To shemo je mogoče uporabiti, če ni obsežne odpornosti proti PI (tj. odsotnost RAM, povezanih z darunavirjem), glejte tudi poglavje 4.4.  Odmerka zdravila Viekirax z
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax brez dasabuvirja	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ ombitasvir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
↑ paritaprevir		2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)		
darunavir/ ritonavir  600/100 mg dvakrat na dan	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe	
Mehanizem: ni znan	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				dasabuvirjem ni treba prilagoditi.	
darunavir/ ritonavir  800/100 mg enkrat na dan  (uporabljena v razmaku 12 ur)  Mehanizem: ni znan	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	Darunavir v kombinaciji z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem ni priporočljiv pri bolnikih z obsežno odpornostjo proti PI.	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)		
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)		
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)		
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				Zdravljenje z darunavirjem in zdravilom Viekirax brez dasabuvirja ni priporočljivo -(↑ paritaprevir).	
lopinavir / ritonavir  400/100 mg dvakrat na dan <sup>1</sup>  Mehanizem: Večja izpostavljenost paritaprevirju je lahko posledica zavrtja CYP3A/iztočni h prenašalcev z lopinavirjem in večjim odmerkom ritonavirja.	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)		
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)		
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)		
	Viekirax brez dasabuvirja	↔ lopinavir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
		↑ ombitasvir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)		
indinavir sakvinavir tipranavir  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z zaviralci proteaz.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ paritaprevir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: NENUKLEOZIDNI ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE</b>						
rilpivirin <sup>2</sup>  25 mg enkrat na dan, zjutraj s hrano  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Sočasna uporaba zdravila Viekirax z rilpivirinom enkrat na dan pride v poštev le pri bolnikih brez znanega podaljšanja intervala QT, ki ob tem tudi ne uporabljajo kakšnih drugih zdravil, ki podaljšajo interval QT. Če je takšna kombinacija uporabljena, je treba ponavljati kontrole EKG, glejte poglavje 4.4. Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni treba prilagoditi.
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
efavirenz/emtri citabin/dizoproksiltenofovirat fumarat 600/300/200 mg enkrat na dan  Mehanizem: morda indukcija CYP3A4 z efavirenzom.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Sočasna uporaba shem na podlagi efavirenza (ki je induktor encima) in kombinacije paritaprevir/ritonavir + dasabuvir je povzročila zvišanje ALT in zaradi tega zgodnje prenehanje študije.			Sočasna uporaba z efavirenzom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
nevirapin etravirin	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Sočasna uporaba je kontraindicirana (Glejte poglavje 4.3).	
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALEC PRENOSA VERIGE Z INTEGRAZO</b>						
dolutegravir		↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
50 mg enkrat na dan  Mehanizem: Morda zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, dasabuvirjem in ombitasvirjem ter zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax + dasabuvir	↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	Prilagoditev odmerka dolutegravirja ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo Viekirax z ali brez dasabuvirja.
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
↔ dasabuvir		1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)		
Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.					
raltegravir	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	
400 mg dvakrat na dan  Mehanizem: Večja izpostavljenost raltegravirju je morda posledica zavrtja UGT1A1 s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	Viekirax brez dasabuvirja	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: NUKLEOZIDNI ZAVIRALCI</b>						
abakavir/lamivu din  600/300 mg enkrat na dan	Viekirax + dasabuvir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NP	Prilagoditev odmerka abakavirja ali lamivudina ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo Viekirax z ali brez dasabuvirja.
		↓ lamivudin	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)	
Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.					
emtricitabin/tenofovir	Viekirax + dasabuvir	↔ emtricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Prilagoditev odmerka emtricitabina/tenofovirja in zdravila
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	

Zdravilo/moženi mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
200 mg enkrat na dan/300 mg enkrat na dan		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni potrebna.
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax brez dasabuvirja	↔ emtricitabin	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ ombitasvir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)	
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: FARMAKOKINETIČNI OJAČEVALEC</b>						
sheme, ki vsebujejo kobicistat  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 s kobicistatom.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir			Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
<b>ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA</b>						
rosuvastatin  5 mg enkrat na dan  Mehanizem: Zavrtje OATP1B s paritaprevirjem in zavrtje BCRP s paritaprevirjem, ritonavirjem ali dasabuvirjem.	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Največji dnevni odmerek rosuvastatina sme biti 5 mg (glejte poglavje 4.4).  Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ni treba prilagoditi.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
	Viekirax brez dasabuvirja	↑ rosuvastatin	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	Največji dnevni odmerek rosuvastatina sme biti 10 mg (glejte poglavje 4.4).  Odmerka zdravila Viekirax ni treba prilagoditi.
		↔ ombitasvir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	
		↑ pravastatin	1,37	1,82	NP	

Zdravilo/moženi mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
pravastatin  10 mg enkrat na dan  Mehanizem: Zavrtje OATP1B s paritaprevirjem.	Viekirax + dasabuvir		(1,11-1,69)	(1,60-2,08)		Zmanjšajte odmerek pravastatina za 50 %.  Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni treba prilagoditi.
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
	↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)		
	Viekirax brez dasabuvirja	↑ pravastatin	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
↑ paritaprevir		1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)		
fluvastatin  Mehanizem: zavrtje OATP1B/BCR P s paritaprevirjem  pitavastatin Mehanizem: Zavrtje OATP1B s paritaprevirjem.	Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ fluvastatin  ↑ pitavastatin				Sočasna uporaba s fluvastatinom in pitavastatinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).  Med zdravljenjem z zdravilom Viekirax je priporočljivo začasno opustiti fluvastatin in pitavastatin. Če je med obdobjem zdravljenja potrebno zdravljenje s statinom, je treba preiti na zmanjšani odmerek pravastatina ali rosuvastatina, če je mogoče.
lovastatin simvastatin atorvastatin  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4/OAT P1B	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ lovastatin, simvastatin, atorvastatin				Sočasna uporaba je kontraindicirana (Glejte poglavje 4.3).
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>						
ciklosporin	Viekirax + dasabuvir	↑ ciklosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Na začetku sočasne uporabe z zdravilom Viekirax dajte eno petino celotnega dnevnega odmerka
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44	1,72	1,85	

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
enkratni odmerek 30 mg enkrat na dan <sup>3</sup>  Mehanizem: Vpliv na ciklosporin je posledica zavrtja CYP3A4 z ritonavirjem; povečanje izpostavljenosti paritaprevirju je morda posledica zavrtja OATP/BCRP/P-gp s ciklosporinom.			(1,16-1,78)	(1,49-1,99)	(1,58-2,18)	ciklosporina enkrat na dan z zdravilom Viekirax. Kontrolirajte koncentracijo ciklosporina in prilagodite odmerek in/ali pogostnost uporabe, kot je potrebno.  Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni treba prilagoditi.
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax brez dasabuvirja	↑ ciklosporin	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)	
everolimus  0,75 mg enkratni odmerek  Mehanizem: Učinek na everolimus je posledica CYP3A4 inhibicije z ritonavirjem.	Viekirax + dasabuvir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) <sup>4</sup>	Sočasna uporaba zdravila Viekirax z everolimusom ni priporočljiva zaradi izrazitega povečanja izpostavljenosti everolimusu, katerega odmerek ne more biti ustrezno prilagojen z jakostmi odmerkov, ki so na voljo (glejte poglavje 4.4).
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
sirolimus  0,5 mg enkratni odmerek <sup>5</sup>  Mehanizem: Učinek na sirolimus je posledica CYP3A4 inhibicije z ritonavirjem.	Viekirax + dasabuvir	↑ sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) <sup>6</sup>	Sočasna uporaba sirolimusa z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem ni priporočljiva, razen kadar koristi prevladajo nad tveganji (glejte poglavje 4.4). Če je sirolimus uporabljen skupaj z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem, dajte
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				

Zdravilo/možen mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
						<p>sirolimus 0,2 mg dvakrat na teden (vsake 3 ali 4 dni na enaka dva dni vsak teden). Koncentracije sirolimusa v krvi je potrebno spremljati vsake 4 do 7 dni, dokler 3 zaporedne najnižje koncentracije ne pokažejo stabilne koncentracije sirolimusa. Odmerek sirolimusa in/ali pogostnost odmerjanja je potrebno ustrezno prilagoditi.</p> <p>5 dni po zaključenem zdravljenju z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem je potrebno ponovno vzpostaviti odmerek in pogostnost odmerjanja sirolimusa kot pred začetkom jemanja zdravila Viekirax in dasabuvirja, skupaj z rutinskim spremljanjem koncentracij sirolimusa v krvi.</p>
takrolimus  Enkraten odmerek 2 mg <sup>7</sup>  Mehanizem: Vpliv na takrolimus je posledica zavrtja	Viekirax + dasabuvir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Sočasna uporaba takrolimusa z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem ni priporočljiva, razen kadar koristi prevladajo nad tveganji (glejte poglavje 4.4).  Če so takrolimus in zdravilo Viekirax in dasabuvir uporabljeni
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↑ takrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	
	↔ ombitasvir					



Zdravilo/moženi mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax brez dasabuvirja	↓ paritaprevir				<p>Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.</p> <p>skupaj, se takrolimus ne sme dati na isti dan kot je začetek uporabe zdravila Viekirax in dasabuvirja. En dan po začetku uporabe zdravila Viekirax in dasabuvirja se lahko ponovno uvede takrolimus v zmanjšanem odmerku, ki temelji na koncentracijah takrolimusa v krvi. Priporočljivo odmerjanje takrolimusa je 0,5 mg vsakih 7 dni.</p> <p>Koncentracije takrolimusa v polni krvi je potrebno spremljati na začetku in vseskozi med sočasno uporabo z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem, odmerek in/ali pogostnost odmerjanja je potrebno ustrezno prilagoditi. Po zaključku zdravljenja z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem, je potrebno odmerek in pogostnost odmerjanja takrolimusa nadzirati s pomočjo ocene koncentracij takrolimusa v krvi.</p>
<b>AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA</b>						
salmeterol  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ salmeterol				Sočasna uporaba je kontraindicirana (Glejte poglavje 4.3).
<b>INSULINSKI SEKRETAGOGI</b>						

Zdravilo/možne mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
repaglinid  Mehanizem: Zavrtje OATP1B1 s paritaprevirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↑ repaglinid				Ko se repaglinid daje skupaj z zdravilom Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega, je potrebna previdnost in morda bo potrebno tudi zmanjšanje odmerka repaglinida.
<b>MIŠIČNI RELAKSANTI</b>						
karisoprodol Posamezen odmerek 250 mg  Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem.	Viekirax z dasabuvirje m	↓ karisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NP	Prilagoditev odmerka karisoprodola ni potrebna; povečajte odmerek, če je klinično indicirano.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
ciklobenzaprin Posamezni odmerek 5 mg  Mehanizem: Možno zmanjšanje zaradi zavrtja CYP1A2 z ritonavirjem.	Viekirax z dasabuvirje m	↓ ciklobenzaprin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NP	Prilagoditev odmerka ciklobenzaprina ni potrebna; povečajte odmerek, če je klinično indicirano.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
<b>NARKOTIČNI ANALGETIKI</b>						
Paracetamol (kot fiksni odmerek kombinacije hidrokodon/paracetamol)	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NP	Prilagoditev odmerka paracetamola ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo Viekirax z ali brez dasabuvirja.
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
Posamezni odmerek 300 mg	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
Hidrokodeon (kot fiksni odmerek kombinacije hidrokodeon/paracetamol)  Posamezni odmerek 5 mg  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax + dasabuvir	↑ hidrokodeon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NP	Razmisлити je treba o 50 % zmanjšanju odmerka hidrokodeona in/ali kliničnem spremljanju pri sočasnem dajanju s kombinacijo Viekirax z ali brez dasabuvirja.
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
<b>OPIOIDI</b>						
metadon  20-120 mg enkrat na dan <sup>8</sup>	Viekirax + dasabuvir	↔ R-metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Prilagoditev odmerka metadona in zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni potrebna.
		↔ S-metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (na podlagi primerjave med študijami)				
	Viekirax brez dasabuvirja	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
buprenorfin/nalokson  4-24 mg/1-6 mg enkrat na dan <sup>8</sup>  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem in zavrtje UGT s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	Viekirax + dasabuvir	↑ buprenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Prilagoditev odmerka buprenorfina/naloksona in zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni potrebna.
		↑ norbuprenorfin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ nalokson	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NP	
	↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (na podlagi primerjave med študijami)					
	Viekirax brez dasabuvirja	↑ buprenorfin	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	
↑ norbuprenorfin		Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
↔ nalokson		↔ ombitasvir/paritaprevir/(na podlagi primerjave med študijami)				
<b>ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE-5)</b>						
sildenafil (ko je uporabljen za	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ sildenafil				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo/možne mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
zdravljenje pljučne hipertenzije)  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.						
<b>ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE</b>						
omeprazol  40 mg enkrat na dan  Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem.	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NP	Če je klinično indicirano, uporabite večje odmerke omeprazola. Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni treba prilagoditi.
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax brez dasabuvirja	↓ omeprazol	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NP	
		↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
esomeprazol lansoprazol  Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:  ↓ esomeprazol, lansoprazol				Če je klinično indicirano, bodo morda potrebni večji odmerki esomeprazola/lansoprazola.
<b>SEDATIVI / HIPNOTIKI</b>						
zolpidem  enkraten odmerek 5 mg	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Prilagoditev odmerka zolpidema ni potrebna.  Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni treba prilagoditi.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
		↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
alprazolam  enkratno odmerek 0,5 mg  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax + dasabuvir	↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	Bolnike je priporočljivo klinično nadzirati. V poštev pride zmanjšanje odmerka alprazolama glede na klinični odziv.  Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni treba prilagoditi.
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
midazolam, ki se jemlje peroralno, triazolam  Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ midazolam ali triazolam			Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).  Če se sočasno daje midazolam parenteralno in zdravilo Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega, je potrebno natančno klinično spremljanje zaradi depresije dihanja in/ali sedacije. Razmisliti je treba tudi o prilagoditvi odmerka.	
diazepam  Posamezen odmerek 2 mg  Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem.	Viekirax + dasabuvir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NP	Prilagoditev odmerka diazepama ni potrebna; povečajte odmerek, če je klinično indicirano.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NP	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
<b>ŠČITNIČNI HORMONI</b>						
levotiroksin  Mehanizem: Zavrtje	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ levotiroksin			Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev	

Zdravilo/možne mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinične opombe
UGT1A1 s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.						odmerka levotiroksina.
<p>1. Lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg enkrat na dan (uporabljen zvečer) so uporabili tudi z zdravilom Viekirax, z dasabuvirjem ali brez njega. Vpliv na C<sub>max</sub> in AUC DAA in lopinavirja je bil podoben, kot ko sta bila lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan uporabljena skupaj z zdravilom Viekirax, z dasabuvirjem ali brez njega.</p> <p>2. V študiji je bil rilpivirin uporabljen tudi zvečer s hrano in ponoči, 4 ure po večerji, z zdravilom Viekirax + dasabuvirjem v drugih dveh skupinah. Vpliv na izpostavljenost rilpivirinu je bil podoben, kot so ga opazili, če je bil rilpivirin uporabljen zjutraj s hrano z zdravilom Viekirax + dasabuvir (prikazano v zgornji preglednici).</p> <p>3. Odmerek 100 mg ciklosporina je bil uporabljen sam, odmerek 10 mg z zdravilom Viekirax in odmerek 30 mg z zdravilom Viekirax + dasabuvirjem. Za odmerek normalizirana razmerja ciklosporina so prikazana za medsebojno delovanje z zdravilom Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega.</p> <p>4. C<sub>12</sub> = koncentracija merjena 12 ur po uporabi enkratnega odmerka everolimusa.</p> <p>5. Sirolimus 2 mg je bil uporabljen samostojno, odmerek 0,5 mg pa skupaj z zdravilom Viekirax + dasabuvir. Za odmerek normalizirana razmerja sirolimusa so prikazana za medsebojno delovanje z zdravilom Viekirax + dasabuvir.</p> <p>6. C<sub>24</sub> = koncentracija merjena 24 ur po uporabi enkratnega odmerka ciklosporina, takrolimusa ali sirolimusa.</p> <p>7. Odmerek 2 mg takrolimusa je bil uporabljen sam, odmerek 0,5 mg z zdravilom Viekirax in odmerek 2 mg z zdravilom Viekirax + dasabuvirjem. Za odmerek normalizirana razmerja takrolimusa so prikazana za medsebojno delovanje z zdravilom Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega.</p> <p>8. Za metadon, buprenorfin in nalokson so navedeni za odmerek normalizirani parametri.</p> <p>Opomba: Uporabljeni odmerki zdravila Viekirax in dasabuvirja so bili: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg enkrat na dan in dasabuvir 400 mg dvakrat na dan ali 250 mg dvakrat na dan. Izpostavljenosti dasabuvirju, ki so bile dosežene pri 400 mg formulaciji in 250 mg tableti so podobne. Zdravilo Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega so uporabljali v večkratnih odmerkih v vseh študijah medsebojnega delovanja zdravil, razen v študijah medsebojnega delovanja s karbamazepinom, gemfibrozilom, ketokonazolom in kombinacijo sulfametoksazol/trimetoprim.</p>						

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja zdravil so bile izvedene le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Če je zdravilo Viekirax uporabljeno v kombinaciji z ribavirinom, je potrebna skrajna previdnost, da bi preprečili nosečnost bolnic in partnerk bolnikov. Pri vseh živalskih vrstah, izpostavljenih ribavirinu, so

ugotovili teratogene in/ali embriocidne učinke. Zato je ribavirin pri nosečih ženskah in partnerjih nosečih žensk kontraindiciran. Za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

*Bolnice:* Ženske v rodni dobi ne smejo dobivati ribavirina, če med zdravljenjem z ribavirinom in še 4 mesece po zdravljenju ne uporabljajo učinkovite oblike kontracepcije. Etinilestradiol je kontraindiciran v kombinaciji z zdravilom Viekirax (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

*Bolniki in njihove partnerice:* Bolniki oz. njihove partnerice, ki so v rodni dobi, morajo uporabljati učinkovito obliko kontracepcije med zdravljenjem z ribavirinom in še 7 mesecev po njem.

### Nosečnost

Podatki o uporabi zdravila Viekirax pri nosečnicah so zelo omejeni. Študije ombitasvirja in paritaprevirja/ritonavirja pri živalih so pokazale malformacije (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano. Zdravila Viekirax se ne sme uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Če se ribavirin uporablja sočasno z zdravilom Viekirax, je treba upoštevati kontraindikacije za uporabo ribavirina med nosečnostjo (glejte tudi povzetek glavnih značilnosti ribavirina).

### Dojenje

Ni znano, ali se paritaprevir/ritonavir ali ombitasvir in njihovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Farmakokinetični podatki, ki so na voljo za živali, so pokazali izločanje učinkovine in presnovka v mleko (glejte poglavje 5.3). Ker ima zdravilo lahko neželene učinke na dojenčke, se je treba odločiti, ali naj ženska prekine dojenje ali zdravljenje z zdravilom Viekirax, pri čemer je treba upoštevati pomen zdravljenja za mater. Pri bolnicah, ki sočasno prejemajo ribavirin, je treba upoštevati tudi povzetek glavnih značilnosti ribavirina.

### Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Viekirax na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Viekirax nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, da je bila med zdravljenjem z zdravilom Viekirax v kombinaciji z dasabuvirjem in ribavirinom opisana utrujenost (glejte poglavje 4.8).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih značilnosti

Pri preiskovancih, ki so prejeli zdravila Viekirax in dasabuvir z ribavirinom, sta bila najpogosteje opisana neželena učinka (pri več kot 20 % preiskovancev) utrujenost in navzea. Zaradi neželenih učinkov je zdravljenje trajno prekinilo 0,2 % preiskovancev (5/2.044) in 4,8 % (99/2.044) preiskovancem so zaradi neželenih učinkov zmanjšali odmerek ribavirina.

## Seznam neželenih učinkov v preglednici

Povzetek o varnosti temelji na kumulativnih podatkih kliničnih preskušanj 2. in 3. faze pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Viekirax in dasabuvir z ribavirinom ali brez njega. Večina neželenih učinkov, predstavljenih v preglednici 3, je bila v shemah, ki so vključevale zdravilo Viekirax in dasabuvir, 1. stopnje glede na resnost.

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskem sistemu in pogostnosti. Opredelitev pogostnosti je: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) ali zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

### **Preglednica 3: Neželeni učinki zdravila ugotovljeni z zdravilom Viekirax v kombinaciji z dasabuvirjem ter z ribavirinom ali brez njega**

Pogostnost	Viekirax + dasabuvir + ribavirin* N = 2.044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		
Pogosti	anemija	
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		
Neznana pogostnost	anafilačne reakcije	anafilačne reakcije
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		
Občasni	dehidracija	
<i>Psihiatrične motnje</i>		
Zelo pogosti	nespečnost	
<i>Bolezni prebavil</i>		
Zelo pogosti	navzea, diareja	
Pogosti	bruhanje	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		
Neznana pogostnost	dekompenzacija jeter in okvara jeter	dekompenzacija jeter in okvara jeter
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		
Zelo pogosti	srbenje	
Pogosti		srbenje
Redki	angioedem	angioedem
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
Zelo pogosti	astenija utrujenost	

\*Nabor podatkov obsega vse preiskovance, okužene z genotipom 1, vključene v preskušanja 2. in 3. faze, tudi preiskovance s cirozo.

Opomba: Za laboratorijske nepravilnosti glejte preglednico 4.

### Opis izbranih neželenih učinkov

V primerjavi s preiskovanci brez ciroze, je bil pri preiskovancih s kompenzirano cirozo povečan delež posredne hiperbilirubinemije ob jemanju z ribavirinom.



### Laboratorijske nepravilnosti

Spremembe izbranih laboratorijskih vrednosti so opisane v preglednici 4. Za enostavnejšo predstavitev je tabeliranje vzporedno, vendar se ne sme neposredno primerjati preskušanj, ki so imela različne načrte.

**Preglednica 4: Izbrane laboratorijske nepravilnosti, ki so se pojavile med zdravljenjem**

Laboratorijske vrednosti	SAPPHIRE I in II	PEARL II, III in IV	TURQUOISE II (preiskovanci s cirozo)
	Viekirax in dasabuvir + ribavirin  12 tednov N = 770 n (%)	Viekirax in dasabuvir  12 tednov N = 509 n (%)	Viekirax in dasabuvir + ribavirin  12 ali 24 tednov N = 380 n (%)
<b>ALT</b>			
> 5-20 × ZNM* (3. stopnja)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × ZNM (4. stopnja)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
<b>Hemoglobin</b>			
< 100-80 g/l (2. stopnja)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80-65 g/l (3. stopnja)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (4. stopnja)	0	0	1/380 (0,3 %)
<b>Celokupni bilirubin</b>			
> 3-10 × ZNM (3. stopnja)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × ZNM (4. stopnja)	1/765 (0,1 %)	0	0
*ZNM: zgornja normalna meja v laboratoriju, ki je opravil testiranje.			

### Zvišanje ALT v serumu

V kumulativni analizi kliničnih preskušanj zdravila Viekirax in dasabuvirja, z ribavirinom ali brez njega, se je zvišanje ALT v serumu nad 5-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM) po začetku zdravljenja pojavilo pri 1 % preiskovancev. Ker je bila incidenca takšnih zvišanj med ženskami, ki so sočasno jemale zdravila z etinilestradiolom, 26 %, so takšna zdravila kontraindicirana med uporabo zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega. Z drugimi vrstami estrogenov, ki se pogosto uporabljajo za hormonsko nadomestno zdravljenje (npr. z estradiolom in konjugiranimi estrogeni), niso opažali večje incidence zvišanj ALT. Zvišanja ALT so bila praviloma asimptomatska, po navadi so se pojavila v prvih 4 tednih zdravljenja (povprečni čas 20 dni, razpon od 8 do 57 dni) in so večinoma minila med nadaljevanjem zdravljenja. Zaradi zvišanja ALT sta zdravilo Viekirax in dasabuvir prenehali uporabljati dve osebi; ena od njiju je dobivala etinilestradiol. Tri osebe so jemanje zdravila Viekirax in dasabuvirja prekinile za obdobje od enega do sedmih dni; ena od njih je dobivala etinilestradiol. Večina teh zvišanj ALT je bila prehodnih in so jih ocenili kot povezane z zdravilom. Zvišanja ALT običajno niso bila povezana z zvišanjem bilirubina. Ciroza ni bila dejavnik tveganja za zvišanje ALT (glejte poglavje 4.4).

### Zvišanje bilirubina v serumu

Pri preiskovancih, ki so dobivali zdravilo Viekirax in dasabuvir z ribavirinom, so opažali prehodno zvišanje bilirubina v serumu (pretežno indirektnega), ki je povezano z zavrtjem bilirubinskih prenašalcev OATP1B1/1B3 s paritaprevirjem in s hemolizo zaradi ribavirina. Zvišanje bilirubina se je pojavilo po

uvedbi zdravljenja, vrh je doseglo 1. teden študije in je med nadaljevanjem zdravljenja običajno izginilo. Zvišanje bilirubina ni bilo povezano z zvišanjem aminotransferaz. Zvišanje indirektnega bilirubina je bilo manj pogosto med preiskovanci, ki niso dobivali ribavirina.

#### *Prejemniki presajenih jeter*

Celotne varnostne značilnosti pri prejemnikih presadka, okuženih s HCV, ki so (poleg imunosupresivnih zdravil) prejeli zdravilo Viekirax in dasabuvir ter ribavirin, je bila podobna kot pri preiskovancih, zdravljenih z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem ter ribavirinom v kliničnih preskušanjih 3. faze, a nekateri neželeni učinki so bili pogostejši. 10 preiskovancev (29,4 %) je imelo vsaj eno poizhodiščno vrednost hemoglobina pod 10 g/dl. 10 od 34 preiskovancev (29,4 %) so zaradi znižanja hemoglobina prilagodili odmerek ribavirina, pri 2,9 % (1/34) pa so uporabo ribavirina začasno prekinili. Prilagoditev odmerka ribavirina ni vplivala na deleže SVR. 5 preiskovancev je potrebovalo eritropoetin; pri vseh se je zdravljenje z ribavirinom začelo z odmerkom od 1000 do 1200 mg na dan. Noben preiskovanec ni dobil transfuzije krvi.

#### *Bolniki, sočasno okuženi s HIV in HCV*

Celotne varnostne značilnosti pri preiskovancih sočasno okuženih s HCV in HIV-1 so bile podobne, kot so jih opazili pri preiskovancih, okuženih samo s HCV. Prehodna zvišanja celokupnega bilirubina (v glavnem indirektnega) na > 3-kratno ZNM so se pojavila pri 17 (27,0 %) preiskovancih; 15 teh preiskovancev je prejelo atazanavir. Noben preiskovanec s hiperbilirubinemijo ni imel sočasno zvišanih aminotransferaz.

#### *Preiskovanci, okuženi z genotipom GT1, z ali brez ciroze s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo*

Zdravilo Viekirax in dasabuvir z ali brez ribavirina je bilo ovrednoteno pri 68 preiskovancih z okužbo genotipa 1 z ali brez ciroze, ki so imeli hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpoved (glejte poglavje 5.1). Celotni varnostni profil pri preiskovancih s hudo okvaro ledvic je bil podoben kot pri predhodnih študijah 3. faze pri preiskovancih brez hude okvare ledvic, z izjemo tega, da je večji del preiskovancev potreboval posredovanje zaradi z ribavirinom povezanih zmanjšanj hemoglobina v serumu. Povprečna izhodiščna vrednost hemoglobina je bila 12,1 g/dl in povprečni upad hemoglobina na koncu zdravljenja pri preiskovancih, ki so jemali ribavirin, je bil 1,2 g/dl. Devetintrideset od 50 preiskovancev, ki so prejeli ribavirin, je potrebovalo prekinitve jemanja ribavirina, od teh je 11 preiskovancev bilo zdravljenih tudi z eritropoetinom. Štirje preiskovanci so imeli raven hemoglobina < 8 g/dl. Dva preiskovanca sta prejela transfuzijo krvi. Pri 18 bolnikih, okuženih z GT1b, ki niso prejeli ribavirina, niso opazili neželenih učinkov anemije. Zdravilo Viekirax z ali brez dasabuvirja je bil ovrednoten tudi brez ribavirina pri 18 bolnikih, okuženih z GT1a in GT4; pri teh preiskovancih niso opazili nobenih neželenih učinkov anemije.

#### Pediatrična populacija

Varnost zdravila Viekirax še ni ugotovljena pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let. Podatkov ni na voljo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Največji dokumentirani enkratni odmerek, uporabljen pri zdravih prostovoljcih, je bil za paritaprevir 400 mg (s 100 mg ritonavirja), za ritonavir 200 mg (s 100 mg paritaprevirja) in za ombitasvir 350 mg. S paritaprevirjem, ritonavirjem ali ombitasvirjem niso opazili s študijo povezanih neželenih učinkov. Med uporabo največjih odmerkov paritaprevirja/ritonavirja so opazili prehodno zvišanje indirektnega bilirubina. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika kontrolirati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in nemudoma je treba uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila z direktnim delovanjem na viruse; oznaka ATC: J05AP53

#### Mehanizem delovanja

Sočasna uporaba zdravila Viekirax z dasabuvirjem združuje tri direktno delujoča protivirusna zdravila z različnimi mehanizmi delovanja. Profili odpornosti se med njimi ne prekrivajo in takšno zdravljenje je usmerjeno proti HCV na več stopnjah virusnega življenjskega ciklusa. Za farmakološke lastnosti dasabuvirja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila z dasabuvirjem.

#### *Ritonavir*

Ritonavir ni aktiven proti HCV, temveč je zaviralec CYP3A, ki poveča sistemsko izpostavljenost substratu CYP3A paritaprevirju.

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir je zaviralec beljakovine NS5A HCV, ki je nujna za replikacijo virusov.

#### *Paritaprevir*

Paritaprevir je zaviralec proteaze NS3/4A HCV, ki je potrebna za proteolitično cepitev HCV-kodiranega poliproteina (v zrele oblike proteinov NS3, NS4A, NS4B, NS5A in NS5B) in je nujna za replikacijo virusov.

#### Aktivnost v celični kulturi in/ali biokemičnih študijah

#### *Ombitasvir*

V preizkusih z replikonsko celično kulturo HCV je bila EC<sub>50</sub> ombitasvirja proti sevu genotipa 1a-H77 14,1 pM in proti sevu genotipa 1b-Con1 5 pM. V prisotnosti 40 % človeške plazme je aktivnost ombitasvirja oslabela za 11- do 13-krat. Povprečna EC<sub>50</sub> ombitasvirja proti replikonom, ki so vsebovali NS5A iz skupine izolatov še nezdravljenih bolnikov z genotipom 1a in 1b, je bil v preizkusu replikonske celične kulture HCV 0,66 pM (razpon od 0,35 do 0,88 pM, n = 11) za 1a in 1,0 pM (razpon od 0,74 do 1,5 pM, n = 11) za 1b. Proti replikonskim celičnim linijam, ki so vsebovale NS5A iz posamičnih izolatov, ki so predstavljali genotipe 2a, 2b, 3a, 4a, 5a in 6a, je bila EC<sub>50</sub> ombitasvirja 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2 in 366 pM.

#### *Paritaprevir*

V preizkusu z replikonsko celično kulturo HCV je bila EC<sub>50</sub> paritaprevirja proti sevu genotipa 1a-H77 1,0 nM in proti sevu genotipa 1b-Con1 0,21 nM. V prisotnosti 40 % človeške plazme je aktivnost paritaprevirja oslabela za 24- do 27-krat. Povprečna EC<sub>50</sub> paritaprevirja proti replikonom, ki so vsebovali

NS3 iz skupine izolatov še nezdravljenih bolnikov z genotipom 1a in 1b, je bila v preizkusu replikonske celične kulture HCV 0,86 nM (razpon od 0,43 do 1,87 nM, n = 11) za 1a in 0,06 nM (razpon od 0,03 do 0,09 nM, n = 9) za 1b. Paritaprevir je imel EC<sub>50</sub> 5,3 nM proti replikonski celični liniji 2a-JFH-1 ter EC<sub>50</sub> 19, 0,09 oziroma 0,68 nM proti replikonskim celičnim linijam, ki so vsebovale NS3 iz posamičnih izolatov genotipov 3a, 4a oziroma 6a.

Ritonavir ni imel neposrednega protivirusnega učinka na replikacijo subgenomskih replikonov HCV in prisotnost ritonavirja *in vitro* ni vplivala na protivirusno delovanje paritaprevirja.

## Odpornost

### *V celični kulturi*

#### Genotip 1

Odpornost proti paritaprevirju in ombitasvirju, povezana z variantami NS3 in NS5A, selekcioniranih v celičnih kulturah ali identificiranih v kliničnih preskušanjih faze 2b in 3, so fenotipsko opredelili v ustreznih replikonih genotipa 1a ali 1b.

Pri genotipu 1a so substitucije F43L, R155K, A156T in D168A/F/H/V/Y v genu NS3 HCV zmanjšale občutljivost za paritaprevir. V replikonu genotipa 1a so substitucije F43L, R155K oziroma A156T zmanjšale aktivnost paritaprevirja za 20-, 37- in 17-krat. Substitucija D168V je zmanjšala aktivnost paritaprevirja za 96-krat, vsaka od drugih substitucij D168 pa od 50- do 219-krat. Posamične substitucije V36A/M, V55I, Y56H, Q80K ali E357K niso bistveno vplivale na aktivnost paritaprevirja pri genotipu 1a (3-krat ali manj). Dvojne variante, vključno s kombinacijami V36LM, F43L, Y56H, Q80K ali E357K z R155K ali s substitucijo D168, so zmanjšale aktivnost paritaprevirja za dodatno 2- do 3-krat glede na eno samo substitucijo R155K ali D168. V replikonu genotipa 1b so D168A, D168H, D168V in D168Y zmanjšale aktivnost paritaprevirja za 76-krat, 159-krat oziroma 337-krat. Y56H same ni bilo mogoče oceniti zaradi slabe replikacijske sposobnosti, a kombinacija Y56H in D168A/V/Y je zmanjšala aktivnost paritaprevirja za 700- do 4118-krat.

Pri genotipu 1a so substitucije M28T/V, Q30ER, L31V, H58D, Y93C/H/N in M28V + Q30R v genu NS5A HCV zmanjšale občutljivost za ombitasvir. V replikonu genotipa 1a so substituciji M28T/V in H58D zmanjšale aktivnost ombitasvirja za 896-, 58- in 243-krat, substitucije Q30E/R, L31V in Y93C/H/N pa za 1326-, 800-, 155-krat in 1675- do 66740-krat. Y93H, Y93N ali M28V so v kombinaciji s Q30R zmanjšale aktivnost ombitasvirja za več kot 42.802-krat. Pri genotipu 1b so substitucije L28T, L31F/V, pa tudi Y93H sama ali v kombinaciji z L28M, R30Q, L31F/M/V ali P58S v NS5A HCV zmanjšala občutljivost za ombitasvir. V replikonu genotipa 1b so variante na aminokislinskih mestih 30 in 31 zmanjšale aktivnost ombitasvirja za manj kot 10-krat. Aktivnost ombitasvirja se je zmanjšala za 661-, 77-, 284- oziroma 142-krat proti substitucijam genotipa 1b L28T, Y93H, R30Q v kombinaciji z Y93H oziroma L31M v kombinaciji z Y93H. Vse druge dvojne substitucije Y93H v kombinaciji s substitucijami na mestih 28, 31 ali 58 so zmanjšale aktivnost ombitasvirja za več kot 400-krat.

#### Genotip 4

Pri genotipu 4a so fenotipsko opredelili odpornost proti paritaprevirju ali ombitasvirju zaradi variant NS3 ali NS5A, izbranih v celični kulturi. Substitucije R155C, A156T/V in D168H/V v HCV NS3 so zmanjšale občutljivost za paritaprevir za 40- do 323-krat. Substitucija L28V v genu NS5A HCV je zmanjšala občutljivost za ombitasvir za 21-krat.

#### *Vpliv izhodiščnih substitucij/polimorfizmov HCV na izid zdravljenja*

Opravljena je bila kumulativna analiza preiskovancev, okuženih s HCV genotipa 1, ki so bili zdravljeni z ombitasvirjem, paritaprevirjem in dasabuvirjem (nenukleozidnim zaviralcem NS5B), z ribavirinom ali

brez njega, v kliničnih preskušanjih faze 2b in 3, za preučitev vpliva izhodiščnih substitucij/polimorfizmov NS3/4A, NS5A oziroma NS5B na izid zdravljenja pri priporočenih shemah.

V več kot 500 izhodiščnih vzorcih genotipa 1a v tej analizi sta bili najpogosteje opaženi z odpornostjo povezani varianti M28V (7,4 %) v NS5A in S556G (2,9 %) v NS5B. Q80K je sicer zelo razširjen polimorfizem NS3 (41,2 % vzorcev), vendar povzroča minimalno odpornost proti paritaprevirju. Z odpornostjo povezane variante na aminokislinskih mestih R155 in D168 v NS3 so izhodiščno opažali redko (manj kot 1 %). V več kot 200 izhodiščnih vzorcih genotipa 1b v tej analizi sta bili najpogosteje opaženi z odpornostjo povezani varianti Y93H (7,5 %) v NS5A in C316N (17,0 %) v NS5B. Glede na majhen delež neuspešnega zdravljenja, zabeležen ob uporabi priporočenih shem zdravljenja pri bolnikih, okuženih s HCV genotipa 1a in 1b, prisotnost izhodiščnih variant le malo vpliva na verjetnost za doseganje trajnega virusnega odziva (SVR).

#### *V kliničnih študijah*

Od 2.510 oseb s HCV genotipa 1, zdravljenih s shemami, ki so vsebovale ombitasvir, paritaprevir in dasabuvir, z ribavirinom ali brez njega (v obdobju 8, 12 ali 24 tednov) v kliničnih preskušanjih faze 2b in 3, je virusno neodzivnost (primarni recidiv po zdravljenju) doživelo skupno 74 (3 %). Med zdravljenjem nastale variante in njihova prevalenca v teh populacijah z virusno neodzivnostjo so prikazane v preglednici 5. Pri 67 preiskovancih, okuženih z genotipom 1a, so variante NS3 opažali pri 50 preiskovancih, variante NS5A pri 46 preiskovancih, variante NS5B pri 37 preiskovancih; med zdravljenjem nastale variante so ugotovili pri vseh 3 tarčnih genih zdravih pri 30 preiskovancih. Pri 7 preiskovancih, okuženih z genotipom 1b, so med zdravljenjem nastale variante NS3 ugotovili pri 4 preiskovancih, variante NS5A pri 2 preiskovancih ter NS3 in NS5A pri 1 preiskovancu. Noben preiskovanec, okužen z genotipom 1b, ni imel med zdravljenjem nastalih variant pri vseh 3 tarčnih genih zdravih.

**Preglednica 5: Med zdravljenjem nastale aminokislinske substitucije v kumulativni analizi shem z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem (z RBV ali brez njega) v kliničnih preskušanjih faze 2b in 3 (N = 2510)**

Tarčni gen	Nastale aminokislinske substitucije <sup>a</sup>	Genotip 1a N = 67 <sup>b</sup> % (n)	Genotip 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. Opažene pri vsaj 2 preiskovancih istega podtipa.

- b. N = 66 za tarčni gen NS5B.
- c. Substitucije so opažali v kombinaciji z drugimi nastalimi substitucijami na mestih R155 in D168 NS3.
- d. Opaženo v kombinaciji pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1b.
- e. Opaženo v kombinaciji pri 6 % (4/67) preiskovancev.

Opomba: Naslednje variante so bile selekcionirane v celični kulturi, vendar niso nastale med zdravljenjem: varianta gena NS3 A156T v genotipu 1a ter R155Q v genotipu 1b in D168H; varianta gena NS5A Y93C/H v genotipu 1a in L31F/V ali Y93H v kombinaciji z L28M, L31F/V ali P58S v genotipu 1b; in varianta gena NS5B Y448H v genotipu 1a in M414T in Y448H v genotipu 1b.

#### Trajnost z odpornostjo povezanih substitucij

Trajnost aminokislinskih substitucij v NS3, NS5A oziroma NS5B, povezanih z odpornostjo proti paritaprevirju, ombitasvirju oziroma dasabuvirju, so ocenili pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1a, v preskušanih faze 2b. Med zdravljenjem s paritaprevirjem nastale variante V36A/M, R155K ali D168V gena NS3 so ugotovili pri 47 preiskovancih. Med zdravljenjem z ombitasvirjem nastale variante M28T, M28V ali Q30R gena NS5A so ugotovili pri 32 preiskovancih. Med zdravljenjem z dasabuvirjem nastale variante M414T, G554S, S556G, G558R ali D559G/N gena NS5B so ugotovili pri 34 preiskovancih.

Varianti V36A/M in R155K gena NS3 in varianti M414T in S556G gena NS5B so ostale zaznavne 48. teden po zdravljenju, medtem ko variante D168V gena NS3 in vseh drugih variant gena NS5B 48. teden po zdravljenju niso ugotovili. Vse med zdravljenjem nastale variante gena NS5A so ostale zaznavne 48. teden po zdravljenju. Zaradi visokih deležev SVR pri genotipu 1b trendov trajnosti med zdravljenjem nastalih variant pri tem genotipu ni bilo mogoče ugotoviti.

Nezaznava virusa, ki je nosilec z odpornostjo povezane substitucije, ne pomeni, da odporni virus ni več prisoten v klinično pomembni koncentraciji. Dolgoročni klinični vpliv pojava oziroma trajnosti virusov s substitucijami, povezanimi z odpornostjo proti zdravilom Viekirax in dasabuvirju, na zdravljenje, v prihodnje ni znan.

#### Navzkrižna odpornost

Po skupini je mogoče navzkrižno odpornost pričakovati med zaviralci NS5A, zaviralci proteaz NS3/4A in nenukleozidnimi zaviralci NS5B. Vpliv predhodnega zdravljenja z ombitasvirjem, paritaprevirjem ali dasabuvirjem na učinkovitost drugih zaviralcev NS5A, zaviralcev proteaz NS3/4A ali zaviralcev NS5B ni raziskan.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Klinične študije pri preiskovancih, okuženih s hepatitisom C genotipa 1*

Učinkovitost in varnost zdravila Viekirax v kombinaciji z dasabuvirjem (z ribavirinom ali brez njega) so preučili v osmih kliničnih preskušanih 3. faze (vključno z dvema preskušanjema izključno pri bolnikih s cirozo (Child-Pugh A)) pri več kot 2.360 preiskovancih s kronično okužbo s hepatitisom C genotipa 1, kot povzema preglednica 6.

#### **Preglednica 6: Globalne multicentrične študije 3. faze z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem, z**

**ribavirinom (RBV) ali brez njega.**

Preskušanje	Število zdravljenih preiskovancev	HCV genotip (GT)	Povzetek načrta študije
<b>Še nezdravljeni, brez ciroze</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Skupina A: Viekirax in dasabuvir + RBV Skupina B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Skupina A: Viekirax in dasabuvir+ RBV Skupina B: Viekirax in dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Skupina A: Viekirax in dasabuvir+ RBV Skupina B: Viekirax in dasabuvir
GARNET (odprta)	166	GT1b	Viekirax in dasabuvir (8 tednov)
<b>Že zdravljeni s peginterferonom + ribavirinom, brez ciroze</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Skupina A: Viekirax in dasabuvir + RBV Skupina B: Placebo
PEARL II (odprta)	179	GT1b	Skupina A: Viekirax in dasabuvir+ RBV Skupina B: Viekirax in dasabuvir
<b>Še nezdravljeni in že zdravljeni peginterferonom + ribavirinom, s kompenzirano cirozo</b>			
TURQUOISE II (odprta)	380	GT1	Skupina A: Viekirax in dasabuvir + RBV (12 tednov) Skupina B: Viekirax in dasabuvir + RBV (24 tednov)
TURQUOISE III (odprta)	60	GT1b	Viekirax in dasabuvir (12 tednov)

V vseh osmih preskušanjih je bil odmerek zdravila Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg enkrat na dan in odmerek dasabuvirja 250 mg dvakrat na dan. Preiskovanci, ki so dobivali ribavirin, so dobivali odmerek 1000 mg ribavirina na dan, če so tehtali manj kot 75 kg, oziroma odmerek 1200 mg na dan, če so tehtali 75 kg ali več.

Trajni virusni odziv (SVR – *sustained virologic response*) je bil v študijah 3. faze primarni opazovani dogodek za določitev deleža ozdravitve HCV. Opredeljen je bil kot nemogoča kvantifikacija ali nezaznavnost HCV RNA 12 tednov po koncu zdravljenja (SVR12). Trajanje zdravljenja je bilo v vsakem preskušanju fiksno in ga niso prilagajali koncentraciji HCV RNA pri preiskovancih (algoritem brez upoštevanja odziva). Koncentracijo HCV RNA v plazmi so v kliničnih preskušanjih merili s testom COBAS TaqMan HCV test (verzija 2.0), ki je namenjen za uporabo s sistemom High Pure System. (razen pri GARNET študiji, kjer so uporabili COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV test v2.0). Preizkus s sistemom High Pure System je imel spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ) 25 i.e./ml in preizkus z AmpliPrep 15 i.e./ml.

## *Klinična preskušanja pri še nezdravljenih odraslih*

### SAPPHIRE-I – genotip 1, še nezdravljeni, brez ciroze

Oblika preskušanja: randomizirano, globalno, multicentrično, dvojno slepo, s placebom kontrolirano  
Zdravljenje: Viekirax in dasabuvir z ribavirinom, odvisnim od telesne mase, 12 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N = 631) so bili mediano stari 52 let (razpon: od 18 do 70); 54,5 % je bilo moških; 5,4 % je bilo črncev; 15,2 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 79,1 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 15,4 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 8,7 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3); 67,7 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1a; 32,3 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1b.

### **Preglednica 7: SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1, v preskušanju SAPPHIRE-I**

Izid zdravljenja	Viekirax in dasabuvir z RBV 12 tednov		
	n/N	%	95 % IZ
<b>Celotni SVR12</b>	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV genotip 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV genotip 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>			
VN med zdravljenjem <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Recidiv	7/463	1,5	
Drugo <sup>b</sup>	9/473	1,9	

a. Potrjen HCV  $\geq 25$  i.e./ml po HCV RNA  $< 25$  i.e./ml med zdravljenjem, potrjeno povečanje HCV RNA za 1 log<sub>10</sub> i.e./ml od najnižje točke, ali HCV RNA stalno  $\geq 25$  i.e./ml ob vsaj 6 tednih zdravljenja.

b. "Drugo" vključuje zgodnjo ukinitvev zdravila, ki ni posledica virusne neodzivnosti in manjkajoče vrednosti HCV RNA znotraj okna SVR12.

Virusna neodzivnost med zdravljenjem se ni pojavila pri nobenem preiskovancu, okuženem s HCV genotipa 1b, recidiv pa se je pojavil pri enem takšnem preiskovancu.

### PEARL-III – genotip 1b, še nezdravljeni, brez ciroze

Oblika preskušanja: randomizirano, globalno, multicentrično, dvojno slepo, s kontrolirano shemo  
Zdravljenje: Viekirax in dasabuvir brez ribavirina ali z ribavirinom, odvisnim od telesne mase, 12 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N = 419) so bili mediano stari 50 let (razpon: od 19 do 70), 45,8 % je bilo moških; 4,8 % je bilo črncev; 9,3 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 73,3 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 20,3 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 10,0 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3).



**Preglednica 8: SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1b, v preskušanju PEARL III**

Izid zdravljenja	Viekirax in dasabuvir 12 tednov					
	Z RBV			Brez RBV		
	n/N	%	95 % IZ	n/N	%	95 % IZ
<b>Celotni SVR12</b>	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>						
VN med zdravljenjem	1/210	0,5		0/209	0	
Recidiv	0/210	0		0/209	0	
Drugo	0/210	0		0/209	1,0	

*PEARL-IV – genotip 1a, še nezdravljeni, brez ciroze*

Oblika preskušanja: randomizirano, globalno, multicentrično, dvojno slepo, s kontrolirano shemo  
Zdravljenje: Viekirax in dasabuvir brez ribavirina ali z ribavirinom, odvisnim od telesne mase, 12 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N = 305) so bili mediano stari 54 let (razpon: od 19 do 70); 65,2 % je bilo moških; 11,8 % je bilo črncev; 20,7 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 86,6 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 18,4 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 17,7 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3).

**Preglednica 9: SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1a, v preskušanju PEARL IV**

Izid zdravljenja	Viekirax in dasabuvir 12 tednov					
	Z RBV			Brez RBV		
	n/N	%	95 % IZ	n/N	%	95 % IZ
<b>Celotni SVR12</b>	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>						
VN med zdravljenjem	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidiv	1/98	1,0		10/194	5,2	
Drugo	1/100	1,0		4/205	2,0	

*GARNET – genotip 1b, še nezdravljeni, brez ciroze*

Oblika: odprto, z eno samo skupino, globalno, multicentrično  
Zdravljenje: zdravilo Viekirax in dasabuvir 8 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N=166) so bili mediano stari 53 let (razpon: od 22 do 82); 56,6 % je bilo žensk; 3,0 % je bilo Azijcev; 0,6 % je bilo črncev; 7,2 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 6.000.000 i.e./ml; 9 % jih je imelo napredujočo fibrozo (F3) in 98,2 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1b (en preiskovanec je imel okužbo genotipa 1a, eden genotipa 1d in eden genotipa 6).

**Preglednica 10: SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 1b, brez ciroze**

	<b>Zdravilo Viekirax in dasabuvir 8 tednov</b> <b>n/N (%)</b>
SVR <sub>12</sub>	160/163 (98,2)
95% IZ <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. Izračunano z uporabo normalnega približka za binomsko porazdelitev

b. En bolnik je prenehal z zdravljenjem zaradi nekompliance

c. Ponovitev pri 2/15 bolnikov (potrjena HCV RNA  $\geq 15$  i.e./mL po zdravljenju pred ali med SVR12 oknom med preiskovanci s HCV RNA  $< 15$  i.e./mL pri zadnjem merjenju z najmanj 51 dnevi zdravljenja).

*Klinična preskušanja pri odraslih, že zdravljenih s peginterferonom + ribavirinom*

*SAPPHIRE-II – genotip 1, že zdravljeni s pegIFN + RBV, brez ciroze*

Oblika preskušanja: randomizirano, globalno, multicentrično, dvojno slepo, s placebom kontrolirano

Zdravljenje: zdravilo Viekirax in dasabuvir z ribavirinom, odvisnim od telesne mase, 12 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N = 394) so bili mediano stari 54 let (razpon: od 19 do 71); 49,0 % jih predhodno ni imelo odziva na pegIFN/RBV; 21,8 % jih je predhodno imelo delen odziv na pegIFN/RBV in 29,2 % jih je predhodno imelo recidiv ob pegIFN/RBV; 57,6 % je bilo moških; 8,1 % je bilo črncev; 20,6 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 87,1 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i.e./ml; 17,8 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 14,5 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3); 58,4 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1a; 41,4 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1b.

**Preglednica 11: SVR12 pri preiskovancih, že zdravljenih s peginterferonom + ribavirinom, okuženih z genotipom 1, v preskušanju SAPPHIRE-II**

<b>Izid zdravljenja</b>	<b>Viekirax in dasabuvir z RBV 12 tednov</b>		
	<b>n/N</b>	<b>%</b>	<b>95 % IZ</b>
<b>Celotni SVR12</b>	286/297	96,3	94,1, 98,4
<b>HCV genotip 1a</b>	166/173	96,0	93,0, 98,9
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Predhodno delen odziv na pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
<b>HCV genotip 1b</b>	119/123	96,7	93,6, 99,9
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Predhodno delen odziv na pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>			
VN med zdravljenjem	0/297	0	
Recidiv	7/293	2,4	
Drugo	4/297	1,3	

Virusna neodzivnost med zdravljenjem se ni pojavila pri nobenem preiskovancu, okuženem s HCV genotipa 1b, recidiv pa se je pojavil pri 2 takšnih preiskovancih.

PEARL-II – genotip 1b, že zdravljeni s pegIFN + RBV, brez ciroze

Oblika preskušanja: randomizirano, globalno, multicentrično, odprto

Zdravljenje: zdravilo Viekirax in dasabuvir brez ribavirina ali z ribavirinom, odvisnim od telesne mase, 12 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N = 179) so bili mediano stari 57 let (razpon: od 26 do 70); 35,2 % jih predhodno ni imelo odziva na pegIFN/RBV; 28,5 % jih je predhodno imelo delen odziv na pegIFN/RBV in 36,3 % jih je predhodno imelo recidiv ob pegIFN/RBV; 54,2 % je bilo moških; 3,9 % je bilo črncev; 12,8 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 87,7 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 17,9 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 14,0 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3).

**Preglednica 12: SVR12 pri preiskovancih, že zdravljenih s peginterferonom + ribavirinom, okuženih z genotipom 1b, v preskušanju PEARL II**

Izid zdravljenja	Viekirax in dasabuvir 12 tednov					
	Z RBV			Brez RBV		
	n/N	%	95 % IZ	n/N	%	95 % IZ
<b>Celotni SVR12</b>	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Predhodno delen odziv na pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>						
VN med zdravljenjem	0/88	0		0/91	0	
Recidiv	0/88	0		0/91	0	
Drugo	2/88	2,3		0/91	0	

*Klinično preskušanje pri preiskovancih s kompenzirano cirozo*

TURQUOISE-II – še nezdravljeni ali že zdravljeni s pegIFN + RBV, s kompenzirano cirozo

Oblika preskušanja: randomizirano, globalno, multicentrično, odprto

Zdravljenje: zdravilo Viekirax in dasabuvir z ribavirinom, odvisnim od telesne mase, 12 ali 24 tednov

Zdravljeni preiskovanci (N = 380) so bili mediano stari 58 let (razpon: od 21 do 71); 42,1 % jih še ni bilo zdravljenih, 36,1 % jih predhodno ni imelo odziva na pegIFN/RBV; 8,2 % jih je predhodno imelo delen odziv na pegIFN/RBV in 13,7 % jih je predhodno imelo recidiv ob pegIFN/RBV; 70,3 % je bilo moških; 3,2 % je bilo črncev; 14,7 % jih je imelo število trombocitov manj kot  $90 \times 10^9/l$ ; 49,7 % jih je imelo albumin manj kot 40 g/l; 86,1 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i. e./ml; 24,7 % jih je imelo v anamnezi depresijo ali bipolarno motnjo; 68,7 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1a, 31,3 % pa okužbo s HCV genotipa 1b.

**Preglednica 13: SVR12 pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1, ki so imeli kompenzirano cirozo in še niso bili zdravljeni ali so bili predhodno zdravljeni s pegIFN/RBV.**

Izid zdravljenja	Viekirax in dasabuvir z RBV					
	12 tednov			24 tednov		
	n/N	%	IZ <sup>a</sup>	n/N	%	IZ <sup>a</sup>
<b>Celotni SVR12</b>	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
<b>HCV genotip 1a</b>	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Še nezdravljeni	59/64	92,2		53/56	94,6	
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Predhodno delno odzivni na pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV genotip 1b</b>	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Še nezdravljeni	22/22	100		18/18	100	
Predhodno brez odziva na pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Predhodno delno odzivni na pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Predhodno recidiv ob pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>						
VN med zdravljenjem	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidiv	12/203	5,9		1/164	0,6	
Drugo	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. Za primarne opazovane dogodke učinkovitosti (celotni delež SVR12) so uporabljeni 97,5 % intervali zaupanja; za dodatne opazovane dogodke učinkovitosti (deleži SVR12 pri preiskovancih, okuženih s HCV genotipov 1a in 1b) so uporabljeni 95 % intervali zaupanja.

Deleži recidivov pri preiskovancih z GT1a in cirozo so predstavljeni v preglednici 14 glede na izhodiščne laboratorijske vrednosti.

**Preglednica 14: TURQUOISE-II: Deleži recidivov glede na izhodiščne laboratorijske vrednosti, po 12 in 24 tednih zdravljenja, pri preiskovancih s kompenzirano cirozo, okuženih z genotipom 1a**

	Viekirax in dasabuvir z RBV 12-tedenska skupina	Viekirax in dasabuvir z RBV 24-tedenska skupina
Število odzivnih na koncu zdravljenja	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombociti ≥ 90 x 10 <sup>9</sup> /l, IN albumin ≥ 35 g/l pred zdravljenjem		
Da (za vse tri zgoraj naštete parametre)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Ne (za kateri koli zgoraj našteti parameter)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP= alfa fetoprotein v serumu		

Med preiskovanci, ki so imeli izhodiščno ugodne vse tri laboratorijske vrednosti (AFP < 20 ng/ml, trombocite ≥ 90 x 10<sup>9</sup>/l in albumin ≥ 35 g/l), so bili deleži recidiva, pri zdravljenih 12 tednov in zdravljenih 24 tednov, podobni.

*TURQUOISE-III – še nezdravljeni ali že zdravljeni s pegIFN + RBV, s kompenzirano cirozo*

Oblika preskušanja: globalno, multicentrično, odprto

Zdravljenje: zdravilo Viekirax in dasabuvir brez ribavirina, 12 tednov

60 bolnikov je bilo randomiziranih in zdravljenih in 60/60 (100 %) jih je doseglo SRV12. Glavne značilnosti so prikazane spodaj.

**Preglednica 15: Glavne demografske značilnosti v TURQUOISE-III**

<b>Značilnosti</b>	<b>N = 60</b>
Starost, mediana leta (razpon)	60.5 (26-78)
Moški spol, n (%)	37 (61)
Predhodno zdravljenje za HCV:	
nezdravljeni, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Izhodiščni albumin, median g/L	40.0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Izhodiščno število trombocitov, mediano (× 10 <sup>9</sup> /L)	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Kumulativne analize kliničnih preskušanj

*Trajnost odziva*

Skupno je imelo v kliničnih preskušanjih 2. in 3. faze rezultate HCV RNA za SVR12 in za SVR24 660 preiskovancev. Pri teh preiskovancih je bila pozitivna napovedna vrednost SVR12 za SVR24 99,8 %.

*Kumulativna analiza učinkovitosti*

V kliničnih preskušanjih 3. faze je 1075 preiskovancev (vključno s 181 s kompenzirano cirozo), okuženih s HCV genotipa 1, prejelo priporočeno shemo (glejte poglavje 4.2). Preglednica 16 prikazuje deleže SVR za te preiskovance.

Od preiskovancev, ki so prejeli priporočeno shemo, jih je SVR skupno doseglo 97 % (med temi je 181 preiskovancev s kompenzirano cirozo doseglo 97 % SVR), medtem ko se je pri 0,5 % pojavil virusni preboj, pri 1,2 % pa recidiv po zdravljenju.

**Preglednica 16: Deleži SVR12 glede na priporočene sheme zdravljenja in po populacijah bolnikov**

Trajanje zdravljenja	HCV Genotip 1b Viekirax in dasabuvir		HCV Genotip 1a Viekirax in dasabuvir z RBV	
	Brez ciroze	S kompenzirano cirozo	Brez ciroze	S kompenzirano cirozo
	12 tednov	12 tednov	12 tednov	24 tednov
Še nezdravljeni	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Zdravljeni s pegIFN + RBV	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Predhoden recidiv	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Predhoden delni odziv	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/19)
Predhodno brez odziva	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Drugi neuspehi s pegIFN/RBV	0	100% (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>SKUPAJ</b>	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+Druge vrste neuspehov s pegIFN/RBV vključuje slabše dokumentirane neodzive, recidive/preboje ali druge neuspehe s pegIFN.

Pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1b, so raziskali tudi zdravilo Viekirax brez ribavirina in brez dasabuvirja, in sicer v študijah 2. faze M13-393 (PEARL-I) in M12-536. Študija PEARL I je potekala v ZDA in Evropi, M12-536 pa na Japonskem. V raziskavo vključeni preiskovanci, ki so že bili zdravljeni, so bili primarno neodzivni na pegIFN/RBV. Odmerki ombitasvirja, paritaprevirja in ritonavirja so bili v študiji PEARL-I 25 mg, 150 mg in 100 mg 1-krat na dan, odmerek paritaprevirja v študiji M12-536 pa je bil 100 mg ali 150 mg. Pri še nezdravljenih bolnikih je zdravljenje trajalo 12 tednov, pri že zdravljenih od 12 do 24 tednov, in pri bolnikih s cirozo 24 tednov. V celoti je po 12 do 24 tednih zdravljenja SVR12 doseglo 107 od 113 bolnikov brez ciroze in 147 od 155 bolnikov s cirozo.

Zdravilo Viekirax z ribavirinom in brez dasabuvirja so preučevali 12 tednov pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1, brez ciroze, in sicer takih, ki še niso bili zdravljeni kot tudi takih, ki so že bili zdravljeni v študiji 2. faze M11-652 (AVIATOR). Odmerki paritaprevirja so bili 100 mg in 200 mg ter ombitasvirja 25 mg. Odmerjanje ribavirina je bilo odvisno od telesne mase (1000 mg – 1200 mg na dan). Skupno je 72 od 79 preiskovancev, ki še niso bili zdravljeni (45 od 52 GT1a in 27 od 27 GT1b) in 40 od 45 preiskovancev, ki so že bili zdravljeni (21 od 26 GT1a in 19 od 19 GT1b) doseglo SVR12 po 12 tednih zdravljenja.

#### *Vpliv prilagoditve odmerka ribavirina na verjetnost SVR*

V kliničnih preskušanjih 3. faze 91,5 % preiskovancev med zdravljenjem ni potrebovalo prilagoditve odmerka ribavirina. Med 8,5 % preiskovancev, ki so jim med zdravljenjem prilagodili odmerek ribavirina, je bil delež SVR (98,5 %) primerljiv tistemu med preiskovanci, ki so začetni odmerek ribavirina ohranili ves čas zdravljenja.

*TURQUOISE-I – še nezdravljeni ali že zdravljeni s pegIFN + RBV, s sočasno HCV GT1 ali GT4/HIV-1 okužbo, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo*

Oblika: randomizirano, globalno, multicentrično, odprto  
 Zdravljenje: Zdravilo Viekirax z ali brez dasabuvirja z ali brez ribavirina, odmerjenega glede na telesno maso, 12 ali 24 tednov

Za priporočila o odmerjanju pri bolnikih, sookuženih s HCV/HIV-1, glejte poglavje 4.2. Preiskovanci okuženi s HCV GT1 ali 4 s sočasno HIV-1 okužbo so prejeli stabilno shemo antiretrovirusne terapije (ART) za HIV1, ki je vključevala z ritonavirjem okrepljeni atazanavir, raltegravir, dolutegravir (samo del 2) ali darunavir (samo del 1b in del 2 GT4) uporabljen z osnovno shemo tenofovirja ter emtricitabina ali lamivudina.

Prvi del študije je bila pilotna faza 2, sestavljena iz 2 delov; dela 1a (63 preiskovancev) in dela 1b (22 preiskovancev). Drugi del študije je bila faza 3, sestavljena iz 233 preiskovancev.

V delu 1a so vsi preiskovanci prejeli zdravilo Viekirax in dasabuvir z ribavirinom 12 ali 24 tednov. Mediana starost zdravljenih preiskovancev (N = 63) je bila 51 let (razpon: od 31 do 69); 24 % je bilo črncev, 19 % jih je imelo kompenzirano cirozo, 67 % jih še ni bilo zdravljenih, 33 % jih je doživelo neuspeh predhodnega zdravljenja pegIFN/RBV, 89 % jih je imelo okužbo s HCV genotipa 1a.

V delu 1b so vsi preiskovanci prejeli zdravilo Viekirax in dasabuvir z ribavirinom 12 tednov. Mediana starosti zdravljenih preiskovancev (N = 22) je bila 54 let (razpon: od 34 do 68); 41 % je bilo črncev; 14 % jih je imelo kompenzirano cirozo; 86 % jih še ni bilo zdravljenih; 14 % jih je doživelo neuspeh predhodnega zdravljenja s pegIFN/RBV; 68 % jih je imelo okužbo HCV genotipa 1a.

V delu 2 so preiskovanci s HCV GT1 prejeli zdravilo Viekirax in dasabuvir z ali brez ribavirina 12 ali 24 tednov. Preiskovanci s HCV GT4 so prejeli zdravilo Viekirax z ribavirinom 12 ali 24 tednov. Mediana starosti zdravljenih preiskovalcev (N= 233) je bila 49 let (razpon: od 26 do 69); 10 % je bilo črncev, 12 % jih je imelo kompenzirano cirozo; 66 % jih še ni bilo zdravljenih; 32 % jih je doživelo neuspeh predhodnega zdravljenja s pegIFN/RBV, 2 % jih je doživelo neuspeh predhodnega zdravljenja s sofosbuvirjem.

Preglednica 17 prikazuje analizo primarne učinkovitosti SVR12 pri preiskovancih, sočasno okuženih s HCV GT1/HIV-1, ki so prejeli priporočen režim zdravljenja v delu 2 študije TURQUOISE-I.

**Preglednica 17: Primarna SVR12 ocena za del 2, preiskovanci, sočasno okuženi s HCV GT1/HIV-1, v študiji TURQUOISE-I**

Opazovani dogodek	Zdravilo Viekirax in dasabuvir z ali brez ribavirina 12 or 24 tednov N = 200 <sup>a</sup>
SVR12, n/N (%) [95 % CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Izid pri preiskovancih, ki niso dosegli SVR12	
Virusna neodzivnost med zdravljenjem	1
Recidiv po zdravljenju	1
Drugo <sup>b</sup>	4

a. Vključuje vse preiskovance s HCV GT1 v delu 2 in izključuje preiskovance iz skupine G, ki niso prejeli priporočenega režima zdravljenja.

b. Vključuje preiskovance, ki so prenehali z zdravljenjem zaradi neželenih učinkov, ki so jih prenehali spremljati v zvezi z neželenimi učinki ali pa so sami odstopili in preiskovance, ki so se ponovno okužili.

Analize učinkovitosti izvedene na drugih delih študije so prikazale podobno visoke deleže SVR12. V delu 1a je bil SVR12 dosežen pri 29/32 (93,5 %) preiskovancih v 12-tedenski skupini (95 % CI: 79,3 % - 98,2 %) in pri 29/32 (90,6 %) preiskovancih v 24-tedenski skupini (95 % CI: 75,8 % - 96,8 %). Bil je 1 primer recidiva v 12-tedenski skupini in 1 primer virusne neodzivnosti na zdravljenje v 24-tedenski skupini. V delu 1b je bil SVR12 dosežen pri 22/22 (100 %) preiskovancih (95 % CI: 85,1 %, 100 %). V delu 2 je bil SVR12 dosežen pri 27/28 (96,4 %) preiskovancih s sočasno okužbo HCV GT4/HIV-1 (95 % CI: 82,3 %, 99,4 %) brez primerov virusne neodzivnosti na zdravljenje.

Deleži SVR12 pri preiskovancih, sočasno okuženih s HCV/HIV-1, so se skladali z deleži SVR12, ugotovljenimi v preskušanjih 3. faze pri preiskovancih, okuženih samo s HCV.

### CORAL-I: še nezdravljeni ali že zdravljeni s pegIFN + RBV, vsaj 3 mesece po presaditvi jeter ali 12 mesecev po presaditvi ledvic

Oblika: randomizirano, globalno, multicentrično, odprto

Zdravljenje: Zdravilo Viekirax in dasabuvir 12 ali 24 tednov z ali brez ribavirina (odmerki določeni s strani raziskovalca), za okužbo s GT1 in GT4

Preiskovanci s presajenimi jetri, brez ciroze in z okužbo GT1, so prejeli zdravilo Viekirax in dasabuvir 12-24 tednov, z ali brez RBV. Preiskovanci s presajenimi jetri z cirozo so prejeli zdravilo Viekirax in dasabuvir z RBV (GT1a 24 tednov [n=4], GT1b 12 tednov [n=2]). Preiskovanci s presajenimi ledvicami in brez ciroze so zdravilo prejeli 12 tednov (z RBV za GT1a [n=9], brez RBV za GT1b [n=3]). Preiskovanci s presajenimi jetri in GT4 okužbo so prejeli zdravilo Viekirax z RBV (brez ciroze 12 tednov [n=2] in z cirozo 24 tednov [n=1]). Odmerek ribavirina je bil prepuščen raziskovalčevi presoji; večina bolnikov je kot začetni odmerek prejela od 600 do 800 mg na dan in večina bolnikov je tudi na koncu zdravljenja prejela od 600 do 800 mg na dan.

Zdravljenih je bilo 129 preiskovancev, 84 z GT1a, 41 z GT1b, 1 z drugim GT1 in 3 z GT4 okužbo. Celokupno jih je 61 % imelo fibrozo stopnje F0-F1, 26 % F2, 9 % F3 in 4 % F4. 61 % jih je bilo pred presaditvijo že zdravljenih za HCV. Kot imunosupresivno terapijo je večina preiskovancev dobivala takrolimus (81 %), ostali pa ciklosporin.

Izmed vseh GT1 preiskovancev, ki so prestali presaditev jeter, jih je 111/114 (97,4 %) doseglo SVR12; z 2 primeroma ponovitve bolezni po zdravljenju in 1 primerom preboja med zdravljenjem. Izmed vseh GT1 preiskovancev, ki so prestali presaditev ledvic, jih je 9/12 (75 %) doseglo SVR12; vendar pa ni bilo virusne neodzivnosti. Vsi 3 (100 %) preiskovanci z okužbo GT4, ki so prestali presaditev jeter, so dosegli SVR12.

### *Klinična preskušanja pri prejemnikih opioidnega nadomestnega zdravljenja*

V multicentrični, odprti študiji 2. faze z eno samo skupino, je 38 še nezdravljenih bolnikov oz. bolnikov, že zdravljenih s pegIFN/RBV, brez ciroze, in okuženih z genotipom 1, ki so dobivali stabilne odmerke metadona (N = 19) ali buprenorfina, z naloksonom ali brez njega (N = 19), 12 tednov prejelo zdravilo Viekirax in dasabuvir skupaj z ribavirinom. Mediana starost zdravljenih preiskovancev je bila 51 let (razpon: od 26 do 64); 65,8 % je bilo moških in 5,3 % je bilo črncev. Večina (86,6 %) jih je imela izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i.e./ml in večina (84,2 %) je bila okužena z genotipom 1a; 15,8 % jih je imelo portalno fibrozo (F2) in 5,3 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3); 94,7 % jih predhodno še ni bilo zdravljenih za HCV.



Skupno je SVR12 doseglo 37 (97,4 %) od 38 preiskovancev. Pri nobenem preiskovancu se med zdravljenjem nista pojavila virusna neodzivnost ali recidiv.

RUBY-I – še nezdravljeni ali zdravljeni s pegIFN + RBV z ali brez ciroze, ki imajo hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpoved

Oblika: multicentrična, odprta

Zdravljenje: zdravilo Viekirax in dasabuvir z ali brez RBV 12 ali 24 tednov

Huda okvara ledvic ali končna ledvična odpoved vključuje CKD 4. stopnje, definirane kot eGFR <30-15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ali CKD 5. stopnje, definirane kot <15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ali če je potrebna hemodializa. Zdravljeni preiskovanci (N = 68) so imeli povprečno starost 58 let (razpon: 32-77 let); 83,8 % je bilo moških; 58,8 % je bilo črne rase; 73,5 % preiskovancev je bilo okuženih s HCV GT1a; 75,0 % je imelo CKD 5. stopnje in 69,1 % je bilo na hemodializi.

Štiriinšestdeset od 68 (94,1 %) preiskovancev je doseglo SVR12. Pri enem preiskovancu je prišlo do ponovitve bolezni v 4. tednu po koncu zdravljenja, 2 preiskovanca sta predčasno prenehala z jemanjem proučevanega zdravila in 1 preiskovanec je imel manjkajoč SVR12 podatek.

Glejte tudi poglavje 4.8 glede razlage o varnostnih podatkih za RUBY-I.

V drugi odprti študiji faze 3b, ki je ocenila zdravilo Viekirax z ali brez dasabuvirja 12 tednov in brez RBV pri še nezdravljenih GT1a in GT4 bolnikih brez ciroze, s CKD stopnje 4 ali 5 (Ruby II), je bila stopnja SVR12 94,4 % (17/18); pri tem se pri nobenem preiskovancu nista pojavila virusna neodzivnost med zdravljenjem ali ponovitev bolezni.

*Klinična preskušanja pri preiskovancih s kroničnim hepatitisom C z genotipom 4*

PEARL- I – genotip 4, še nezdravljeni ali že zdravljeni s kombinacijo pegIFN + RBV, brez ciroze

Oblika preskušanja: randomizirano, globalno, multicentrično, odprto

Zdravljenje: še nezdravljeni: zdravilo Viekirax brez ribavirina ali z ribavirinom, odvisnim od telesne mase, 12 tednov

že zdravljeni s kombinacijo pegIFN + RBV: Viekirax z ribavirinom, odvisnim od telesne mase, 12 tednov

Preiskovanci (N = 135) so bili mediano stari 51 let (razpon: od 19 do 70); 63,7 % jih še ni bilo zdravljenih, 17,0 % se jih predhodno ni odzvalo na pegIFN/RBV, 6,7 % se jih je predhodno delno odzvalo na pegIFN/RBV, 12,6 % se je predhodno pojavil recidiv s pegIFN/RBV; 65,2 % je bilo moških; 8,9 % je bilo črncev; 69,6 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i.e./ml; 6,7 % jih je imelo fibrozo z mostiči (F3).

**Preglednica 18: SVR12 pri še nezdravljenih preiskovancih ali takih, ki so bili predhodno zdravljeni s pegIFN/RBV, okuženih z genotipom 4, v preskušanju PEARL I**

Izid zdravljenja	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* 12 tednov					
	Še nezdravljeni		Še nezdravljeni		Že zdravljeni s pegIFN + RBV	
	Z RBV		Brez RBV		Z RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>Celotni SVR12</b>	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>						
VN med zdravljenjem	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0
Recidiv	0/42	0	2/44	4,5 %	0/49	0
Drugo	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0

\* Tablete ombitasvirja, tablete paritaprevirja in kapsule ritonavirja so bile uporabljene ločeno.

*AGATE-1 – še nezdravljeni ali že zdravljeni s kombinacijo pegIFN + RBV, s kompenzirano cirozo*

Oblika preskušanja: randomizirano, globalno, multicentrično, odprto

Zdravljenje: zdravilo Viekirax z ribavirinom, odvisnim od telesne mase, 12 do 16 tednov

Preiskovanci so bili mediano stari 56 let (razpon: 32 do 81); 50 % jih še ni bilo zdravljenih, 28 % se jih predhodno ni odzvalo na pegIFN/RBV; 10 % se jih je predhodno delno odzvalo na pegIFN/RBV, 13 % se je predhodno pojavil recidiv s pegIFN/RBV; 70 % je bilo moških; 17 % je bilo črncev; 73 % jih je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA vsaj 800.000 i.e./ml; 17 % jih je imelo število trombocitov manj kot  $90 \times 10^9/l$ ; in 4 % jih je imelo albumin manj kot 3,5 mg/dl.

**Preglednica 19. SVR12 pri preiskovancih, okuženih z HCV genotipom 4, s kompenzirano cirozo**

	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir z RBV	
	12 tednov	16 tednov
<b>SVR12 % (n/N)</b>	97% (57/59)	98% (60/61)
<b>Izid pri preiskovancih brez SVR12</b>		
Virusna neodzivnost med zdravljenjem	2 (1/59)	0 (0/61)
Recidiv po zdravljenju	0 (0/57)	0 (0/59)
Drugo	2 (1/59)	2 (1/61)

*Pediatrična populacija*

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Viekirax za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje kroničnega hepatitisa C (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetične lastnosti kombinacije zdravila Viekirax in dasabuvirja so ocenili pri zdravih odraslih in pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C. Preglednica 20 prikazuje povprečni  $C_{max}$  in AUC za zdravilo Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg enkrat na dan z dasabuvirjem 250 mg dvakrat na dan, po večkratnih odmerkih s hrano, pri zdravih prostovoljcih.

**Preglednica 20. Geometrična sredina  $C_{max}$  in AUC večkratnih odmerkov zdravila Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg enkrat na dan in dasabuvirja 250 mg dvakrat na dan, s hrano, pri zdravih prostovoljcih.**

	$C_{max}$ (ng/ml) (% KV)	AUC (ng*hr/ml) (% KV)
ombitasvir	127 (31)	1420 (36)
paritaprevir	1470 (87)	6990 (96)
ritonavir	1600 (40)	9470 (41)

### Absorpcija

Ombitasvir, paritaprevir in ritonavir so se po peroralni uporabi absorbirali s povprečnim  $t_{max}$  približno 4 do 5 ur. Izpostavljenost ombitasvirju se je povečevala sorazmerno odmerku, izpostavljenost paritaprevirju in ritonavirju pa se je povečevala bolj kot sorazmerno odmerku. Kopičenje ombitasvirja in dasabuvirja je minimalno, kopičenje ritonavirja in paritaprevirja pa približno 1,5- do 2-kratno. Farmakokinetično stanje dinamičnega ravnovesja za kombinacijo je doseženo po približno 12 dneh uporabe.

Absolutna biološka uporabnost ombitasvirja in paritaprevirja je bila približno 50 %, če sta bila uporabljena s hrano v obliki zdravila Viekirax.

#### *Vpliv paritaprevirja/ritonavirja na ombitasvir in dasabuvir*

V prisotnosti paritaprevirja/ritonavirja se je izpostavljenost dasabuvirju zmanjšala za približno 50 do 60 %, izpostavljenost ombitasvirju pa se je povečala za 31 do 47 %.

#### *Vpliv ombitasvirja na paritaprevir/ritonavir in dasabuvir*

Prisotnost ombitasvirja je minimalno vplivala na izpostavljenost paritaprevirju (sprememba za 5 do 27 %), izpostavljenost dasabuvirju pa se je povečala za približno 30 %.

#### *Vpliv dasabuvirja na paritaprevir/ritonavir in ombitasvir*

V prisotnosti dasabuvirja se je izpostavljenost paritaprevirju povečala za 50 do 65 %, izpostavljenost ombitasvirju pa se ni spremenila.

#### *Vpliv hrane*

Ombitasvir, paritaprevir in ritonavir je treba jemati s hrano. Vsa klinična preskušanja z ombitasvirjem, paritaprevirjem in ritonavirjem in dasabuvirjem so bila izvedena po uporabi s hrano.

V primerjavi s stanjem na tešče je hrana povečala izpostavljenost (AUC) ombitasvirju do 82 %, paritaprevirju do 211 % in ritonavirju do 49 %. Povečanje izpostavljenosti je bilo podobno ne glede na vrsto obroka (npr. zelo masten obrok v primerjavi z zmerno mastnim) ali kalorično vrednost (približno 600 kcal v primerjavi s približno 1000 kcal). Da bi bila absorpcija čim večja, je treba zdravilo Viekirax vzeti s hrano, ne glede na vsebnost maščob in kalorij.

### Porazdelitev

Ombitasvir, paritaprevir in ritonavir so v zelo veliki meri vezani na beljakovine v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni pomembno spremenjena. Razmerje med koncentracijo v krvi in plazmi je pri človeku segalo od 0,6 do 0,8; to kaže, da se ombitasvir in paritaprevir prednostno porazdelita v plazemskem razdelku polne krvi. Ombitasvir je bil približno 99,9 % vezan na beljakovine v človeški plazmi. Paritaprevir je bil približno 97 do 98,6 % vezan na beljakovine v človeški plazmi. Ritonavir je bil več kot 99 % vezan na beljakovine v človeški plazmi.

Podatki *in vitro* kažejo, da je paritaprevir substrat humanih jetrnih privzemnih prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3.

### Biotransformacija

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir se presnovi z amidno hidrolizo, ki ji sledi oksidativna presnova. Po 25-mg enkratnem odmerku <sup>14</sup>C-ombitasvirja, uporabljenega samega, je šlo na račun nespremenjenega matičnega zdravila 8,9 % celotne radioaktivnosti v človeški plazmi; skupno so v človeški plazmi ugotovili 13 presnovkov. Za te presnovke ni pričakovati, da bi delovali protivirusno ali da bi imeli farmakološko delovanje drugje kot na svojem tarčnem mestu.

#### *Paritaprevir*

Paritaprevir se pretežno presnovi s CYP3A4 in v manjši meri s CYP3A5. Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka 200 mg/100 mg <sup>14</sup>C-paritaprevirja/ritonavirja pri človeku, je bilo matično zdravilo glavna sestavina v obtoku; na njen račun je šlo približno 90 % radioaktivnosti v plazmi. V obtoku so ugotovili vsaj 5 manjših presnovkov paritaprevirja, na račun katerih je šlo približno 10 % radioaktivnosti v plazmi. Ni pričakovati, da bi ti presnovki delovali protivirusno.

#### *Ritonavir*

Ritonavir se pretežno presnovi s CYP3A in v manjši meri s CYP2D6. Skoraj vsa radioaktivnost v plazmi, po enkratnem 600 mg odmerku peroralne raztopine <sup>14</sup>C-ritonavirja pri človeku, je izvirala od nespremenjenega ritonavirja.

### Izločanje

#### *Ombitasvir*

Po uporabi ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja (z dasabuvirjem ali brez njega) je bil povprečni plazemski razpolovni čas ombitasvirja približno 21 do 25 ur. Po uporabi posameznega odmerka 25 mg <sup>14</sup>C-ombitasvirja se je približno 90 % radioaktivnosti pojavilo v blatu in 2 % v urinu. Na račun nespremenjene matične spojine je bilo 88 % celotne radioaktivnosti v blatu; to kaže, da je biliarno izločanje glavna pot odstranjevanja ombitasvirja.

#### *Paritaprevir*

Po uporabi ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja (z dasabuvirjem ali brez njega) je bil povprečni plazemski razpolovni čas paritaprevirja približno 5,5 ure. Po uporabi odmerka 200 mg <sup>14</sup>C-paritaprevirja s 100 mg ritonavirja se je približno 88 % radioaktivnosti pojavilo v blatu in le malo radioaktivnosti (približno 8,8 %) v urinu. K odstranjevanju paritaprevirja pripomoreta presnova in biliarno izločanje matičnega zdravila.

## *Ritonavir*

Po uporabi ombitasvirja/paritaprevirja/ritonavirja je bil povprečni plazemski razpolovni čas ritonavirja približno 4 ure. Po uporabi odmerka 600 mg <sup>14</sup>C-ritonavirja v peroralni raztopini se je 86,4 % radioaktivnosti pojavilo v blatu in 11,3 % odmerka se je izločilo v urinu.

### Podatki o medsebojnem delovanju *in vitro*

Ombitasvir in paritaprevir *in vivo* ne zavirata prenašalca organskih anionov (OAT1 – *organic anion transporter*). Prav tako ni pričakovati, da bi v klinično pomembnih koncentracijah zavirala prenašalce organskih kationov (OCT1 in OCT2 – *organic cation transporters*), prenašalec organskih anionov (OAT3) ali ekstruzijske beljakovine več zdravil in toksinov (MATE1 in MATE2K – *multidrug and toxin extrusion proteins*). Ritonavir ne zavira OAT1 in ni pričakovati, da bi v klinično pomembni koncentraciji zaviral OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K.

### Posebne populacije

#### *Starejši bolniki*

Na osnovi analize populacijske farmakokinetike iz kliničnih študij 3. faze bi 10-letno povečanje ali zmanjšanje starosti od 54 let (mediana starost v študijah 3. faze) imela za posledico približno 10 % spremembo izpostavljenosti ombitasvirju in ≤ 20 % spremembo izpostavljenosti paritaprevirju. Ni farmakokinetičnih podatkov o bolnikih >75 let.

#### *Spol ali telesna masa*

Na osnovi analize populacijske farmakokinetike iz kliničnih študij 3. faze bi imele preiskovanke približno 55 % večjo izpostavljenost ombitasvirju, 100 % večjo izpostavljenost paritaprevirju in 15 % večjo izpostavljenost ritonavirju kot moški preiskovanci. Vseeno pa prilagajanje odmerkov glede na spol ni potrebno. Sprememba telesne mase za 10 kg od 76 kg (mediana telesna masa v študijah 3. faze) bi imela za posledico < 10 % spremembo izpostavljenosti ombitasvirju in nobene spremembe izpostavljenosti paritaprevirju. Telesna masa ni pomemben napovednik izpostavljenosti ritonavirju.

#### *Rasa ali etnična pripadnost*

Na osnovi analize populacijske farmakokinetike iz kliničnih študij 3. faze so imeli aziati od 18 % do 21 % večje izpostavljenosti ombitasvirju in od 37 % do 39 % večje izpostavljenosti paritaprevirju, kot preiskovanci, ki niso bili aziati. Izpostavljenosti ritonavirju so bile primerljive med aziati in preiskovanci, ki niso bili aziati.

#### *Okvara ledvic*

Spremembe izpostavljenosti ombitasvirju, paritaprevirju in ritonavirju pri osebah z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic ne veljajo za klinično pomembne. Omejeni podatki pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ne kažejo nobenih klinično pomembnih sprememb pri izpostavitvi tudi pri tej skupini bolnikov. Bolnikom, ki imajo blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpoved in so na dializi, odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni potrebno prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetiko kombinacije 25 mg ombitasvirja, 150 mg paritaprevirja in 100 mg ritonavirja (s 400 mg dasabuvirja ali brez njega) so ocenili pri preiskovancih z blago (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min), zmerno (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min) in hudo (očistek kreatinina od 15 do 29 ml/min) okvaro ledvic.

### *Po uporabi zdravila Viekirax in dasabuvirja*

V primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic je bila izpostavljenost ombitasvirju primerljiva kot pri preiskovancih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic. Vrednosti  $C_{\max}$  paritaprevirja so bile v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic primerljive, vrednosti AUC pa so bile pri bolnikih z blago okvaro ledvic 19 % večje, z zmerno okvaro ledvic 33 % večje in s hudo okvaro ledvic 45 % večje. Koncentracija ritonavirja v plazmi se je z zmanjšanjem delovanja ledvic povečala: vrednosti  $C_{\max}$  in AUC sta bili od 26 do 42 % večji pri bolnikih z blago okvaro ledvic, od 48 do 80 % večji pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ter od 66 do 114 % večji pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

### *Po uporabi zdravila Viekirax*

Po uporabi zdravila Viekirax so bile spremembe izpostavljenosti ombitasvirju, paritaprevirju in ritonavirju pri preiskovancih z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic podobni, kot če je bilo zdravilo Viekirax uporabljeno z dasabuvirjem, in ne veljajo za klinično pomembne.

### *Okvara jeter*

#### *Po uporabi zdravila Viekirax in dasabuvirja*

Farmakokinetiko kombinacije 25 mg ombitasvirja, 200 mg paritaprevirja in 100 mg ritonavirja s 400 mg dasabuvirja so ocenili pri preiskovancih brez okužbe z virusom hepatitisa C z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) in hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter.

Pri preiskovancih z blago okvaro jeter so bile v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter vrednosti naslednje: povprečni  $C_{\max}$  in AUC paritaprevirja sta se zmanjšali za 29 do 48 %, ritonavirja za 34 do 38 % in ombitasvirja do 8 %.

Pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter so bile, v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter, vrednosti naslednje: povprečni  $C_{\max}$  in AUC ombitasvirja sta bili za 29 do 30 % manjši, povprečni  $C_{\max}$  in AUC ritonavirja za 30 do 33 % manjši, povprečna  $C_{\max}$  in AUC paritaprevirja pa za 26 do 62 % večji (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Pri preiskovancih s hudo okvaro jeter so bile v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter vrednosti naslednje: povprečni  $C_{\max}$  in AUC paritaprevirja sta bili za 3,2- do 9,5-krat večji, povprečna  $C_{\max}$  ritonavirja je bila za 35 % manjša in njegova povprečna AUC za 13 % večja, povprečna  $C_{\max}$  ombitasvirja je bila za 68 % manjša in njegova povprečna AUC za 54 % manjša. Zato se zdravila Viekirax ne sme uporabiti pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri preiskovancih, okuženih z virusom hepatitisa C, se je v primerjavi s preiskovanci brez ciroze AUC paritaprevirja povečal 2,2- do 2,4-krat pri tistih s kompenzirano cirozo (Child-Pugh A) in 3- do 4-krat pri tistih z Child-Pugh B cirozo.

#### *Po uporabi zdravila Viekirax*

Farmakokinetike kombinacije 25 mg ombitasvirja, 200 mg paritaprevirja in 100 mg ritonavirja niso ocenili pri preiskovancih z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) in hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter. Rezultate farmakokinetične ocene kombinacije 25 mg ombitasvirja, 200 mg paritaprevirja in 100 mg ritonavirja, s 400 mg dasabuvirja, je mogoče ekstrapolirati na kombinacijo 25 mg ombitasvirja, 200 mg paritaprevirja in 100 mg ritonavirja.

## *Pediatrična populacija*

Farmakokinetika zdravila Viekirax pri pediatričnih bolnikih ni ugotovljena (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir in njegova glavna neaktivna presnovka pri človeku (M29, M36) niso bili genotoksični v skupini preizkusov *in vitro* ali *in vivo*, vključno s preizkusom mutagenosti pri bakterijah, preizkusom kromosomskih aberacij na človeških limfocitih iz periferne krvi in v mikrojedrnem preizkusu *in vivo* pri miših.

Ombitasvir ni bil kancerogen v 6-mesečni študiji pri transgenskih miših vse do največjega testiranega odmerka (150 mg/kg/dan), ki je povzročil približno 26-krat večjo AUC izpostavljenost ombitasvirju, kot je dosežena pri človeku ob priporočenem kliničnem odmerku 25 mg.

Podobno, ombitasvir ni bil kancerogen v 2-letni študiji pri podganah, vse do največjega testiranega odmerka (30 mg/kg/dan), ki je povzročil približno 16-krat večjo AUC izpostavljenost ombitasvirju, kot pri človeku pri 25 mg.

Z ombitasvirjem so pri kuncih ugotovili malformacije pri največjih možnih izpostavljenostih, 4-krat večjih od AUC izpostavljenosti ob priporočenih kliničnih odmerkih. Malformacije, katerih incidenca je bila majhna, so opazali predvsem na očeh (mikroftalmija) in zobeh (odsotnost sekalcev). Pri miših so ugotovili večjo incidenco odprtih očesnih vek pri plodovih samic, ki so dobivale ombitasvir, vendar povezanost z zdravljenjem z ombitasvirjem ni gotova. Glavni, neaktivni presnovki ombitasvirja pri človeku niso bili teratogeni za miši v izpostavljenostih, ki so bile približno 26-krat večje od izpostavljenosti pri človeku ob priporočenem kliničnem odmerku. Ombitasvir ni vplival na plodnost, ocenjeno pri miših. Nespremenjeni ombitasvir je bil glavna snov v mleku doječih podgan, brez vpliva na dojene mladiče. Iz ombitasvirja nastale snovi so minimalno prehajale skozi placento bregjih podgan.

#### *Paritaprevir/ritonavir*

Paritaprevir je bil pozitiven v testu aberacije človeških kromosomov *in vitro*. Paritaprevir je bil negativen v preizkusu bakterijskih mutacij ter v dveh genetskih toksikoloških preizkusih *in vivo* (mikrojedrni preizkus na kostnem mozgu podgan in kometni test na podganjih jetrih).

Paritaprevir/ritonavir v 6-mesečni študiji pri transgenskih miših nista bila kancerogena vse do največjega testiranega odmerka (300 mg/30 mg/kg/dan), ob čemer je bila AUC izpostavljenost paritaprevirju približno 38-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, ob priporočenem odmerku 150 mg. Podobno paritaprevir/ritonavir nista bila kancerogena v 2-letni študiji na podganah vse do največjega testiranega odmerka (300 mg/30 mg/kg/dan), ob čemer je bila AUC izpostavljenost paritaprevirju približno 8-krat večja kot pri človeku ob uporabi 150 mg.

S paritaprevirjem/ritonavirjem so pri miših ugotovili malformacije (odprte očesne veke) z majhno incidenco ob izpostavljenostih, ki so bile 32-/8-krat večje od izpostavljenosti človeka ob priporočenih kliničnih odmerkih. Paritaprevir/ritonavir nista vplivala na embrio-fetalno viabilnost ali na plodnost, ocenjeno pri podganah ob izpostavljenostih, ki so bile od 2- do 8-krat večje kot je izpostavljenost človeka ob priporočenih kliničnih odmerkih.

Paritaprevir in njegov hidrolitični produkt M13 sta bila glavni snovi v mleku doječih podgan, brez vpliva na dojene mladiče. Iz paritaprevirja nastale snovi so minimalno prehajale skozi placento bregjih podgan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

kopovidon  
tokofersolan  
propilenglikol monolavrat  
sorbitan monolavrat  
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E 551)  
natrijev stearilfumarat

#### Filmska obloga

polivinilalkohol (E 1203)  
makrogol 3350  
smukec (E 553b)  
titanov dioksid (E 171)  
rdeči železov oksid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leti.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz PVC/PE/PCTFE aluminijaste folije.  
Pakiranje po 56 tablet (večkratno pakiranje, ki vsebuje 4 škatle, vsaka s po 14 tabletami).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**



EU/1/14/982/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15.01.2015

Datum zadnjega podaljšanja: 19.09.2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
NEMČIJA

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Zunanja škatla (večkratno pakiranje) vsebuje 56 (4 škatle po 14) filmsko obloženih tablet – vključuje modro okence

**1. IME ZDRAVILA**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmsko obložene tablete  
ombitasvir/paritaprevir /ritonavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,5 mg ombitasvirja in 75 mg paritaprevirja, in 50 mg ritonavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Večkratno pakiranje: 56 (4 škatle po 14) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.  
Vzemite **dve** tableti zjutraj.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/982/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

viekirax

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Notranja škatla (večkratno pakiranje) vsebuje 14 filmsko obloženih tablet –brez modrega okenca**

**1. IME ZDRAVILA**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmsko obložene tablete  
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 12,5 mg ombitasvirja in 75 mg paritaprevirja in 50 mg ritonavirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
Komponenta večkratnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.  
Vzemite **dve** tableti zjutraj.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/14/982/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

viekirax

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**FOLIJA PRETISNEGA OMOTA**

**1. IME ZDRAVILA**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmsko obložene tablete  
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AbbVie (kot logotip)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmsko obložene tablete ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Viekirax in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Viekirax
3. Kako jemati zdravilo Viekirax
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Viekirax
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Viekirax in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Viekirax vsebuje učinkovine ombitasvir, paritaprevir in ritonavir. To je protivirusno zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje odraslih s kroničnim (dolgotrajnim) hepatitisom C (nalezljiva bolezen, ki prizadane jetra in jo povzroča virus hepatitisa C).

Kombinirano delovanje treh učinkovin ustavi razmnoževanje virusa hepatitisa C in okužbo novih celic ter v določenem časovnem obdobju odstrani virus iz krvi. Ombitasvir in paritaprevir zavreta dve beljakovini, ki sta nujno potrebni za razmnoževanje virusa. Ritonavir deluje kot 'ojačevalec', ki podaljša delovanje paritaprevirja v telesu.

Tablete zdravila Viekirax se jemljejo skupaj z drugimi protivirusnimi zdravili, kot sta dasabuvir in ribavirin. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, katero od teh dveh zdravil boste jemali z zdravilom Viekirax.

Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo drugih protivirusnih zdravil, ki jih jemljete z zdravilom Viekirax. Če imate kakršna koli vprašanja o vaših zdravilih, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Viekirax**

##### **Ne jemljite zdravila Viekirax:**

- Če ste alergični na ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če imate zmerno do hudo bolezen jeter, ki ni hepatitis C.
- Če jemljete katero koli od zdravil, navedenih v preglednici v nadaljevanju. To pa zato, ker se lahko pojavijo resni ali življenje ogrožajoči učinki, če se zdravilo Viekirax jemlje sočasno s temi zdravili. Ta zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Viekirax in obratno; zdravilo Viekirax lahko vpliva na delovanje teh zdravil.

<b>Zdravila, ki jih ne smete jemati z zdravilom Viekirax</b>	
<b>Zdravilo ali učinkovina</b>	<b>Namen uporabe zdravila</b>
alfuzosin	pri povečani prostati
amiodaron, dizopiramid, dronedaron	za uravnavanje nerednega srčnega utripa
astemizol, terfenadin	pri simptomih alergije. Ta zdravila so na voljo tudi brez recepta.
atorvastatin, lovastatin, simvastatin, lomitapid	za zniževanje holesterola v krvi
karbamazepin, fenitoin, fenobarbital	pri epilepsiji
cisaprid	za lajšanje nekaterih želodčnih težav
klaritromicin, fusidna kislina, rifampicin, telitromicin	pri bakterijskih okužbah
kolhicin pri bolnikih, ki imajo hude težave z jetri ali ledvicami	za zdravljenje napadov protina
konivaptan	za doseganje normalnih ravni natrija v krvi
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, sakvinavir, tipranavir, nevirapin, indinavir, kobicistat	pri okužbi z virusom HIV
Apalutamid, enzalutamid	pri raku prostate
ergotamin, dihidroergotamin	pri migrenskih glavobolih
ergonovin, metilergometrin	uporaba pri porodu
zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot je večina kontracepcijskih tablet in vaginalnih obročkov, ki se uporabljajo kot kontracepcija	kontracepcija
itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	pri glivičnih okužbah
midazolam, triazolam (če se jemlje skozi usta)	pri občutku tesnobe ali težavah s spanjem
mitotan	pri simptomih malignih tumorjev nadledvičnih žlez
pimozid, lurasidon	pri shizofreniji
kvetiapin	pri shizofreniji, bipolarni motnji in veliki depresivni motnji
kinidin	pri nerednem srčnem utripu ali malariji
ranolazin	pri kronični angini pectoris (bolečine v prsnem košu)
salmeterol	pri astmi
sildenafil	kadar se uporablja za zdravljenje bolezni srca in pljuč, imenovane "pljučna arterijska hipertenzija"
šentjanževka ( <i>hypericum perforatum</i> )	zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje tesnobe in blage depresije. To zdravilo je na voljo brez recepta.
ticagrelor	ustavi strjevanje krvi

Ne jemljite zdravila Viekirax, če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Viekirax posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Viekirax se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate tudi bolezen jeter, ki ni hepatitis C;
- imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda bolj skrbno spremljal;
- imate sladkorno bolezen. Po začetku jemanja zdravila Viekirax morda potrebujete skrbno spremljanje ravni sladkorja v krvi in/ali prilagoditev zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Nekateri sladkorni bolniki so imeli po začetku zdravljenja z zdravili, kot je zdravilo Viekirax, nizke ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija).

Če zdravilo Viekirax jemljete z dasabuvirjem, obvestite svojega zdravnika, če imate naslednje simptome, ki so lahko znak poslabšanja težav z jetri:

- občutite slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje ali izgubite apetit;
- opazite porumenelost kože ali oči;
- je vaš urin temnejši kot običajno;
- zmedenost;
- opazite oteklino v predelu trebuha.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Viekirax.

Povejte svojemu zdravniku, če ste v preteklosti imeli depresijo ali psihiatrično bolezen. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo to zdravilo, so poročali o depresiji, vključno s samomorilnimi mislimi in vedenjem, zlasti pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli depresijo ali psihiatrično bolezen ali pri bolnikih, ki so s tem zdravilom jemali ribavirin. Vi ali vaš oskrbnik morate nemudoma obvestiti vašega zdravnika o kakršnih koli spremembah v vedenju ali razpoloženju in o morebitnih samomorilnih mislih.

## **Krvne preiskave**

Vaš zdravnik bo opravil krvne preiskave pred in med zdravljenjem z zdravilom Viekirax ter po njem. To pa zato, da lahko zdravnik:

- odloči, katera druga zdravila morate jemati z zdravilom Viekirax in kako dolgo;
- potrdi, ali je bilo zdravljenje pri vas uspešno in nimate več virusa hepatitisa C;
- preveri neželene učinke zdravila Viekirax ali drugih protivirusnih zdravil, ki vam jih je predpisal za uporabo skupaj z zdravilom Viekirax (kot sta “dasabuvir” in “ribavirin”).

## **Otroci in mladostniki**

Ne dajajte zdravila Viekirax otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Uporaba zdravila Viekirax pri otrocih in mladostnikih še ni bila raziskana.

## **Druga zdravila in zdravilo Viekirax**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo nekatera zdravila, ki jih **ne smete** jemati z zdravilom Viekirax – glejte prejšnjo preglednico “Zdravila, ki jih ne smete jemati z zdravilom Viekirax”.

**Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta** preden boste začeli jemati zdravilo Viekirax, če jemljete katero koli od zdravil v spodnji preglednici. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek teh zdravil. Pred začetkom jemanja zdravila Viekirax svojemu zdravniku povejte, če jemljete hormonske kontraceptive. Glejte poglavje o kontracepciji v nadaljevanju.

<b>Zdravila, o katerih morate obvestiti zdravnika, preden vzamete zdravilo Viekirax</b>	
<b>Zdravilo ali učinkovina</b>	<b>Namen uporabe zdravila</b>
alprazolam, diazepam	pri tesnobi, napadih panike in težavah s spanjem
ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus	za zaviranje imunskega sistema
ciklobenzaprin, karisoprodol	pri mišičnih krčih
kolhicin pri bolnikih, ki imajo normalne izvide ledvičnih in jetrnih testov	pri protinu ali družinski mediteranski vročici
digoksin, amlodipin, nifedipin, valsartan, diltiazem, verapamil, kandesartan, losartan	pri težavah s srcem ali visokem krvnem tlaku
enkorafenib	pri kožnem raku
furosemid	pri prekomernem kopičenju tekočine v telesu
fostamatinib	pri zmanjšanem številu krvnih ploščic
hidrokodon	proti bolečini
levotiroksin	pri težavah s ščitnico
rilpivirin, darunavir, atazanavir	pri okužbah z virusom HIV
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	pri želodčnih razjedah in drugih težavah z želodcem
ibrutinib, imatinib	za zdravljenje nekaterih krvnih rakov
fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	za zniževanje holesterola v krvi
dabigatran	za redčenje krvi
feksofenadin	pri senenem nahodu
s-mefenitoin	pri epilepsiji
sulfasalazin	pri vnetni črevesni bolezni
repaglinid	za zmanjševanje koncentracije sladkorja
eritromicin	pri bakterijskih okužbah
zdravila s steroidi ali kortikosteroidi (kot je flutikazon)	pri številnih različnih stanjih vključno s hudimi boleznimi in alergijami
trazodon	pri tesnobi in depresiji
varfarin in druga podobna zdravila imenovana antagonisti vitamina K*	za redčenje krvi

\*Vaš zdravnik bo morda moral povečati pogostnost vaših krvnih preiskav, da preveri sposobnost strjevanja vaše krvi.

Če kar koli od zgoraj naštetega velja za vas (ali če ste negotovi), se pred začetkom jemanja zdravila Viekirax posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in kontracepcija**

Učinki zdravila Viekirax med nosečnostjo niso znani. Zdravilo Viekirax se ne sme uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi brez učinkovite kontracepcije.

- Vi ali vaš partner morate med zdravljenjem uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Zdravila za kontracepcijo, ki vsebujejo etinilestradiol, se ne smejo uporabljati v kombinaciji z zdravilom Viekirax. Vprašajte svojega zdravnika za najboljšo kontracepcijo za vas.

Posebna previdnost je potrebna, če se zdravilo Viekirax jemlje skupaj z ribavirinom. Ribavirin lahko povzroči resne prirojene okvare. Ribavirin ostane v telesu dolgo časa po prenehanju zdravljenja in

učinkovita kontracepcija je zato potrebna tako med zdravljenjem kot tudi še nekaj časa po tem.

- Pri dajanju ribavirina bolnicam, ki zanosijo, obstaja tveganje prirojenih okvar pri novorojenčku.
- Tveganje prirojenih okvar pri novorojenčku obstaja tudi, če ribavirin jemlje bolnik, katerega partnerica zanosi.
- V navodilih za uporabo za ribavirin natančno preberite poglavje »Kontracepcija«. Pomembno je, da informacije preberejo tako moški kot ženske.
- Če vi ali vaša partnerica zanosi med zdravljenjem z zdravilom Viekirax in ribavirinom ali v naslednjih mesecih po zdravljenju, takoj obvestite svojega zdravnika.

### **Dojenje**

Med zdravljenjem z zdravilom Viekirax ne smete dojiti. Ni znano, ali učinkovine v zdravilu Viekirax (ombitasvir, paritaprevir in ritonavir) prehajajo v materino mleko.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Nekateri bolniki so poročali o hudi utrujenosti med jemanjem zdravila Viekirax in drugih zdravil za zdravljenje hepatitisa C. Če ste utrujeni, ne vozite ali upravljajte stroje.

## **3. Kako jemati zdravilo Viekirax**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Tablete zdravila Viekirax se običajno jemljejo z drugimi protivirusnimi zdravili, kot sta “dasabuvir” in “ribavirin”.

### **Koliko jemati**

Priporočeni odmerek je dve tableti, ki ju vzamete zjutraj.

### **Kako jemati**

- Tablete vzemite zjutraj s hrano. Vrsta hrane ni pomembna.
- Tablete pogoltnite cele z vodo.
- Tablet ne žvečite, drobite ali lomite, ker imajo lahko grenak okus.

### **Kako dolgo jemati zdravilo Viekirax**

Zdravilo Viekirax boste jemali 8, 12 ali 24 tednov. Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo bo trajalo zdravljenje. Ne prenehajte jemati zdravila Viekirax, razen če vam to naroči zdravnik. Zelo pomembno je, da v celoti zaključite postopek zdravljenja. Tako bodo možnosti, da zdravila ozdravijo okužbo z virusom hepatitisa C, najboljše.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Viekirax, kot bi smeli**

Če ste pomotoma vzeli večji odmerek od priporočenega, takoj obvestite svojega zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Škatlo z zdravilom vzemite s seboj, tako da boste lahko opisali, kaj ste zaužili.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Viekirax**

Pomembno je, da ne pozabite vzeti tega zdravila. Če ste pozabili vzeti odmerek in če je:

- **več kot 12 ur** do naslednjega odmerka - vzemite pozabljeni odmerek s hrano v najkrajšem možnem času;



- **manj kot 12 ur** do naslednjega odmerka - ne vzemite pozabljenega odmerka, ampak vzemite naslednji odmerek kot običajno s hrano.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

**Prenehajte z jemanjem zdravila Viekirax in se pogovorite z zdravnikom ali si nemudoma priskrbite zdravniško pomoč, če se pojavi kaj od naslednjega:**

**Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri jemanju zdravila Viekirax z ali brez dasabuvirja in z ali brez ribavirina:**

**Neznana pogostnost:** ne more biti ocenjena na podlagi razpoložljivih podatkov

- Resne alergijske reakcije, znaki lahko vključujejo:
  - težave z dihanjem ali požiranjem,
  - vrtoglavica ali omotica, ki je lahko posledica nizkega krvnega tlaka
  - otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla
  - izpuščaj in srbečica kože
- Poslabšanje težav z jetri. Simptomi vključujejo:
  - občutek slabosti (siljenje na bruhanje), bruhanje ali izguba apetita
  - opazna porumenelost kože ali oči
  - vaš urin je temnejši od običajnega
  - zmedenost
  - opazno otekanje v predelu želodca

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite kateri koli neželeni učinek, naveden v nadaljevanju.**

**Neželeni učinki pri jemanju zdravila Viekirax z dasabuvirjem:**

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- srbenje.

**Redki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- Otekanje plasti kože, ki lahko prizadane katerikoli del telesa, vključno z obrazom, jezikom ali grlom, in lahko povzroči oteženo požiranje ali dihanje (angioedem).

**Neželeni učinki pri jemanju zdravila Viekirax z dasabuvirjem in ribavirinom:**

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- občutek hude utrujenosti (utrujenost)
- občutek siljenja za bruhanje (navzea)
- srbenje
- težave s spanjem (insomnija)
- občutek šibkosti ali pomanjkanja energije (astenija)
- driska.

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- anemija (majhno število rdečih krvnih celic)

- bruhanje.

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- dehidracija.

**Redki:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov

- Otekanje plasti kože, ki lahko prizadane katerikoli del telesa, vključno z obrazom, jezikom ali grlom, in lahko povzroči oteženo požiranje ali dihanje (angioedem).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Viekirax**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Viekirax**

- Ena tableta vsebuje 12,5 mg ombitasvirja, 75 mg paritaprevirja in 50 mg ritonavirja.
- Druge sestavine zdravila so:
  - Jedro tablete: kopovidon, tokofersolan, propilenglikol monolavrat, sorbitan monolavrat, koloidni brezvodni silicijev dioksid (E 551), natrijev stearilfumarat.
  - Filmska obloga tablete: polivinilalkohol (E 1203), makrogol 3350, smukec (E 553b), titanov dioksid (E 171), rdeči železov oksid (E 172).

### **Izgled zdravila Viekirax in vsebina pakiranja**

Tablete zdravila Viekirax so rožnate, podolgovate, filmsko obložene tablete velikosti 18,8 mm x 10,0 mm, z oznako "AV1". Tablete zdravila Viekirax so pakirane v pretisne omote, ki vsebujejo 2 tableti. Ena škatla vsebuje 56 tablet (večkratno pakiranje, ki vsebuje 4 škatle, vsaka s po 14 tabletami).

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia****Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**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 Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +385 (0)10 2411200

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

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

**Latvija**  
AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.