

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

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
Genotip 1b, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo	Viekirax + dasabuvir	12 tednov
Genotip 1a, brez ciroze	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	12 tednov
Genotip 1a, s kompenzirano cirozo	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	24 tednov (glejte poglavje 5.1)
Genotip 4, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo	Viekirax + ribavirin	12 tednov

*Opomba: Pri bolnikih z neznano podvrsto genotipa 1 ali z mešano okužbo z genotipom 1 upoštevajte priporočila za odmerjanje pri genotipu 1a.

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

Upoštevajte navodila za odmerjanje v preglednici 1. Za priporočila o odmerjanju s protivirusnimi zdravili proti HIV glejte poglavje 4.4 (Zdravljenje bolnikov, sočasno okuženih s HIV) in poglavje 4.5. Za dodatne informacije glejte poglavje 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 z 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. Uporaba zdravila Viekirax pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) se ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh 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 zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh 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
- astemizol, terfenadin
- cisaprid
- kolhicin pri bolnikih z okvarami ledvic ali jeter
- dronedaron
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergometrin
- fusidna kislina
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidon
- peroralni midazolam, triazolam
- pimoqid
- kvetiapin
- kinidin
- ranolazin
- 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
- 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.

Zdravila Viekirax se ne priporoča pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B). Zdravilo Viekirax je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2.).

Za bolnike s cirozo:

- kontrola glede kliničnih znakov in simptomov dekompenzacije jeter (kot so ascites, jetrna 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,
- prekiniti zdravljenje 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 in dasabuvirjem (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.

Za genotip specifična aktivnost

Za priporočene sheme pri različnih genotipih HCV glejte poglavje 4.2. Za virološko 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.

Pediatrična populacija

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

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, 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 jetna prizemna 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 ciklobenzaprina, ki je substrat CYP1A2, je bila zmanjšana. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka za druge substrate CYP1A2 (npr. cipprofloksacin, 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 uporabljanih zdravil z razmerjem povprečij po metodi najmanjših kvadratov (90 % interval zaupanja).

Izrazitost interakcije med uporabo z zdravili, navedenimi v preglednici 2, je podobna (≤ 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, zolpidemom, darunavirjem 2-krat na dan, darunavirjem (uporaba zvečer), atazanavirjem (uporaba zvečer), rilpivirinom, abakavir/lamivudinom, dolutegravirjem, metforminom, sulfametoksazol/trimetoprimom, ciklobenzaprinom, karisoprodolom, hidrokodon/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
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV ALFA 1						
alfuzosin Mehanizem: Zavrtje CYP3A z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: \uparrow alfuzosin				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
AMINOSALICILATI						

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
sulfasalazin Mehanizem: Zavrtje BCRP s paritaprevirjem, ritonavirjem in dasabuvirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ sulfasalazin				Pri sočasni uporabi sulfasalazina z zdravilom Viekirax z ali brez dasabuvirja je potrebna previdnost.
ANTAGONISTI ANGIOTENZINA						
valsartan losartan kandesartan Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 in/ali OATP1B s paritaprevirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ valsartan ↑ losartan ↑ kandesartan				Pri sočasni uporabi blokatorjev angiotenzinskih receptorjev in zdravila Viekirax z ali brez dasabuvirja je priporočljivo klinično spremljanje in zmanjšanje odmerka.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ANGINE PEKTORIS/ANTIARITMIKI						
amiodaron dronedaron kinidin ranolazin Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ amiodaron ↑ 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 ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	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.
ANTIBIOTIKI (SISTEMSKA UPORABA)						
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/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	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.				
ZDRAVILA PROTI RAKU						
enzalutamid mitotan Mehanizem: Indukcija CYP3A4 z enzalutamidom ali mitotanom	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
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.
ANTIKOAGULANTI						
varfarin	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

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABL JENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
enkratno odmerek 5 mg in drugi antagonisti vitamina K		↔ S-varfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	farmakokinetiki varfarina, je priporočljivo skrbno spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (INR) pri vseh antagonistih vitamina K. To je zaradi sprememb delovanja jeter med zdravljenjem z zdravilom Viekirax + dasabuvir.
		↔ 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				
		↔ paritaprevir				
		↔ ombitasvir				
dabigatran eteksilat	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ dabigatran eteksilat			Zdravilo Viekirax brez dasabuvirja lahko poveča plazemske koncentracije dabigatran eteksilata. Uporabljajte previdno.	
ANTIPILEPTIKI						
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	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	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.
ANTIDEPRESIVI						
escitalopram enkraten 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 ↔ paritaprevir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
duloksetin enkraten 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/mož n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABL JENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe	
trazodon Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ trazodon				Trozadon naj se uporablja previdno, v poštev pridejo manjši odmerki.	
ANTIDIURETIČNI HORMON							
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).	
ANTIMIKOTIKI							
ketokonazol 400 mg enkrat na dan Mehanizem: Zavrtje CYP3A4/P-gp s ketokonazolom in paritaprevirjem/ ritonavirjem/om bitasvirjem	Viekirax z dasabuvirje m	↑ 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/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	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).
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA						
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).
ANTIISTAMINIKI						
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).
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.

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
ANTIHIPERLIPEMIKI						
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.
ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA BAKTERIJO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS						
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).	
ANTIPSIHOTIKI						
lurasidon pimozid kvetiapin Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ primozid ↑ kvetiapin ↑ lurasidon			Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	
ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV						
ticagrelor Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ ticagrelor			Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).	

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
PERORALNI ANTIHIPERGLIKEMIKI BIGVANIDI						
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.				
ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV						
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 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.	

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
KONTRACEPTIVI						
etinilestradiol/norgestimat 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)	
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. Pričakovano podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			Prilagoditev odmerka ni potrebna.	
DIURETIKI						
furosemid enkratni odmerek 20 mg Mehanizem: morda zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	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 furosemda. Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni treba prilagoditi.
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
ERGOT ALKALOIDI						
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).

Zdravilo/možni mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
GLUKOKORTIKOIDI (ZA INHALIRANJE)						
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).
ZDRAVILA Z DELOVANJEM V PREBAVILIH (PROPULZIVI)						
cisaprid Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ cisaprid				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HCV						
sofosbuvir 400 mg enkrat na dan Mehanizem: Zavrtje BCRP in P-gp s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir 1,61 (1,38-1,88) ↑ GS-331007 1,02 (0,90-1,16) ↔ ombitasvir 0,93 (0,84-1,03) ↔ paritaprevir 0,81 (0,65-1,01) ↔ dasabuvir 1,09 (0,98-1,22)	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NP NP 0,92 (0,88-0,96) 0,82 (0,67-1,01) 0,85 (0,76-0,95)	Prilagoditev odmerka sofosbuvirja ni potrebna, kadar se sočasno daje s kombinacijo Viekirax z ali brez dasabuvirja.
	Viekirax brez dasabuvirja	Izrazitost interakcije je podobna tisti opisani pri Viekirax + dasabuvir.				
ZDRAVILA RASTLINSKEGA IZVORA						
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).
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALCI PROTEAZ						
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	Viekirax +	↔ atazanavir	0,91	1,01	0,90	Priporočeni odmerek

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
300 mg enkrat na dan (uporabljen ob istem času) Mehanizem: Večja izpostavljenost paritaprevirju je lahko posledica zavrtja OATP1B1/B3 in CYP3A z atazanavirjem.	dasabuvir		(0,84-0,99)	(0,93-1,10)	(0,81-1,01)	atazanavirja je 300 mg brez ritonavirja, v kombinaciji z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem. Atazanavir je treba dati ob istem času kot zdravilo Viekirax in dasabuvir. Odmerek ritonavirja v zdravilu Viekirax bo povzročilo okrepitev farmakokinetike atazanavirja. Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ni treba prilagoditi.
		↓ 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/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	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	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	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
		↔ 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	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	

Zdravilo/možena mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
znan	dasabuvirja	↔ ombitasvir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			farmakokinetike darunavirja). To shemo je mogoče uporabiti, če ni obsežne odpornosti proti PI (tj. odsotnosti RAM, povezanih z darunavirjem), glejte tudi poglavje 4.4.
		↑ paritaprevir	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)	
darunavir/ ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ni treba prilagoditi. Darunavir v kombinaciji z zdravilom Viekirax in dasabuvirjem ni priporočljiv pri bolnikih z obsežno odpornostjo proti PI.
		↓ 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)	
600/100 mg dvakrat na dan Mehanizem: ni znan	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				Zdravljenje z darunavirjem in zdravilom Viekirax brez dasabuvirja ni priporočljivo -(↑ paritaprevir).
		↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
darunavir/ ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	Zdravljenje z darunavirjem in zdravilom Viekirax brez dasabuvirja ni priporočljivo -(↑ paritaprevir).
		↓ 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)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
800/100 mg enkrat na dan (uporabljena v razmaku 12 ur) Mehanizem: ni znan	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
		↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
400/100 mg dvakrat na dan ¹ Mehanizem: Večja izpostavljenost paritaprevirju je lahko posledica zavrtja CYP3A/iztočni h prenašalcev z lopinavirjem in večjim odmerkom ritonavirja	Viekirax brez dasabuvirja	↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
		↔ lopinavir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
indinavir sakvinavir tipranavir	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano:				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
		↑ paritaprevir				

Zdravilo/možen mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z zaviralci proteaz						
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: NENUKLEOZIDNI ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE						
rilpivirin ² 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/emtricitabin/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).
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: ZAVIRALEC PRENOSA VERIGE Z INTEGRAZO						
dolutegravir	Viekirax + dasabuvir	↑dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Prilagoditev odmerka dolutegravirja ni

Zdravilo/možn n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABL JENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
50 mg enkrat na dan Mehanizem: Morda zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, dasabuvirjem in ombitasvirjem ter zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem.		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	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 400 mg dvakrat na dan Mehanizem: Večja izpostavljenost raltegravirju je morda posledica zavrtja UGT1A1 s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Prilagoditev odmerka raltegravirja ali zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni potrebna.
		Med sočasno uporabo niso opazili klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti dasabuvirju, paritaprevirju in ombitasvirju (na podlagi primerjave historičnih podatkov).				
	Viekirax brez dasabuvirja	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Med sočasno uporabo niso opazili klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti dasabuvirju, paritaprevirju in ombitasvirju (na podlagi primerjave historičnih podatkov).				
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: NUKLEOZIDNI ZAVIRALCI						
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/ten ofovir 200 mg enkrat na dan/300 mg enkrat na dan	Viekirax + dasabuvir	↔ emtricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	
↔ tenofovir			1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
↔ ombitasvir			0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
↓ paritaprevir			0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
↔ dasabuvir			0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABL JENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
	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)	
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA PROTI HIV: FARMAKOKINETIČNI OJACEVALEC						
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).
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG CoA						
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 10 mg enkrat na dan Mehanizem: Zavrtje OATP1B s paritaprevirjem	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NP	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	↑ pravastatin	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
	dasabuvirja	↔ ombitasvir ↑ paritaprevir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir. 1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
fluvastatin Mehanizem: zavrtje OATP1B/BCRP s paritaprevirjem pitavastatin Mehanizem: zavrtje OATP1B s paritaprevirjem	Viekirax z dasabuvirje m 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/OATP1B	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ lovastatin, simvastatin, atorvastatin				Sočasna uporaba je kontraindicirana (Glejte poglavje 4.3).
IMUNOSUPRESIVI						
ciklosporin enkratni odmerek 30 mg enkrat na dan ³ Mehanizem: Vpliv na ciklosporin je posledica zavrtja CYP3A4 z ritonavirjem; povečanje izpostavljenosti paritaprevirju je morda posledica zavrtja	Viekirax + dasabuvir	↑ ciklosporin ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir ↓ dasabuvir	1,01 (0,85-1,20) 0,99 (0,92-1,07) 1,44 (1,16-1,78) 0,66 (0,58-0,75)	5,82 (4,73-7,14) 1,08 (1,05-1,11) 1,72 (1,49-1,99) 0,70 (0,65-0,76)	15,8 (13,8-18,09) 1,15 (1,08-1,23) 1,85 (1,58-2,18) 0,76 (0,71-0,82)	Na začetku sočasne uporabe z zdravilom Viekirax dajte eno petino celotnega dnevnega odmerka ciklosporina enkrat na dan z zdravilom Viekirax. Kontrolirajte koncentracijo ciklosporina in prilagodite odmerek in/ali pogostnost uporabe, kot je potrebno.
	Viekirax brez dasabuvirja	↑ ciklosporin ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir	0,83 (0,72-0,94) 1,39 (1,10-1,75)	4,28 (3,66-5,01) 1,46 (1,29-1,64)	12,8 (10,6-15,6) 1,18 (1,08-1,30)	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir. Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
OATP/BCRP/P-gp s ciklosporinom.						njega ni treba prilagoditi.
takrolimus Enkratno odmerek 2 mg ⁴ Mehanizem: Vpliv na takrolimus je posledica zavrtja CYP3A4 z ritonavirjem.	Viekirax + dasabuvir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Na začetku sočasnega odmerjanja z zdravilom Viekirax uporabite 0,5 mg takrolimusa enkrat na teden. Kontrolirajte koncentracijo takrolimusa in prilagodite odmerek in/ali pogostnost uporabe, kot je potrebno. Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni treba prilagoditi.
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
	Viekirax brez dasabuvirja	↑ takrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	
		↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.			
AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA						
salmeterol Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ salmeterol				Sočasna uporaba je kontraindicirana (Glejte poglavje 4.3).
INSULINSKI SEKRETAGOGI						
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.
MISIČNI RELAKSANTI						
karisoprodol Posamezen odmerek 250 mg Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z	Viekirax z dasabuvirjem	↓ 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)	

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
ritonavirjem.						
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
ciklobenzaprin Posamezni odmerki 5 mg Mehanizem: Možno zmanjšanje zaradi zavrtja CYP1A2 z ritonavirjem	Viekirax z dasabuvirjem	↓ ciklobenzaprin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NP	Prilagoditev odmerka ciklobenzaprina ni potrebna; povečajte odmerke, 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.				
NARKOTIČNI ANALGETIKI						
Paracetamol (kot fiksni odmerki kombinacije hidrokodeon/paracetamol) Posamezni odmerki 300 mg	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)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
Hidrokodeon (kot fiksni odmerki kombinacije hidrokodeon/paracetamol) Posamezni odmerki 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.
		Spremembe za ombitasvir, paritaprevir in dasabuvir so enake kot tiste prikazane za paracetamol zgoraj.				
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				
OPIOIDI						
metadon 20-120 mg enkrat na dan ⁵	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
		↔ 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)				

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
	Viekirax brez dasabuvirja	Izrazitost interakcije je bila podobna kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				njega ni potrebna.
buprenorfin/nalokson 4-24 mg/1-6 mg enkrat na dan ⁵ 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)				
ZAVIRALCI FOSFODIESTERAZE TIPA 5 (PDE-5)						
sildenafil (ko je uporabljen za zdravljenje pljučne hipertenzije) Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ sildenafil				Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE						
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.			

Zdravilo/možena mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
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.
SEDATIVI / HIPNOTIKI						
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 enkraten odmerek 0,5 mg Mehanizem: Zavrtje CYP3A4 z ritonavirjem	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	Bolnike je priporočljivo klinično nadzirati. V poštevek pride zmanjšanje odmerka alprazolama glede na klinični odziv.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovan podoben učinek kot s kombinacijo Viekirax + dasabuvir.				Odmerka zdravila Viekirax z dasabuvirjem ali brez njega ni treba prilagoditi.
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

Zdravilo/može n mehanizem medsebojnega delovanja	UPORABLJENO Z	UČINEK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinične opombe
						odmerka.
diazepam Posamezen odmerek 2 mg Mehanizem: Indukcija CYP2C19 z ritonavirjem	Viekirax + dasabuvir Viekirax brez dasabuvirja	↓ diazepam ↓ nordiazepam ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir ↔ dasabuvir	1,18 (1,07-1,30) 1,10 (1,03-1,19) 1,00 (0,93-1,08) 0,95 (0,77-1,18) 1,05 (0,98-1,13)	0,78 (0,73-0,82) 0,56 (0,45-0,70) 0,98 (0,93-1,03) 0,91 (0,78-1,07) 1,01 (0,94-1,08)	NP NP 0,93 (0,88-0,98) 0,92 (0,82-1,03) 1,05 (0,98-1,12)	Prilagoditev odmerka diazepama ni potrebna; povečajte odmerek, če je klinično indicirano.
ŠČITNIČNI HORMONI						
levotiroksin Mehanizem: Zavrtje UGT1A1 s paritaprevirjem, ombitasvirjem in dasabuvirjem.	Viekirax z ali brez dasabuvirja	Ni raziskan. Pričakovano: ↑ levotiroksin				Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka levotiroksina.
<ol style="list-style-type: none"> 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_{max} 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. 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). 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. 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. Za metadon, buprenorfin in nalokson so navedeni za odmerek normalizirani parametri. <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 zdravilne 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 s stroji

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

Povzetek o varnosti temelji na kumulativnih podatkih kliničnih preskušanj 2. in 3. faze pri več kot 2.600 preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Viekirax in dasabuvir z ribavirinom ali brez njega.

Pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo 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) preiskovancev so zaradi neželenih učinkov zmanjšali odmerek ribavirina.

Pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Viekirax in dasabuvir brez ribavirina, so bili neželeni učinki, ki so običajno povezani z ribavirinom (npr. navzea, insomnia, anemija), manj pogosti in noben preiskovanec (0/588) ni trajno prekinil zdravljenja zaradi neželenih učinkov.

Varnostne značilnosti zdravila Viekirax in dasabuvirja so bile podobne pri preiskovancih brez ciroze in pri tistih s kompenzirano cirozo, z izjemo večjega deleža prehodne hiperbilirubinemije ob jemanju z ribavirinom.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 3 navaja neželene učinke, za katere je vzročna povezanost med kombinacijo paritaprevir/ombitasvir/ritonavir skupaj z dasabuvirjem in/ali ribavirinom ter neželenim učinkom vsaj upravičeno možna. 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>Psihiatrične motnje</i>		
Zelo pogosti	nespečnost	
<i>Bolezni prebavil</i>		
Zelo pogosti	navzea	
<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

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 (%)
ALT			
> 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 %)
Hemoglobin			
< 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 %)
Celokupni bilirubin			
> 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.

Neželeni učinki o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: med zdravljenjem z zdravilom Viekirax z ali brez dasabuvirja in z ali brez ribavirina so opazili dekompenzacijo jeter in okvaro jeter (glejte poglavje 4.4). Pogostnost teh dogodkov je neznana.

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: J05AX67

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_{50} 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_{50} 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_{50} ombitasvirja 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2 in 366 pM.

Paritaprevir

V preizkusu z replikonsko celično kulturo HCV je bila EC_{50} 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_{50} 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_{50} 5,3 nM proti replikonski celični liniji 2a-JFH-1 ter EC_{50} 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 virološkega 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 virološki neuspeh (primarni recidiv po zdravljenju) doživelo skupno 74 (3 %). Med zdravljenjem nastale variante in njihova prevalenca v teh populacijah z virološkim neuspehom 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 zdravil 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 zdravil.

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 ^a	Genotip 1a N = 67 ^b % (n)	Genotip 1b N = 7 % (n)
NS3	V55I ^c	6 (4)	
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	
	R155K	13,4 (9)	
	D168A	6 (4)	
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5 %	
NS5A	M28T	20,9 (14)	
	M28V ^c	9 (6)	
	Q30R ^c	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 %	

- Opažene pri vsaj 2 preiskovancih istega podtipa.
- N = 66 za tarčni gen NS5B.
- Substitucije so opažali v kombinaciji z drugimi nastalimi substitucijami na mestih R155 in D168 NS3.
- Opaženo v kombinaciji pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1b.
- 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 preskušanjih 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 sedmih kliničnih preskušanjih 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
Še nezdravljeni, brez ciroze			
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
Že zdravljeni s peginterferonom + ribavirinom, brez ciroze			
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
Še nezdravljeni in že zdravljeni peginterferonom + ribavirinom, s kompenzirano cirozo			
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 sedmih 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 virološki 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. Preizkus je imel spodnjo mejo kvantifikacije (LLOQ) 25 i.e. na 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
Celotni SVR12	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
Izid pri preiskovancih brez SVR12			
VN med zdravljenjem ^a	1/473	0,2	
Recidiv	7/463	1,5	
Drugo ^b	9/473	1,9	

a. Potrjen HCV ≥ 25 i.e./ml po HCV RNA < 25 i.e./ml med zdravljenjem, potrjeno povečanje HCV RNA za 1 log₁₀ i.e./ml od najnižje točke, ali HCV RNA stalno ≥ 25 i.e./ml ob vsaj 6 tednih zdravljenja.

b. "Drugo" vključuje zgodnjo ukinitiv zdravljenja, ki ni posledica virološkega neuspeha in manjkajoče vrednosti HCV RNA znotraj okna SVR12.

Virološki neuspeh med zdravljenjem se ni pojavil 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
Celotni SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Izid pri preiskovancih brez SVR12						
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
Celotni SVR12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Izid pri preiskovancih brez SVR12						
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	

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

Izid zdravljenja	Viekirax in dasabuvir z RBV 12 tednov		
	n/N	%	95 % IZ
Celotni SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
HCV genotip 1a	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
HCV genotip 1b	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
Izid pri preiskovancih brez SVR12			
VN med zdravljenjem	0/297	0	
Recidiv	7/293	2,4	
Drugo	4/297	1,3	

Virološki neuspeh med zdravljenjem se ni pojavil 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: 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 11. 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
Celotni SVR12	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
Izid pri preiskovancih brez SVR12						
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: 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 12. 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 ^a	n/N	%	IZ ^a
Celotni SVR12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
HCV genotip 1a	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	
HCV genotip 1b	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	
Izid pri preiskovancih brez SVR12						
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 13 glede na izhodiščne laboratorijske vrednosti.

Preglednica 13. 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 $\geq 90 \times 10^9/l$, 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 $\geq 90 \times 10^9/l$ 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: 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 14. Glavne demografske značilnosti v TURQUOISE-III

Značilnosti	N = 60
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 ($\times 10^9/L$)	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 15 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 virološki preboj, pri 1,2 % pa recidiv po zdravljenju.

Preglednica 15. 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)
Predhodno recidiv	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Predhodno 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) ⁺	0	0
SKUPAJ	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 okužbo s HIV-1, brez ciroze ali s kompenzirano cirozo

Oblika preskušanja: randomizirano, globalno, multicentrično, odprto

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

Za priporočila o odmerjanju pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HIV-1, glejte poglavje 4.2. Preiskovanci so prejeli stabilno shemo antiretrovirusne terapije (ART) za HIV-1, ki je vključevala z ritonavirjem okrepljen atazanavir ali raltegravir, uporabljen z osnovno shemo tenofovirja ter emtricitabina ali lamivudina.

Mediana starost zdravljenih preiskovancev (N = 63) je bila 51 let (razpon: od 31 do 69); 24 % preiskovancev je bilo črncev, 19 % preiskovancev je imelo kompenzirano cirozo, 67 % preiskovancev še ni bilo zdravljenih zaradi HCV, 33 % preiskovancev je doživelo neuspeh predhodnega zdravljenja s pegIFN/RBV, 89 % preiskovancev je imelo okužbo s HCV genotipa 1a.

Preglednica 16. SVR12 pri preiskovancih, sočasno okuženih s HIV-1, v študiji TURQUOISE-I

Opazovani dogodek	Viekirax in dasabuvir z RBV	
	Skupina A 12 tednov N = 31	Skupina B 24 tednov N = 32
SVR12, n/N (%) [95 % IZ]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Izid pri preiskovancih brez SVR12		
Virološki neuspeh med zdravljenjem	0	1
Recidiv po zdravljenju	1	2 ^a
Drugo	1	0

- a. Glede na analize izhodiščnih vzorcev in vzorcev ob virološkem neuspehu se zdi, da so bili ti virološki neuspehi posledica ponovne okužbe.

V študiji TURQUOISE-I so se deleži SVR12 pri preiskovancih, sočasno okuženih s HCV/HIV-1, skladali z deleži SVR12, ugotovljenimi v preskušanjih 3. faze pri preiskovancih, okuženih samo s HCV. SVR12 je doseglo 7 od 7 preiskovancev, okuženih z genotipom 1b, in 51 od 56 preiskovancev, okuženih z genotipom 1a. SVR12 je doseglo 5 od 6 preiskovancev s kompenzirano cirozo v vsaki skupini.

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

Oblika preskušanja: randomizirano, globalno, multicentrično, odprto

Zdravljenje: Viekirax in dasabuvir z odmerkom ribavirina, ki ga izbere raziskovalec, 24 tednov

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.

Vključenih je bilo štiriintrideset preiskovancev (29 z okužbo s HCV genotipa 1a in 5 z okužbo s HCV genotipa 1b), ki po presaditvi niso bili zdravljeni zaradi okužbe s HCV in so imeli oceno fibroze po METAVIR F2 ali manj. SVR 12 je doseglo 33 od 34 preiskovancev (97,1 %) (96,6 % okuženih z genotipom 1a in 100 % okuženih z genotipom 1b). Recidiv po zdravljenju se je pojavil enemu preiskovancu, okuženem s HCV genotipa 1a.

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 ni pojavil virološki neuspeh ali recidiv.

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: 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 17. 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	%
Celotni SVR12	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %
Izid pri preiskovancih brez SVR12						
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: 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 18. SVR12 pri preiskovancih, okuženih z HCV genotipom 4, s kompenzirano cirozo

	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir z RBV	
	12 tednov	16 tednov
SVR12 % (n/N)	97% (57/59)	98% (60/61)
Izid pri preiskovancih brez SVR12		
Virološki neuspeh 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 18 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 19. 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. Vežava 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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 z 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 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 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).

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 opazili 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
vitamin E poletilenglikol sukcinat
propilenglikol monolavrat
sorbitan monolavrat
koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:

polivinilalkohol (E1203)
polietilenglikol 3350
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

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. 56 tablet (večkratno pakiranje, ki vsebuje 4 škatle, vsaka s po 14 tabletami).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Velika Britanija

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

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)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet. Zatem jih mora predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem 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).

Če predložitve PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Da bi lahko ugotovili ponovitev hepatocelularnega karcinoma, povezanega z zdravilom Viekirax, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate prospektivne študije varnosti s podatki, ugotovljenimi v kohortah natančno določenih skupin bolnikov, dogovorjenih v protokolu. Končno poročilo o študiji mora biti predloženo do:	Q2 2021

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 ZDRAVILNIH 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 OPOZORILO, 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Velika Britanija

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

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

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

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 ZDRAVILNIH 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Velika Britanija

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

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

viekirax

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 Ltd

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

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

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 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). Zdravilo vsebuje zdravilne učinkovine ombitasvir, paritaprevir in ritonavir. Kombinirano delovanje treh zdravilnih 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 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.

Zdravila, ki jih ne smete jemati z zdravilom Viekirax	
Zdravilo ali zdravilna učinkovina	Namen uporabe zdravila
alfuzosin	pri povečani prostati
amiodaron, dronedaron	za uravnavanje nerednega srčnega utripa
astemizol, terfenadin	pri simptomih alergije. Ta zdravila so na voljo tudi brez recepta.
atorvastatin, lovastatin, simvastatin	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
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
itakonazol, 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.

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), bruhate 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.

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.

Zdravila, o katerih morate obvestiti zdravnika, preden vzamete zdravilo Viekirax	
Zdravilo ali zdravilna učinkovina	Namen uporabe zdravila
Alprazolam, diazepam	pri tesnobi, napadih panike in težavah s spanjem
ciklosporin, 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
furosemid	pri prekomernem kopičenju tekočine v telesu
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
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 zdravilne 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 s stroji.

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.
- Tablet ne žvečite, drobite ali lomite, ker imajo lahko grenak okus.

Kako dolgo jemati zdravilo Viekirax

Zdravilo Viekirax boste jemali bodisi 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

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 dz asabuvirjem 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).

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- anemija (majhno število rdečih krvnih celic).

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, vitamin E, poletilenglikol sukcinat, propilenglikol monolavrat, sorbitan monolavrat, koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551), natrijev stearilfumarat.
 - Filmska obloga tablete: polivinilalkohol (E1203), polietilenglikol 3350, smuvec (E553b), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172).

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Velika Britanija

Izdelovalec

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 Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
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>.