

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 12,5 mg ombitasvira, 75 mg paritaprevira i 50 mg ritonavira.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ružičaste, duguljaste, bikonveksne, filmom obložene tablete dimenzija 18,8 mm x 10,0 mm, s otisnutom oznakom „AV1“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Viekirax je indiciran u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za aktivnost protiv pojedinih genotipova virusa hepatitisa C (HCV) vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Viekirax mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Doziranje

Preporučena peroralna doza lijeka Viekirax je dvije tablete od 12,5 mg / 75 mg / 50 mg jedanput na dan s hranom.

Viekirax se mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje HCV-a (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1. Preporučeni lijek(ovi) za istodobnu primjenu i trajanje liječenja za lijek Viekirax prema skupinama bolesnika

Skupina bolesnika	Liječenje*	Trajanje liječenja
Bolesnici s genotipom 1b, bez ciroze ili s kompenziranom cirozom	Viekirax + dasabuvir	12 tjedana Liječenje u trajanju od 8 tjedana može se razmotriti u prethodno neliječenih bolesnika s infekcijom genotipom 1b i minimalnom do umjerenom fibrozom** (vidjeti dio 5.1, ispitivanje GARNET)
Bolesnici s genotipom 1a, bez ciroze	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	12 tjedana
Bolesnici s genotipom 1a, s kompenziranom cirozom	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	24 tjedna (vidjeti dio 5.1)
Bolesnici s genotipom 4, bez ciroze ili s kompenziranom cirozom	Viekirax + ribavirin	12 tjedana
* Napomena: Za bolesnike s infekcijom genotipom 1 nepoznatog podtipa ili mješovitom infekcijom genotipom 1, treba slijediti preporuke za doziranje za genotip 1a. ** Kada se težina jetrene bolesti procjenjuje neinvazivnim metodama, točnost se poboljšava kombinacijom krvnih biomarkera ili kombinacijom mjerenja tvrdoće jetre i krvnih pretraga koje treba provesti prije 8-tjednog liječenja u svih bolesnika s umjerenom fibrozom.		

Za specifične upute za doziranje dasabuvira i ribavirina, uključujući prilagođavanje doze, pročitajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka.

Propuštene doze

U slučaju propuštene doze lijeka Viekirax, propisana doza se može uzeti unutar 12 sati. Ako je prošlo više od 12 sati od vremena kada se obično uzima Viekirax, NE smije se uzeti propuštena doza te bolesnik mora uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu doziranja. Bolesnike se mora uputiti da ne uzimaju dvostruku dozu.

Posebne populacije

Istodobna infekcija HIV-om tipa 1

Potrebno je slijediti preporuke za doziranje iz Tablice 1. Za preporuke o doziranju antivirusnih lijekova za HIV vidjeti dijelove 4.4 i 4.5. Za dodatne informacije vidjeti dijelove 4.8 i 5.1.

Bolesnici s transplantiranom jetrom

Kod bolesnika s transplantiranom jetrom s infekcijom HCV-om genotipa 1 preporučuje se kombinacija lijeka Viekirax i dasabuvira s ribavirinom tijekom 24 tjedna. Kod bolesnika s infekcijom genotipom 4 preporučuje se kombinirano liječenje lijekom Viekirax i ribavirinom. Prilikom započinjanja liječenja može biti prikladna niža doza ribavirina. U ispitivanju nakon transplantacije jetre, doza ribavirina je individualizirana i većina ispitanika je primala 600 do 800 mg na dan (vidjeti dio 5.1). Za preporuke o doziranju s inhibitorima kalcineurina vidjeti dio 4.5.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Viekirax u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Viekirax u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, ili u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji su na dijalizi (vidjeti dio 5.2). U bolesnika u kojih je potrebna primjena ribavirina, za informacije o primjeni kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Viekirax u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A). Viekirax je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Viekirax u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Filmom obložene tablete namijenjene su za peroralnu primjenu. Bolesnike treba uputiti da tablete progutaju cijele (tj. bolesnici ne smiju žvakati, lomiti niti otapati tabletu). Kako bi se maksimizirala apsorpcija, Viekirax tablete treba uzimati s hranom, neovisno o sadržaju masti i kalorijskoj vrijednosti obroka (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh B ili C) (vidjeti dio 5.2).

Primjena lijekova koji sadrže etinilestradiol poput većine kombiniranih oralnih kontraceptiva ili kontracepcijskih vaginalnih prstenova (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Lijekovi čiji klirens uvelike ovisi o CYP3A i čije se povišene razine u plazmi povezuju s ozbiljnim događajima ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Viekirax (vidjeti dio 4.5). Primjeri se navode u nastavku.

Supstrati za CYP3A4:

- alfuzosinklorid
- amiodaron, dizopiramid, dronedaron, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- cisaprid
- kolhicin u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergometrin
- fusidatna kiselina
- lomitapid
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidon
- oralni midazolam, triazolam
- pimoqid
- kvetiapin
- salmeterol
- sildenafil (kada se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije)
- tikagrelor

Istodobna primjena lijeka Viekirax, s dasabuvirom ili bez njega, s lijekovima koji su snažni ili umjereni induktori enzima, može sniziti koncentracije ombitasvira, paritaprevira i ritonavira u plazmi i smanjiti njihov terapijski učinak pa se ne smiju uzimati istodobno (vidjeti dio 4.5). Primjeri kontraindiciranih snažnih i umjerenih induktora enzima su navedeni u nastavku.

Induktori enzima:

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

Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Viekirax s dasabuvirom ili bez njega i lijekova koji su snažni inhibitori CYP3A4 povisiti koncentracije paritaprevira u plazmi te se ne smiju primjenjivati istodobno s lijekom Viekirax (vidjeti dio 4.5). Primjeri kontraindiciranih snažnih CYP3A4 inhibitora dani su u nastavku.

CYP3A4 inhibitori:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Ne preporučuje se primjena lijeka Viekirax kao monoterapije te se za liječenje infekcije hepatitisom C mora propisivati u kombinaciji s drugim lijekovima (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Rizik od dekompenzacije jetre i zatajenja jetre u bolesnika s cirozom

Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih lijekom Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega te u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega prijavljeni su dekompenzacija jetre i zatajenje jetre, uključujući slučajeve koji su završili transplantacijom jetre ili smrtnim ishodom. Kod većine bolesnika s tim teškim ishodima postojali su znakovi uznapredovale ili dekompenzirane ciroze prije početka terapije. Iako je zbog osnovne uznapredovale jetrene bolesti teško ustanoviti uzročnu povezanost, mogući rizik se ne može isključiti.

Viekirax je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C) (vidjeti dijelove 4.2, 4.3, 4.8 i 5.2).

Za bolesnike s cirozom:

- Potreban je nadzor zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma dekompenzacije jetre (kao što su ascites, jetrena encefalopatija i krvarenje iz varikoziteta).
- Potrebno je provoditi laboratorijske pretrage jetrenih parametara, uključujući razine direktnog bilirubina, na početku liječenja, tijekom prva 4 tjedna liječenja te sukladno kliničkoj potrebi nakon toga.
- U bolesnika kod kojih se razviju znakovi dekompenzacije jetre liječenje je potrebno prekinuti.

Povišene razine ALT-a

Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Viekirax i dasabuvira s ribavirinom ili bez njega došlo je do prolaznog povišenja razina ALT-a više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) kod oko 1% ispitanika (35 od 3039). Povišene razine ALT-a bile su asimptomatične i u pravilu su se pojavile tijekom prva 4 tjedna liječenja bez istodobnih povišenja razina bilirubina, te su se unutar približno 2 tjedna nakon pojave snizile uz kontinuiranu primjenu lijeka Viekirax i dasabuvira s ribavirinom ili bez njega.

Ove povišene razine ALT-a značajno su češće primijećene u podskupini ispitanica koje su koristile lijekove koji sadrže etinilestradiol, poput kombiniranih oralnih kontraceptiva ili kontracepcijskih vaginalnih prstenova (6 od 25 ispitanica) (vidjeti dio 4.3). Nasuprot tome, stopa porasta razina ALT-a kod ispitanica koje su koristile druge tipove estrogena koji se uglavnom koriste u hormonskoj nadomjesnoj terapiji (tj. oralni i topikalni estradiol i konjugirani estrogeni) bila je slična stopi zabilježenoj kod ispitanica koje nisu koristile lijekove koji sadrže estrogen (približno 1% u svakoj skupini).

Bolesnice koje uzimaju lijekove koji sadrže etinilestradiol (tj. većina kombiniranih oralnih kontraceptiva ili kontracepcijski vaginalni prstenovi) moraju prijeći na drugi oblik kontracepcije (npr. kontracepcija samo progestinom ili nehormonske metode) prije započinjanja liječenja lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Iako su povišene razine ALT-a povezane s lijekom Viekirax i dasabuvirom bile asimptomatične, bolesnike treba uputiti da prate rane znakove upozorenja na upalu jetre, poput umora, slabosti, gubitka apetita, mučnine i povraćanja, kao i znakove koji se javljaju kasnije, poput žutice i promjene boje fecesa te da se odmah posavjetuju s liječnikom ako se pojave takvi simptomi. Nije potrebno rutinsko praćenje jetrenih enzima u bolesnika koji nemaju cirozu (za bolesnike s cirozom, vidjeti prethodno navedeno). Prijevremeni prekid liječenja može dovesti do rezistencije na lijek, ali utjecaj na buduće liječenje nije poznat.

Trudnoća i istodobna primjena s ribavirinom

Vidjeti i dio 4.6.

Moraju se poduzeti iznimne mjere opreza kako bi se izbjegla trudnoća u bolesnica i partnerica bolesnika muškoga spola kada se Viekirax primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, za dodatne informacije vidjeti dio 4.6 i sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Primjena s takrolimusom, sirolimusom i everolimusom

Istodobna primjena lijeka Viekirax i dasabuvira sa sistemskim takrolimusom, sirolimusom ili everolimusom povećava koncentracije imunosupresivnog lijeka zbog inhibicije izoenzima CYP3A ritonavirom (vidjeti dio 4.5). Kod istodobne primjene lijeka Viekirax i dasabuvira sa sistemskim takrolimusom primijećeni su ozbiljni i/ili po život opasni događaji, a sličan se rizik može očekivati i kod primjene sa sirolimusom i everolimusom.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu takrolimusa ili sirolimusa s lijekom Viekirax i dasabuvirom, osim ako koristi ne nadmašuju rizike. Potreban je oprez ako se takrolimus ili sirolimus primjenjuju zajedno s lijekom Viekirax i dasabuvirom, a preporučene doze i strategije za praćenje nalaze se u dijelu 4.5. Everolimus se ne može primjenjivati jer ne postoje odgovarajuće jačine lijeka za prilagodbu doziranja.

Potrebno je pratiti koncentracije takrolimusa odnosno sirolimusa u punoj krvi nakon započinjanja i tijekom cijelog razdoblja istodobne primjene s lijekom Viekirax i dasabuvirom te po potrebi prilagođavati dozu i/ili učestalost doziranja. Bolesnike treba često kontrolirati kako bi se uočile bilo

kakve promjene bubrežne funkcije ili nuspojave povezane s primjenom takrolimusa ili sirolimusa. Za dodatne upute o doziranju i praćenju, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za takrolimus ili sirolimus.

Aktivnost protiv pojedinih genotipova

Za preporučeno doziranje kod različitih genotipova HCV-a vidjeti dio 4.2. Za virološku i kliničku aktivnost protiv pojedinih genotipova vidjeti dio 5.1.

Djelotvornost lijeka Viekirax nije ustanovljena u bolesnika s HCV-om genotipova 2, 3, 5 i 6 te se stoga Viekirax ne smije koristiti u liječenju bolesnika s infekcijom ovim genotipovima.

Istodobna primjena s drugim direktno djelujućim antiviruscima protiv HCV-a

Ustanovljene su sigurnost i djelotvornost lijeka Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom i/ili ribavirinom. Istodobna primjena lijeka Viekirax s drugim antiviruscima nije ispitivana te se stoga ne može preporučiti.

Ponovno liječenje

Nije utvrđena djelotvornost lijeka Viekirax u bolesnika koji su prethodno dobivali Viekirax ili lijekove iz istog razreda kao Viekirax (inhibitori NS3/4A ili inhibitori NS5A). Za križnu rezistenciju, vidjeti i dio 5.1.

Primjena s glukokortikoidima koji se metaboliziraju putem CYP3A (npr. flutikazon)

Potreban je oprez kada se Viekirax primjenjuje s flutikazonom ili drugim glukokortikoidima koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Istodobna primjena inhalacijskih glukokortikoida koji se metaboliziraju putem CYP3A može povećati sistemsku izloženost glukokortikoidima, a uz režime liječenja koji su sadržavali ritonavir prijavljeni su slučajevi Cushingova sindroma i naknadne supresije nadbubrežne žlijezde. Istodobna primjena lijeka Viekirax i glukokortikoida, a osobito dugotrajna primjena, smije započeti samo ako moguća korist od liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.5).

Primjena s kolhicinom

Interakcija između lijeka Viekirax, u primjeni s dasabuvirom ili bez njega, i kolhicina nije ispitana. Ako je potrebno liječenje lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega, kod bolesnika koji imaju urednu funkciju bubrega ili jetre preporučuje se smanjenje doze kolhicina ili prekid liječenja s kolhicinom (vidjeti dio 4.5). Kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre je kontraindicirana istodobna primjena kolhicina i lijeka Viekirax s dasabuvirom ili bez njega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Primjena sa statinima

Simvastatin, lovastatin i atorvastatin su kontraindicirani (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Rosuvastatin

Očekuje se da primjena lijeka Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom povećava izloženost rosuvastatinu više nego trostruko. Ako je istodobno liječenje rosuvastatinom neophodno, maksimalna dnevna doza rosuvastatina smije biti 5 mg (vidjeti dio 4.5, Tablica 2). Kada se rosuvastatin primjenjuje u kombinaciji s lijekom Viekirax bez dasabuvira, manje je izraženo povećanje koncentracije rosuvastatina. U ovoj kombinaciji, maksimalna dnevna doza rosuvastatina smije biti 10 mg (vidjeti dio 4.5, Tablica 2).

Pitavastatin i fluvastatin

Interakcija između pitavastatina i fluvastatina i lijeka Viekirax nije ispitana. Teoretski, Viekirax primijenjen s dasabuvirom ili bez njega, mogao bi povećati izloženost pitavastatinu i fluvastatinu. Preporučuje se privremeno prekinuti primjenu pitavastatina/fluvastatina tijekom liječenja s lijekom Viekirax. Ako je liječenje statinima nužno tijekom razdoblja liječenja s Viekiraxom, moguće je prebacivanje na smanjenu dozu pravastatina/rosuvastatina (vidjeti dio 4.5, Tablica 2).

Liječenje bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om

Mala doza ritonavira, koja je dio fiksne kombinacije u lijeku Viekirax, može izazvati rezistenciju na inhibitore proteaze (PI) kod bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om koji ne uzimaju istodobno antiretrovirusnu terapiju. Bolesnici s istodobnom infekcijom HIV-om koji ne uzimaju supresivnu antiretrovirusnu terapiju ne smiju se liječiti lijekom Viekirax.

Interakcije lijekova moraju se pažljivo razmotriti kod bolesnika koji imaju istodobnu infekciju HIV-om (za detalje vidjeti dio 4.5, Tablicu 2).

Atazanavir se smije koristiti u kombinaciji s lijekom Viekirax i dasabuvirom ukoliko se primjenjuje u isto vrijeme. Potrebno je uzeti u obzir da se atazanavir mora primjenjivati bez ritonavira jer se doza od 100 mg ritonavira jedanput dnevno unosi kao dio lijeka Viekirax. Ova kombinacija predstavlja povećani rizik od hiperbilirubinemije (uključujući okularni ikterus), posebice kada je ribivarin sastavni dio terapijskog režima za hepatitis C.

Darunavir, u dozi od 800 mg jedanput dnevno, ukoliko se primjenjuje u isto vrijeme s lijekom Viekirax i dasabuvirom, smije se koristiti ako kod bolesnika nema izražene rezistencije na inhibitor proteaze (PI) (smanjena izloženost darunaviru). Potrebno je uzeti u obzir da se darunavir mora primjenjivati bez ritonavira jer se doza od 100 mg ritonavira jedanput dnevno unosi kao dio lijeka Viekirax.

Drugi inhibitori proteaze HIV-a, osim atazanavira i darunavira (npr. indinavir, sakvinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) su kontraindicirani (vidjeti dio 4.3).

Izloženost raltegraviru je značajno povećana (dva puta). Kombinacija se nije povezala ni sa kojim posebnim sigurnosnim pitanjima u ograničenoj skupini bolesnika koji su se liječili od 12 do 24 tjedna.

Izloženost rilpivirinu značajno je povećana (3 puta) kada se rilpivirin primijenio u kombinaciji s lijekom Viekirax i dasabuvirom, uz posljedično moguće produljenje QT-intervalu. Dodavanje inhibitora proteaze HIV-a (atazanavir, darunavir) se ne preporučuje jer se izloženost rilpivirinu može još povećati. Rilpivirin se mora primjenjivati s oprezom, uz redovito praćenje EKG-a.

Drugi nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI), osim rilpivirina (efavirenz, etravirin i nevirapin) su kontraindicirani (vidjeti dio 4.3).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Tijekom ili nakon liječenja direktno djelujućim antiviroticima zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), neki od njih sa smrtnim ishodom. Probir na HBV mora se provesti u svih bolesnika prije početka liječenja. Bolesnici istodobno inficirani HBV-om/HCV-om izloženi su riziku od reaktivacije HBV-a te ih stoga treba pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

Depresija ili psihijatrijska bolest

Prijavljeni su slučajevi depresije te rjeđe slučajevi suicidalnih misli i pokušaja samoubojstva kod primjene lijeka Viekirax, s dasabuvirom ili bez njega, u većini slučajeva u kombinaciji s ribavirinom. Iako su u nekim slučajevima depresija, psihijatrijska bolest i/ili zlouporaba droge bile prisutne u bolesnikovoj anamnezi, ne može se isključiti uzročna povezanost s liječenjem lijekom Viekirax, s

dasabuvirom ili bez njega. Potreban je oprez u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi. Bolesnike i njegovatelje treba uputiti da obavijeste liječnika koji je propisao lijek o bilo kakvim promjenama u ponašanju ili raspoloženju te bilo kakvim suicidalnim mislima.

Primjena u bolesnika s dijabetesom

Nakon uvođenja liječenja HCV infekcije direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, bolesnici s dijabetesom mogu imati bolju kontrolu glukoze u krvi, što može dovesti do simptomatske hipoglikemije. Razine glukoze u bolesnika s dijabetesom koji započinju liječenje direktno djelujućim antivirusnim lijekovima treba pažljivo nadzirati, posebno unutar prva tri mjeseca, te prema potrebi prilagoditi lijek protiv dijabetesa. Liječnik zadužen za praćenje dijabetesa u bolesnika mora biti obaviješten o uvođenju terapije direktno djelujućim antivirusnim lijekovima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Viekirax se može primjenjivati s dasabuvirom ili bez njega. Kada se primjenjuju istodobno, imaju međusobni učinak jedan na drugoga (vidjeti dio 5.2). Stoga se interakcijski profil supstanci mora promatrati kao kombinacija.

Farmakodinamičke interakcije

Istodobna primjena s induktorima enzima može povećati rizik od nuspojava i porasta razine ALT-a (vidjeti Tablicu 2). Istodobna primjena s etinilestradiolom može povećati rizik od porasta razine ALT-a (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.). Primjeri kontraindiciranih induktora enzima navode se u dijelu 4.3.

Farmakokinetičke interakcije

Mogući utjecaj lijeka Viekirax na farmakokinetiku drugih lijekova

Ispitivanja interakcija lijekova *in vivo* su ocijenila neto učinak kombiniranog liječenja, uključujući ritonavir.

Sljedeći dio opisuje specifične prijenosnike i metabolizirajuće enzime na koje Viekirax s dasabuvirom ili bez njega ima učinak. Za smjernice u vezi potencijalnih interakcija s drugim lijekovima i preporuke za doziranje vidjeti Tablicu 2.

Lijekovi koji se metaboliziraju posredstvom enzima CYP3A4

Ritonavir je snažan inhibitor CYP3A. Istodobna primjena lijeka Viekirax s dasabuvirom ili bez njega s lijekovima koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A može dovesti do povišenja koncentracije tih lijekova u plazmi. Lijekovi čiji klirens uvelike ovisi o CYP3A i čije su povišene razine u plazmi povezane s ozbiljnim događajima su kontraindicirani (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 2).

CYP3A supstrati koji su ocijenjeni u ispitivanjima interakcija lijekova za koje je možda potrebna prilagodba doze i/ili kliničko praćenje uključuju (vidjeti Tablicu 2) ciklosporin, sirolimus, takrolimus, amlodipin, rilpivirin i alprazolam. Primjeri ostalih CYP3A4 supstrata za koje je možda potrebna prilagodba doze i/ili kliničko praćenje uključuju blokatore kalcijevih kanala (npr. nifedipin) i trazodon. Iako se buprenorfin i zolpidem također metaboliziraju putem CYP3A, ispitivanja interakcija lijekova upućuju na to da nije potrebna prilagodba doze prilikom istodobne primjene ovih lijekova s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega (vidjeti Tablicu 2).

Lijekovi koji se prenose putem prijenosnika OATP skupine i OCT1

Paritaprevir je inhibitor prijenosnika unosa u jetru OATP1B1 i OATP1B3, dok su paritaprevir i ritonavir inhibitori OATP2B1. Ritonavir je *in vitro* inhibitor OCT1 ali njegov klinički značaj nije poznat. Istodobna primjena lijeka Viekirax s dasabuvirom ili bez njega s lijekovima koji su supstrati za OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 ili OCT1 može povisiti koncentraciju supstrata tih prijenosnika u plazmi, što, potencijalno, zahtijeva prilagodbu doze/kliničko praćenje. Ovi lijekovi uključuju neke

statine (vidjeti Tablicu 2), feksofenadin, repaglinid i antagoniste receptora angiotenzina II (npr. valsartan).

OATP1B1/3 supstrati ocijenjeni u ispitivanjima interakcija uključuju pravastatin i rosuvastatin (vidjeti Tablicu 2).

Lijekovi koji se prenose putem BCRP prijenosnika

Paritaprevir, ritonavir i dasabuvir su inhibitori prijenosnika BCRP *in vivo*. Istodobna primjena lijeka Viekirax, primijenjenog s ili bez dasabuvira, s lijekovima koji su supstrati prijenosnika BCRP može povisiti koncentracije supstrata ovih prijenosnika u plazmi što, potencijalno, zahtjeva prilagodbu doze/kliničko praćenje. Ovi lijekovi uključuju sulfasalazin, imatinib i neke statine (vidjeti Tablicu 2).

Supstrati prijenosnika BCRP u ispitivanjima interakcija lijekova uključuju rosuvastatin (vidjeti Tablicu 2).

Lijekovi koji se prenose putem P-gp-a u crijevima

Iako su paritaprevir, ritonavir i dasabuvir inhibitori P-gp-a *in vitro*, nije primijećena značajna promjena izloženosti digoksinu, supstratu za P-gp, kada se primjenjivao istodobno s lijekom Viekirax i dasabuvirom. Međutim, istodobna primjena digoksina i lijeka Viekirax bez dasabuvira može dovesti do povećanja koncentracije u plazmi (vidjeti Tablicu 2). Viekirax može povisiti plazmatsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi na promjenu aktivnosti crijevnog P-gp-a (poput dabigatraneteksilata).

Lijekovi koji se metaboliziraju glukoronidacijom (posredstvom UGT1A1)

Paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir su inhibitori UGT1A1. Istodobna primjena lijeka Viekirax, s dasabuvirom ili bez njega, i lijekova koji se prvenstveno metaboliziraju posredstvom UGT1A1 povećava koncentracije tih lijekova u plazmi; preporuča se rutinsko kliničko praćenje za lijekove s uskim terapijskim indeksom (tj. levotiroksin). Vidjeti također Tablicu 2 za posebne napomene o primjeni raltegravira i buprenorfina koji su ocijenjeni u ispitivanjima interakcija lijekova.

Lijekovi koji se metaboliziraju posredstvom CYP2C19

Istodobna primjena lijeka Viekirax s dasabuvirom ili bez njega može smanjiti izloženost lijekovima koji se metaboliziraju posredstvom CYP2C19 (npr. lanzoprazol, esomeprazol, s-mefenitoin) što može zahtijevati prilagodbu doze/kliničko praćenje. Supstrati za CYP2C19 ispitani u ispitivanjima interakcija lijekova uključuju omeprazol i escitalopram (vidjeti Tablicu 2).

Lijekovi koji se metaboliziraju posredstvom CYP2C9

Viekirax primijenjen s dasabuvirom ili bez njega nije utjecao na izloženost supstratu za CYP2C9, varfarinu. Ne očekuje se da će ostali supstrati za CYP2C9 (NSAIL-ovi (npr. ibuprofen), antidijabetici (npr. glimepirid, glipizid)) zahtijevati prilagodbu doze.

Lijekovi koji se metaboliziraju posredstvom CYP2D6 ili CYP1A2

Viekirax primijenjen s dasabuvirom ili bez njega nije utjecao na izloženost supstratu za CYP2D6/CYP1A2, duloksetinu. Izloženost ciklobenzaprinu, supstratu za CYP1A2, bila je smanjena. Klinički nadzor i prilagodba doze mogu biti potrebni za ostale supstrate za CYP1A2 (npr. ciprofloksacin, ciklobenzaprin, teofilin i kofein). Za supstrate za CYP2D6 (npr. dezipramin, metoprolol i dekskrometorfan) zahtijevati prilagodbu doze.

Lijekovi koji se izlučuju putem bubrega posredstvom prijenosnih proteina

Ombitasvir, paritaprevir i ritonavir ne inhibiraju prijenosnik organskih aniona (OAT1) *in vivo* što je dokazano nepostojanjem interakcije s tenofovirom (supstrat prijenosnika OAT1). *In vitro* ispitivanjima dokazano je da ombitasvir, paritaprevir i ritonavir nisu inhibitori prijenosnika organskih kationa (OCT2), prijenosnika organskih aniona (OAT3) niti proteina za izlučivanje više lijekova i toksina (MATE1 i MATE2K) pri klinički značajnim koncentracijama.

Stoga se ne očekuje da će Viekirax primijenjen s dasabuvirom ili bez njega utjecati na lijekove koji se primarno izlučuju putem bubrega putem tih prijenosnika (vidjeti dio 5.2).

Mogući utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku ombitasvira, paritaprevira i dasabuvira

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4

Istodobna primjena lijeka Viekirax s dasabuvirom ili bez njega sa snažnim inhibitorima CYP3A može povećati koncentracije paritaprevira (vidjeti dio 4.3 i Tablicu 2).

Induktori enzima

Očekuje se da će istodobna primjena lijeka Viekirax i dasabuvira s lijekovima koji su umjereni ili snažni induktori enzima smanjiti plazmatske koncentracije ombitasvira, paritaprevira, ritonavira i dasabuvira te smanjiti njihov terapijski učinak. Primjeri kontraindiciranih induktora enzima navode se u dijelu 4.3 i Tablici 2.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4 i prijenosne proteine

Paritaprevir se eliminira putem metabolizma posredovanog CYP3A4 i bilijarnom ekskrecijom (supstrat za jetrene prijenosnike OATP1B1, P-gp i BCRP). Savjetuje se oprez kod istodobne primjene lijeka Viekirax s lijekovima koji su i umjereni inhibitori CYP3A4 i inhibitori više prijenosnika (P-gp, BCRP i/ili OATP1B1/OATP1B3). Ovi lijekovi mogu dovesti do klinički značajnog povećanja izloženosti paritapreviru (npr. primjena ritonavira s atazanavirom, eritromicinom, diltiazemom ili verapamilom).

Lijekovi koji inhibiraju prijenosne proteine

Snažni inhibitori P-gp-a, BCRP-a, OATP1B1 i/ili OATP1B3 mogu povećati izloženost paritapreviru. Ne očekuje se da će inhibicija ovih prijenosnika uzrokovati klinički značajno povećanje izloženosti ombitasviru i dasabuviru.

Bolesnici koji se liječe antagonistima vitamina K

Budući da prilikom liječenja lijekom Viekirax, s dasabuvirom ili bez njega, može doći do promjene funkcije jetre, preporučuje se odgovarajući nadzor internacionalnog normaliziranog omjera (INR).

Ispitivanja interakcija između lijekova

Preporuke za istodobnu primjenu lijeka Viekirax, s dasabuvirom ili bez njega, s nizom drugih lijekova navedene su u Tablici 2.

Ako bolesnik već uzima lijek(ove) ili tijekom liječenja lijekom Viekirax, s dasabuvirom ili bez njega, počne uzimati neki drugi lijek za koji se očekuje moguća interakcija, potrebno je razmotriti prilagodbu doze istodobno primijenjenih lijekova ili odgovarajući klinički nadzor (Tablica 2).

Ako se zbog liječenja lijekom Viekirax, ili lijekom Viekirax s dasabuvirom, prilagode doze istodobno primijenjenih lijekova, te se doze moraju ponovno prilagoditi nakon što završi primjena lijeka Viekirax ili lijeka Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom.

U Tablici 2 navodi se učinak omjera srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (90% interval pouzdanosti) na koncentraciju lijeka Viekirax, s dasabuvirom ili bez njega, te istodobno primijenjenih lijekova.

Jačina interakcija pri istodobnoj primjeni s lijekovima navedenima u Tablici 2 slična je (razlika u omjeru srednje vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata $\leq 25\%$) za Viekirax s dasabuvirom ili bez njega, osim ako nije drugačije naznačeno. Interakcije između lijekova ocijenjene su za režim liječenja lijekom Viekirax i dasabuvirom, ali ne i za režim liječenja lijekom Viekirax bez dasabuvira, s karbamazepinom, furosemidom, zolpidinom, darunavirom dvaput na dan, darunavirom (primjena

navečer), atazanavirom (primjena navečer), rilpivirinom, abakavirom/lamivudinom, dolutegravirom, metforminom, sulfametoksazolom/trimetoprimom, ciklobenzaprinom, karisoprodolom, hidrokodonom/paracetamolom ili diazepamom. Stoga se za te lijekove rezultati i preporuke za doziranje kod režima liječenja lijekom Viekirax i dasabuvirom mogu ekstrapolirati na primjenu lijeka Viekirax bez dasabuvira.

Smjer strelice označava smjer promjene izloženosti (C_{max} i AUC) paritapreviru, ombitasviru, dasabuviru i istodobno primijenjenom lijeku ($\uparrow$ = povećanje (za više od 20%), $\downarrow$ = smanjenje (za više od 20%), $\leftrightarrow$ = nema promjene ili je promjena manja od 20%). Ovo nije isključivi popis.

Tablica 2. Interakcije između lijeka Viekirax, s dasabuvirom ili bez njega, i drugih lijekova

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
ANTAGONISTI ALFA 1-ADRENORECEPTORA						
alfuzosin Mehanizam : CYP3A inhibicija ritonavirom	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ alfuzosin				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
AMINOSALICILATI						
sulfasalazin Mehanizam : BCRP inhibicija paritaprevir om, ritonavirom i dasabuviro m.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ sulfasalazin				Potreban je oprez kada se sulfosalazin primjenjuje istodobno s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega.
BLOKATORI ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA						
valsartan losartan kandesartan Mehanizam : OATP1B inhibicija paritaprevir om	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ valsartan ↑ losartan ↑ kandesartan				Preporučuje se kliničko praćenje i smanjenje doze za blokatore angiotenzinskih receptora kada se primjenjuju istodobno s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega.
ANTIANGINICI/ANTIARITMICI						
Amiodaron dizopiramid dronedaron kinidin ranolazin	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ amiodaron ↑ dizopiramid ↑ dronedaron ↑ kinidin ↑ ranolazin				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.						
digoksin pojedinačna doza od 0,5 mg Mehanizam : inhibicija P-gp-a paritaprevir om, ritonavirom i dasabuviro m	Viekirax + dasabuvir	↔ digoksin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Iako nije potrebno prilagođavati dozu digoksina, preporučuje se odgovarajući nadzor razina digoksina u 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 bez dasabuvira	↑ digoxin	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Smanjiti dozu digoksina za 30-50%. Preporučuje se odgovarajući nadzor razina digoksina u serumu.	
	↔ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
	↔ paritaprevir					
ANTIBIOTICI (SISTEMSKA PRIMJENA)						
klaritromici n telitromicin Mehanizam : CYP3A4/P- gp inhibicija klaritromici nom i ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ klaritromicin ↑ telitromicin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
eritromicin Mehanizam : CYP3A4/P- gp inhibicija erithromicin om, paritaprevir om, ritonavirom i dasabuviro m.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ eritromicin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Istodobna primjena lijeka Viekirax s dasabuvirom ili bez njega i eritromicina može dovesti do povećanja koncentracija eritromicina i paritaprevira. Preporučuje se oprez.
fusidatna kiselina	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ fusidatna kiselina				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.						
sulfametoksazol, trimetoprim 800/160 mg dvaput na dan Mehanizam : povećanje izloženosti dasabuviru kao moguća posljedica inhibicije CYP2C8 trimetoprim om	Viekirax + dasabuvir	↑ Sulfameto- ksazol,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Nije potrebno prilagođavati dozu za lijek Viekirax s dasabuvikom ili bez njega.
		↑ trimeto- prim	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 bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se učinak sličan onome primijećenom kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
ANTITUMORSKI LIJEKOVI/INHIBITORI KINAZE						
enkorafenib Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvikom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ enkorafenib				Istodobna primjena može dovesti do povećanoga rizika od štetnih događaja. Za detalje o istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijek enkorafenib.
apalutamid enzalutamid mitotan Mehanizam : CYP3A4 indukcija apalutamido m, enzalutamid om ili mitotanom.	Viekirax s dasabuvikom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
fostamatinib Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvikom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ fostamatinib				Istodobna primjena može dovesti do povećanog rizika od štetnih događaja. Za detalje o istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A, pročitajte sažetak opisa

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
						svojstava lijeka za lijek fostamatinib.
ibrutinib Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ ibrutinib				Istodobna primjena može dovesti do povećanoga rizika od štetnih događaja. Za detalje o istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijek ibrutinib.
imatinib Mehanizam : BCRP inhibicija paritaprevir om, ritonavirom i dasabuviro m.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ imatinib				Preporučuje se kliničko praćenje i smanjenje doze imatiniba.
ANTIKOAGULANSI						
varfarin pojedinačna doza od 5 mg i drugi antagonisti vitamina K	Viekirax + dasabuvir	↔ R-varfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Iako nije očekivana promjena farmakokinetike varfarina, preporučuje se pomni nadzor INR-a kod primjene svih antagonista vitamina K. To je posljedica promjene funkcije jetre prilikom liječenja lijekom Viekirax, s dasabuvirom ili bez njega.
		↔ S-varfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
	Viekirax bez dasabuvira	↔ R-varfarin	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↔ S-varfarin				
		↔ paritaprevir				
		↔ ombitasvir				
dabigatranet eksilat Mehanizam : inhibicija crijevnog P- gp paritaprevir om i ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ dabigatraneteksilat				Viekirax bez dasabuvira može povećati koncentracije dabigatraneteksilata u plazmi. Primjenjivati s oprezom.
ANTIKONVULZIVI						

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
karbamaze- pin 200 mg jedanput na dan, a potom 200 mg dvaput na dan Mehanizam : Indukcija CYP3A4 karbamazep inom.	Viekirax + dasabuvir	↔ karbamaze- pin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
		↓ karbamaze- pin 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 bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se učinak sličan onome primijećenom kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
fenobarbital Mehanizam : Indukcija CYP3A4 fenobarbital om.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).	
fenitoin Mehanizam : Indukcija CYP3A4 fenitoinom	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).	
S- mefenitoin Mehanizam : Indukcija CYP2C19 ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ S-mefenitoin			Može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze S-mefenitoina.	
ANTIDEPRESIVI						
escitalopra m pojedinačna doza od 10 mg	Viekirax + dasabuvir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu escitaloprama.
		↑ S- dezmetil- citalopram	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)	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
	Viekirax bez dasabuvira	↓ escitalopram	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir			
		↔ S- dezmetil- citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	NP	
		↔ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
duloksetin pojedinačna doza od 60 mg	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetine	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu duloksetina.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Viekirax s ili bez dasabuvira.
		↓ 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 bez dasabuvira	↔ duloksetin	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)	
	trazodon Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ trazodone			
ANTIDIURETSKI HORMON						
konivaptan Mehanizam : CYP3A4/P- gp inhibicija konivaptano m i paritaprevir om/ritonavi rom/ombita svirom	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑konivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTIMIKOTICI						
ketokonazol	Viekirax + dasabuvir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NP	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
400 mg jedanput na dan Mehanizam : ketokonazol i paritaprevir/ ritonavir/o mbitasvir inhibiraju CYP3A4/P- gp.		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NP	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
		↑ 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 bez dasabuvira	↑ ketokonazol	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	NP	
itakonazol posakonazol Mehanizam : itakonazol, posakonazol i paritaprevir/ ritonavir/o mbitasvir inhibiraju CYP3A4 i/ili P-gp.	Viekirax + dasabuvir	Nije proučavano. Očekuje se: ↑ itakonazol ↑ posakonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
	Viekirax bez dasabuvira					
vorikonazol Mehanizam : ritonavir inducira CYP2C19 i inhibira CYP3A4	Viekirax sa ili bez dasabuvira	Nije proučavano. Očekuje se u CYP2C19 ekstenzivnih metabolizatora: ↓ vorikonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir Nije proučavano. Očekuje se u CYP2C19 sporih metabolizatora: ↑ vorikonazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
LIJEKOVI PROTIV GIHTA						
kolhicin Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ kolhicin				Preporučuje se smanjenje doze ili prekid liječenja kolhicinom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre ukoliko je potrebno liječenje lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega. Primjena

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
						kolhicina je kontraindicirana s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)
ANTIISTAMINICI						
astemizol terfenadin Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavir om.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ astemizol/terfenadin				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
feksofenadin Mehanizam :OATP1B1 inhibicija paritaprevir om.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ feksofenadin				Potreban je oprez kod istodobne primjene lijeka Viekirax s dasabuvirom ili bez njega i feksofenadina.
ANTIHIPERLIPEMICI						
gemfibrozil 600 mg dvaput na dan Mehanizam : Povećanje izloženosti dasabuviru moglo bi biti posljedica inhibicije CYP2C8, a povećanje izloženosti paritaprevir u moglo bi biti posljedica inhibicije OATP1B1 gemfibrozil om.	paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir ↑ dasabuvir	1,21 (0,94-1,57) 2,01 (1,71-2,38)	1,38 (1,18-1,61) 11,25 (9,05-13,99)	NP NP	Istodobna primjena lijeka Viekirax s dasabuvirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Ne očekuje se interakcija pri primjeni gemfibrozila u kombinaciji s lijekom Viekirax bez dasabuvira.				Nije potrebno prilagođavati dozu gemfibrozila. Nije potrebna prilagodba doze lijeka Viekirax.
lomitapid	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ lomitapid				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.						
ANTIMIKOBAKTERICI						
rifampicin Mehanizam : CYP3A4 indukcija rifampicino m.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTIPSIHOTICI						
lurasidon pimozid kvetiapin Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ pimozid ↑ kvetiapin ↑ lurasidon				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTITROMBOTICI						
tikagrelor Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ tikagrelor				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
BIGVANIDNI ORALNI ANTIHIPERGLIKEMICI						
Metformin 500 mg pojedinačna doza	Viekirax + dasabuvir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu metformina kada se primjenjuje istodobno s lijekom s dasabuvirom ili bez njega.
		↔ 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 bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA						
amlodipin pojedinačna doza od 5 mg	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipin	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	--NP	Preporučuje se smanjenje doze amlodipina za 50% i nadzor bolesnika za kliničke učinke.
		↔ 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)	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
Mehanizam : Inhibicija CYP3A4 ritonaviriom.		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
diltiazem verapamil Mehanizam : Inhibicija CYP3A4 /P-gp.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ diltiazem, verapamil ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir				Preporučuje se oprez zbog očekivanog porasta izloženosti paritapreviru. Preporučuje se smanjenje doze blokatora kalcijevih kanala i kliničko praćenje kada se primjenjuju istodobno s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega.
Nifedipin Mehanizam : Inhibicija CYP3A4	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ nifedipin				Preporučuje se smanjenje doze blokatora kalcijevih kanala i kliničko praćenje kada se primjenjuju istodobno s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega.
KONTRACEPTIVI						
etinilestra- diol/ norgestimat 0,035/0,25 mg jedanput na dan Mehanizam : mogao bi biti posljedica inhibicije UGT-a koju uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	↔ etinilestra- diol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Oralni kontraceptivi koji sadrže etinilestradiol su kontraindicirani (vidjeti dio 4.3).
		Metaboliti norgestimata:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ norelgestro- min	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88- 1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30- 0,95)	
noretindron (tableta koja sadrži samo progestin) 0,35 mg jedanput na dan	Viekirax + dasabuvir	↔ noretindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Nije potrebna prilagodba doze noretindrona niti lijeka Viekirax s dasabuvirom ili bez njega.
		↔ 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)	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
DIURETICI						
furosemid pojedinačna doza od 20 mg Mehanizam : mogao bi biti posljedica inhibicije UGT1A1 koju uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	--	Preporučuje se nadzor bolesnika na kliničke učinke; može biti potrebno smanjenje doze furosemda do 50%. Nije potrebna prilagodba doze lijeka Viekirax primijenjenog s dasabuvirom ili bez njega.
		↔ 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 bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
ERGOT ALKALOIDI						
ergotamin, dihidroergot amin, ergonovin, metilergom etrin Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ ergot derivati				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
GLUKOKORTIKOIDI (INHALACIJSKI)						
flutikazon Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ flutikazon				Istodobna primjena s flutikazonom može povećati sistemsku izloženost flutikazonu. Istodobna primjena lijeka Viekirax i flutikazona, pogotovo dugotrajna, se smije započinjati samo ukoliko moguća korist liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida (vidjeti dio 4.4).
GASTROINTESTINALNI LIJEKOVI (PROPULZIVI)						
cisaprid Mehanizam: CYP3A4	Viekirax s dasabuviro	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ cisaprid				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
inhibicija ritonavirom.	m ili bez njega					
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HCV-a						
Sofosbuvir 400 mg jedanput na dan Mehanizam: BCRP i P-gp inhibicija paritapreviro m, ritonavirom i dasabuvirom	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu sofosbuvira kada se primjenjuje s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega.
		↑ GS- 331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NP	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
	Viekirax bez dasabuvira	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
BILJNI LIJEKOVI						
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>) Mehanizam: CYP3A4 indukcija gospinom travom	Viekirax s dasabuviro m ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HIV-a: INHIBITORI PROTEAZE						
Za opće upute o liječenju bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om, uključujući informacije o različitim kombinacijama liječenja, vidjeti dio 4.4 (Liječenje bolesnika s istodobnom infekcijom HIV-om).						
atazanavir 300 mg jedanput na dan (primijenjen u isto vrijeme) Mehanizam : Povećanje izloženosti paritaprevir u moglo bi biti posljedica inhibicije OATP1B1/ B3 i CYP3A koju	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Preporučena doza atazanavira je 300 mg bez ritonavira, u kombinaciji s lijekom Viekirax s dasabuvirom. Atazanavir se mora primjenjivati u isto vrijeme s lijekom Viekirax i dasabuvirom. Doza ritonavira u lijeku Viekirax će djelovati kao farmakokinetički pojačivač atazanaviru. Nije potrebno prilagođavati dozu za lijek Viekirax s dasabuvirom. Kombinacija atazanavir + Viekirax bez dasabuvira se ne preporučuje (↑ paritaprevir).
		↓ 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)	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
uzrokuje atazanavir.						Kombinacija atazanavira i lijeka Viekirax + dasabuvir povećava razine bilirubina, pogotovo u slučaju kada se ribavirin koristi za liječenje hepatitisa C (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
	Viekirax bez dasabuvira	↔ atazanavir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
		↔ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
atazanavir/ ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
300/100 mg jedanput na dan (primijenjen u razmaku od 12 sati)		↔ 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)	
Mehanizam : Povećanje izloženosti paritaprevir u moglo bi biti posljedica inhibicije OATP1B1/ B3 i CYP3A koju uzrokuje atazanavir i CYP3A uzrokuje dodatna doza ritonavira.	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
darunavir	Viekirax + dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Preporučena doza darunavira je 800 mg

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
800 mg jedanput na dan (primijenjen u isto vrijeme) Mehanizam : nepoznat.		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	jedanput na dan, bez ritonavira, kada se primjenjuje u isto vrijeme s lijekom Viekirax s dasabuvirom (doza ritonavira sadržana u lijeku Viekirax pojačat će farmakokinetiku darunavira). Ovaj režim liječenja može se koristiti ako nema izražene rezistencije na inhibitore proteaze (tj. ako nema mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir), vidjeti također dio 4.4. Nije potrebna prilagodba doze za lijek Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom. Darunavir u kombinaciji s lijekom Viekirax s dasabuvirom ne preporuča se kod bolesnika koji imaju izraženu rezistenciju na inhibitore proteaze. Liječenje darunavirom u kombinaciji s lijekom Viekirax bez dasabuvira ne preporuča se (↑ paritaprevir).
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax bez dasabuvira	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)	
darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvaput na dan Mehanizam : nepoznat	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
darunavir/ ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ 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)	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
800/100 mg jedanput na dan (primijenjen u razmaku od 12 sati) Mehanizam : nepoznat		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
lopinavir / ritonavir 400/100 mg dvaput na dan ¹ Mehanizam : Povećanje izloženosti paritaprevir u moglo bi biti posljedica inhibicije CYP3A/ efluksnih prijenosnika koju uzrokuje lopinavir i viša doza ritonavira.	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax bez dasabuvira	↔ lopinavir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30- 20,84)	
indinavir sakvinavir tipranavir Mehanizam : CYP3A4 inhibicija inhibitorima proteaza.	Viekirax s dasabuvir ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ paritaprevir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HIV-a: NENUKLEOZIDNI INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE						
rilpivirin ² 25 mg jedanput na	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Istodobna primjena lijeka Viekirax s rilpivirinom jedanput na dan može se razmotriti samo kod bolesnika bez poznatog produljenja QT-interval a i
		↔ 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)	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
dan, ujutro s hranom		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	koji istodobno ne uzimaju druge lijekove koji uzrokuju produljenje QT-intervala. Ako se primjenjuje kombinacija, potrebno je redovito EKG praćenje, vidjeti dio 4.4. Nije potrebna prilagodba doze lijeka Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.
Mehanizam : Inhibicija CYP3A4 ritonavirom	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
efavirenz/ emtricitabin /tenofovir dizoproksil fumarat 600/300/20 0 mg jedanput na dan	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Istodobna primjena režima utemeljenih na efavirenu (induktor enzima) s kombinacijom paritaprevir/ritonavir + dasabuvir dovela je do povišenja razine ALT-a, što je uzrokovalo rani prekid ispitivanja.				Istodobna primjena s efavirenzom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
nevirapin etravirin	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HIV-a: INHIBITORI PRIJENOSA LANCA INTEGRAZE						

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene	
Dolutegravir 50 mg jedanput na dan Mehanizam : moguća posljedica inhibicije UGT1A1	Viekirax + dasabuvir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Nije potrebno prilagođavati dozu dolutegravira kada se primjenjuje s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega.	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)		
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)		
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)		
paritaprevirom, dasabuvir i ombitasvir te CYP3A4 inhibicija ritonaviro	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.					
raltegravir 400 mg dvaput na dan Mehanizam : Povećanje izloženosti raltegraviru moglo bi biti posljedica inhibicije UGT1A1 koju uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Nije potrebno prilagođavati dozu raltegravira niti lijeka Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.	
		Tijekom istodobne primjene nisu primijećene klinički značajne promjene izloženosti dasabuviru, paritapreviru i ombitasviru (na temelju usporedbe s podacima iz prethodnih ispitivanja).					
	Viekirax bez dasabuvira	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)		
		Tijekom istodobne primjene nisu primijećene klinički značajne promjene izloženosti dasabuviru, paritapreviru i ombitasviru (na temelju usporedbe s podacima iz prethodnih ispitivanja).					
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HIV-a: NUKLEOZIDNI INHIBITORI							
Abakavir/ lamivudin 600/300 mg jedanput na dan	Viekirax + dasabuvir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu abakavira ili lamivudina kada se primjenjuju s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega.	
		↓ 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)		

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene	
	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.					
emtricitabin / tenofovir 200 mg jedanput na dan/300 mg jedanput na dan	Viekirax + dasabuvir	↔ emtricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Nije potrebno prilagođavati dozu za emtricitabin/tenofovir niti lijek Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.	
		↔ 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)		
	Viekirax bez dasabuvira	↔ emtricitabin	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)		
		↔ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)		
	ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HIV-a: FARMAKOKINETIČKI POJAČIVAČI						
Liječenje koje sadrži kobicistat Mehanizam : CYP3A4 inhibicija kobicistatom	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).	
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE							
rosuvastatin 5 mg jedanput na dan Mehanizam : paritaprevir inhibira OATP1B, a paritaprevir, ritonavir ili dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Najveća dnevna doza rosuvastatina smije biti 5 mg (vidjeti dio 4.4)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)		
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	Nije potrebna prilagodba doze za lijek Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom.	
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)		
	Viekirax bez dasabuvira	↑ rosuvastatin	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	Maksimalna dnevna doza rosuvastatina smije biti 10 mg (vidjeti dio 4.4).	
		↔ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			Nije potrebna prilagodba doze za lijek Viekirax.	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
inhibiraju BCRP.		↑ paritaprevir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	
pravastatin 10 mg jedanput na dan Mehanizam : paritaprevir inhibira OATP1B1.	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NP	Dozu pravastatina treba smanjiti za 50%.
		↔ 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 bez dasabuvira	↑ pravastatin	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
fluvastatin Mehanizam : paritaprevir inhibira OATP1B/ BCRP pitavastatin Mehanizam : paritaprevir inhibira OATP1B	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Nije ispitivano. Očekuje se: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin			Ne preporuča se istodobna primjena s fluvastatinom i pitavastatinom. (vidjeti dio 4.4). Tijekom liječenja lijekom Viekirax preporuča se privremeni prestanak terapije fluvastatinom i pitavastatinom. Ukoliko je primjena statina neophodna za vrijeme liječenja, moguće je prebacivanje na smanjene doze pravastatina ili rosuvastatina.	
lovastatin simvastatin atorvastatin Mehanizam : CYP3A4/ OATP1B inhibicija	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ lovastatin, simvastatin, atorvastatin			Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).	
IMUNOSUPRESIVI						
ciklosporin	Viekirax + dasabuvir	↑ ciklosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,81- 18,09)	Kada se započinje istodobna primjena s lijekom Viekirax, primijeniti jednu

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
30 mg jedanput na dan pojedinačna doza ³		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	petinu ukupne dnevne doze ciklosporina jedanput na dan s lijekom Viekirax. Pratiti razine ciklosporina te po potrebi prilagoditi dozu i/ili učestalost primjene.
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
Mehanizam: Učinak na ciklosporin posljedica je inhibicije CYP3A4 ritonavirom, dok bi povećanje izloženosti paritaprevir u moglo biti posljedica inhibicije OATP- a/BCRP- a/P-gp-a uzrokovane primjenom ciklosporina .	Viekirax bez dasabuvira	↑ ciklosporin	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	Nije potrebna prilagodba doze za lijek Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.
		↔ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)	
Everolimus 0,75 mg pojedinačna doza	Viekirax + dasabuvir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) ⁴	Istodobna primjena lijeka Viekirax s everolimusom se ne preporučuje zbog značajnog porasta izloženosti everolimusu, čija se doza ne može pravilno prilagoditi s dostupnim jačinama lijeka (vidjeti dio 4.4).
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03- 1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
	Mehanizam: Učinak na everolimus posljedica je inhibicije CYP3A4 ritonavirom	Viekirax bez dasabuvira	Nije ispitivano: Očekuje se sličan učinak kakav je opažen uz Viekirax + dasabuvir.			
Sirolimus 0,5 mg pojedinačna doza ⁵	Viekirax + dasabuvir	↑ sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7- 22,9) ⁶	Istodobna primjena sirolimusa s lijekom Viekirax i dasabuvirom se ne preporučuje, osim ako koristi ne nadmašuju rizike (vidjeti dio 4.4). Ako se sirolimus primjenjuje zajedno s lijekom Viekirax + dasabuvirom, sirolimus treba davati u dozi od 0,2 mg dvaput tjedno
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
	Mehanizam: Učinak na sirolimus posljedica je	Viekirax bez dasabuvira	Nije ispitivano: Očekuje se sličan učinak kakav je opažen uz Viekirax + dasabuvir.			

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene	
inhibicije CYP3A4 ritonavirom						(svaka 3 ili 4 dana, ista dva dana svakog tjedna). Potrebno je pratiti koncentracije sirolimusa u krvi svakih 4 do 7 dana dok 3 uzastopne najniže koncentracije ne pokažu stabilne razine sirolimusa. Po potrebi treba prilagoditi dozu i/ili učestalost doziranja sirolimusa. 5 dana nakon završetka liječenja lijekom Viekirax + dasabuvirom, treba se vratiti na dozu i učestalost primjene sirolimusa kao prije liječenja lijekom Viekirax, uz rutinsko praćenje koncentracija sirolimusa u krvi.	
takrolimus pojedinačna doza od 2 mg ⁷ Mehanizam: Učinak na takrolimus posljedica je inhibicije CYP3A4 ritonavirom.	Viekirax + dasabuvir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Istodobna primjena takrolimusa s lijekom Viekirax i dasabuvirom se ne preporučuje osim ako koristi ne nadmašuju rizike (vidjeti dio 4.4.) Ako se takrolimus primjenjuje istodobno s lijekom Viekirax i dasabuvirom, takrolimus se ne smije primijeniti na dan kada se uvođe Viekirax i dasabuvir. Počevši dan nakon uvođenja lijeka Viekirax i dasabuvira, ponovno uvedite takrolimus u sniženoj dozi na temelju koncentracija takrolimusa u krvi. Preporučena doza takrolimusa je 0,5 mg svakih 7 dana. Potrebno je pratiti koncentracije takrolimusa u punoj krvi nakon započinjanja i tijekom cijelog razdoblja istodobne primjene s lijekom Viekirax i dasabuvirom te	
		↔ 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 bez dasabuvira	↑ takrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)		
		↔ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
		↓ paritaprevir					

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
						po potrebi prilagođavati dozu i/ili učestalost doziranja. Nakon završetka liječenja lijekom Viekirax i dasabuvirom, odgovarajuću dozu i učestalost primjene takrolimusa treba odrediti na temelju koncentracija takrolimusa u krvi.
INHALACIJSKI BETA-AGONISTI						
salmeterol Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ salmeterol				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
INZULINSKI SEKRETAGOZI						
repaglinid Mehanizam : OATP1B1 inhibicija paritaprevir om.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ repaglinid				Potreban je oprez te će možda biti potrebno smanjenje doze repaglinida kada se primjenjuje istodobno s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega.
MIŠIĆNI RELAKSANSI						
karisoprodol 250 mg pojedinačna doza Mehanizam: indukcija CYP2C19 ritonavirom	Viekirax + dasabuvir	↓ karisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu za karisoprodol; primijeniti veću dozu ako je to klinički 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)	
		Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
	Viekirax bez dasabuvira					
ciklobenzaprin 5 mg pojedinačna doza Mehanizam: smanjenje kao moguća posljedica indukcije CYP1A2 ritonavirom	Viekirax + dasabuvir	↓ ciklobenzaprin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu za ciklobenzaprin; primijeniti veću dozu ako je to klinički 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)	
		Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
	Viekirax bez dasabuvira					

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
NARKOTIČKI ANALGETICI						
paracetamol (primijenjen kao fiksna kombinacija hidrokodon/ paracetamol) 300 mg pojedinačna doza	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu za paracetamol kada se primjenjuje s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega.
		↔ 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 bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
hidrokodon (primijenjen kao fiksna kombinacija hidrokodon/ paracetamol) 5 mg pojedinačna doza Mehanizam: CYP3A4 inhibicija ritonavirom	Viekirax + dasabuvir	↑ hidrokodo n	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NP	Mora se razmotriti smanjenje doze hidrokodona za 50% i/ili kliničko praćenje kada se primjenjuje s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega.
	Viekirax bez dasabuvira	Promjene za ombitasvir, paritaprevir i dasabuvir su iste kao što je prikazano iznad za paracetamol Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
OPIOIDI						
metadon 20-120 mg jedanput na dan ⁸	Viekirax + dasabuvir	↔ R- metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Nije potrebno prilagođavati dozu metadona niti lijeka Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.
		↔ S- metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
	Viekirax bez dasabuvira	↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (na temelju usporedbe podataka iz različitih ispitivanja) Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
buprenorfin / nalokson 4-24 mg/1-6 mg jedanput na dan ⁸ Mehanizam : inhibicija CYP3A4 ritonavirom te inhibicija UGT-a koju	Viekirax + dasabuvir	↑ buprenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Nije potrebno prilagođavati dozu buprenorfina/ naloksona niti lijeka Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.
		↑ norbupre- norfin	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 temelju usporedbe podataka iz različitih ispitivanja)				
	Viekirax bez dasabuvira	↑ buprenorfin	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.		↔ nalokson	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir/paritaprevir/ (na temelju usporedbe podataka iz različitih ispitivanja)				
INHIBITORI FOSFODIESTERAZE (PDE-5)						
sildenafil (kada se primjenjuje za liječenje plućne hipertenzije) Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ sildenafil				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE						
omeprazol 40 mg jedanput na dan Mehanizam : indukcija CYP2C19 ritonavirom.	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NP	Primijeniti veće doze omeprazola, ako je to klinički indicirano. Nije potrebna prilagodba doze za lijek Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.
		↔ 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 bez dasabuvira	↓ omeprazol	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NA	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.
		↔ ombitasvir				
		↔ paritaprevir				
esomeprazo l lanzoprazol Mehanizam : CYP2C19 indukcija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ esomeprazol, lanzoprazol				Primijeniti veće doze esomeprazola/lanzoprazola, ako je to klinički indicirano.
SEDATIVI / HIPNOTICI						
zolpidem pojedinačna doza od 5 mg	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)		Nije potrebno prilagođavati dozu za zolpidem.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	Nije potrebno prilagođavati dozu za Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.
		↓ 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)	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
alprazolam pojedinačna doza od 0,5 mg Mehanizam : inhibicija CYP3A4 ritonavirom	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)		Preporučuje se klinički nadzor bolesnika. Na temelju kliničkog odgovora može se razmotriti smanjenje doze alprazolama.
		↔ 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 bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				Nije potrebna prilagodba doze za lijek Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.
peroralni midazolam, triazolam Mehanizam : CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ midazolam ili triazolam				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ukoliko se parenteralni midazolam primjenjuje istodobno s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega, mora se provoditi pomno kliničko praćenje respiratorne depresije i/ili produljene sedacije te se mora razmotriti prilagodba doze.
Diazepam 2 mg pojedinačna doza Mehanizam: CYP2C19 indukcija ritonavirom	Viekirax + dasabuvir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NP	Nije potrebno prilagođavati dozu za diazepam; primijeniti veću dozu ako je to klinički indicirano.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NP	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
TIROIDNI HORMONI						
levotiroksin Mehanizam : UGT1A1 inhibicija paritaprevir	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ levotiroksin				Može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze levotiroksina.

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
om, ombitasviro m i dasabuviro m.						
1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg jedanput na dan (primijenjen navečer) je također primijenjen s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega. Utjecaj na C_{max} i AUC antivirusnih lijekova direktnog učinka i lopinavira, bio je sličan onome zabilježenom pri primjeni lopinavira/ritonavira 400/100 mg dvaput na dan s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega. 2. Rilpivirin je u druge dvije skupine u ispitivanju također primijenjen navečer s hranom te u noći 4 sata nakon obroka s lijekom Viekirax + dasabuvir. Učinak na izloženost rilpivirinu bila je slična izloženosti zabilježenoj pri primjeni rilpivirina ujutro s hranom s lijekom Viekirax + dasabuvir (kao što je prikazano gore u tablici). 3. Ciklosporin od 100 mg primijenjen sam, od 10 mg primijenjen s lijekom Viekirax i od 30 mg primijenjen s lijekom Viekirax + dasabuvir. Omjeri normalizirani za dozu ciklosporina prikazani su za interakciju s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega. 4. C₁₂:= koncentracija 12 sati nakon primjene jedne doze everolimusa. 5. Sirolimus se u dozi od 2 mg primjenjivao sam, a u dozi od 0,5 mg s lijekom Viekirax + dasabuvirom. Omjeri normalizirani za dozu sirolimusa prikazani su za interakciju s lijekom Viekirax + dasabuvirom. 6. C₂₄:= koncentracija 24 sata nakon primjene jedne doze ciklosporina, takrolimusa ili sirolimusa. 7. Takrolimus od 2 mg je primijenjen sam, 0,5 mg je primijenjen s lijekom Viekirax te je od 2 mg primijenjen s lijekom Viekirax + dasabuvir. Omjeri normalizirani za dozu takrolimusa prikazani su za interakciju s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega. 8. Parametri normalizirani za dozu zabilježeni za metadon, buprenorfin i nalokson. Napomena: Primijenjene doze lijeka Viekirax i dasabuvira su bile sljedeće: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg jedanput na dan i dasabuvir 400 mg dvaput na dan ili 250 mg dvaput na dan. Izloženost dasabuviru postignuta s 400 mg ili 250 mg je slična. Viekirax s dasabuvirom ili bez njega bio je primijenjen kao višestruka doza u svim ispitivanjima interakcija osim u ispitivanjima interakcija s karbamazepinom, gemfibrozilom, ketokonazolom i sulfametoksazol/trimetoprimom.						

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija lijekova provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Moraju se poduzeti iznimne mjere opreza kako bi se izbjegla trudnoća u bolesnica i partnerica bolesnika muškoga spola kada se Viekirax primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom. U svih životinjskih vrsta izloženih ribavirinu primijećeni su značajni teratogeni i/ili embriocidni učinci; stoga

je primjena ribavirina kontraindicirana u trudnica i muškaraca čije su partnerice trudne. Za dodatne informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Bolesnice ženskoga spola: Žene reproduktivne dobi ne smiju primati ribavirin ako ne koriste učinkovit oblik kontracepcije tijekom liječenja ribavirinom i još 4 mjeseca po njegovu završetku. Etinilestradiol je kontraindiciran u kombinaciji s lijekom Viekirax (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Bolesnici muškoga spola i njihove partnerice: Bolesnici muškoga spola ili njihove partnerice reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovit oblik kontracepcije tijekom liječenja ribavirinom i još 7 mjeseci po njegovu završetku.

Trudnoća

Vrlo je malo podataka o primjeni lijeka Viekirax u trudnica. Ispitivanja s ombitasvirom i paritaprevirom/ritonavinom na životinjama pokazala su pojavu malformacija (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik kod ljudi. Viekirax se ne smije primjenjivati kod trudnica niti kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste pouzdan oblik kontracepcije.

Ako se ribavirin primjenjuje istodobno s lijekom Viekirax, vrijede kontraindikacije koje se odnose na primjenu ribavirina tijekom trudnoće (vidjeti i sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se paritaprevir/ritonavir ili ombitasvir i njihovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički podaci iz istraživanja na životinjama pokazali su da se djelatna tvar i metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Budući da lijek može uzrokovati nuspojave u dojenčadi, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje lijekom Viekirax, uzimajući u obzir važnost terapije za majku. Za bolesnice koje istodobno primaju ribavirin, pročitajte i sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o utjecaju lijeka Viekirax na plodnost u ljudi. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Viekirax ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da je tijekom liječenja lijekom Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom i ribavirinom prijavljen umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U ispitanika koji su primali lijekove Viekirax i dasabuvir s ribavirinom, najčešće prijavljivane nuspojave (prijavljene u više od 20% ispitanika) bile su umor i mučnina. Udio ispitanika koji su trajno obustavili liječenje zbog nuspojava iznosio je 0,2% (5/2044), a u 4,8% (99/2044) ispitanika je zbog nuspojava smanjena doza ribavirina.

Tablični prikaz nuspojava

Sažetak sigurnosnog profila temelji se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze 2 i 3, u kojima su ispitanici bili liječeni lijekom Viekirax i dasabuvirom s ribavirinom ili bez njega. Većina

nuspojava navedenih u Tablici 3 bila je 1. stupnja težine za Viekirax te za kombinacije koje sadrže dasabuvir.

Nuspojave u nastavku razvrstane su prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 3. Nuspojave na lijek utvrđene kod primjene lijeka Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom, s ribavirinom ili bez njega

Učestalost	Viekirax + dasabuvir + ribavirin* N = 2044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		
često	anemija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		
nepoznata učestalost	anafilaktičke reakcije	anafilaktičke reakcije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		
manje često	dehidracija	
<i>Psijatrijski poremećaji</i>		
vrlo često	nesanica	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		
vrlo često	mučnina, proljev	
često	povraćanje	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>		
nepoznata učestalost	dekompenzacija jetre i zatajenje jetre	dekompenzacija jetre i zatajenje jetre
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		
vrlo često	pruritus	
često		pruritus
rijetko	angioedem	angioedem
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>		
vrlo često	astenija umor	

*Podaci uključuju sve ispitanike s infekcijom genotipom 1 iz ispitivanja faze 2 i 3, uključujući ispitanike s cirozom.

Napomena: za odstupanja u laboratorijskim vrijednostima vidjeti Tablicu 4

Opis odabranih nuspojava

U odnosu na ispitanike bez ciroze, u ispitanika s kompenziranom cirozom učestalost indirektna hiperbilirubinemije bila je povećana kada je ribavirin bio uključen u liječenje.

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima

Promjene odabranih laboratorijskih parametara opisane su u Tablici 4. Podaci su navedeni usporedno u tablici radi jednostavnijeg prikaza; podaci iz različitih ispitivanja ne smiju se izravno uspoređivati zbog različitog dizajna ispitivanja.

Tablica 4. Odabrana odstupanja u laboratorijskim vrijednostima koja su se pojavila tijekom liječenja

Laboratorijski parametri	SAPPHIRE I i II	PEARL II, III i IV	TURQUOISE II (ispitanici s cirozom)
	Viekirax i dasabuvir + ribavirin	Viekirax i dasabuvir	Viekirax i dasabuvir + ribavirin
	12 tjedana N = 770 n (%)	12 tjedana N = 509 n (%)	12 ili 24 tjedna N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × GGN* (3. stupanj)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × GGN (4. stupanj)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Hemoglobin			
<100-80 g/l (2. stupanj)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (3. stupanj)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (4. stupanj)	0	0	1/380 (0,3%)
Ukupni bilirubin			
>3-10 × GGN (3. stupanj)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × GGN (4. stupanj)	1/765 (0,1%)	0	0
*GGN: gornja granica normale prema laboratoriju u kojem je provedena pretraga			

Povišene razine ALT-a u serumu

Tijekom analize objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja lijeka Viekirax i dasabuvira u kombinaciji s ribavirinom i bez njega, u 1% ispitanika zabilježena su povišenja razina ALT-a u serumu više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) nakon početka liječenja. S obzirom da je incidencija povišenja bila 26% u žena koje su istodobno uzimale lijekove koje sadrže etinilestradiol, ti lijekovi su kontraindicirani s lijekom Viekirax s dasabuvirom ili bez njega. Nije zabilježena povećana incidencija povišenja razina ALT-a s ostalim tipovima estrogena koji se većinom koriste za hormonsku nadomjesnu terapiju (npr. estradiol i konjugirani estrogene). Povišene razine ALT-a su uglavnom bile asimptomatske te su se u pravilu pojavile tijekom prva 4 tjedna liječenja (srednje vrijeme 20 dana, raspon 8-57 dana), a uglavnom su se vratile na normalne vrijednosti uz nastavak liječenja. Dvoje bolesnika je prestalo uzimati Viekirax i dasabuvir zbog povišenja razina ALT-a, od kojih je jedan uzimao etinilestradiol. Troje bolesnika je prestalo uzimati Viekirax i dasabuvir na jedan do sedam dana, od kojih je jedan uzimao etinilestradiol. Većinom je povišenje razine ALT-a bilo prolazno i ocijenjeno kao povezano s primjenom lijeka. Povišenja razina ALT-a u načelu nisu bila povezana s povišenjem razina bilirubina. Ciroza nije bila faktor rizika za povišenje razine ALT-a (vidjeti dio 4.4).

Povišene razine bilirubina u serumu

U ispitanika koji su primali lijekove Viekirax i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom primijećena su prolazna povišenja razina bilirubina u serumu (najčešće indirektnog bilirubina), što je bilo povezano s inhibicijom prijenosnika bilirubina OATP1B1/1B3 koju uzrokuje paritaprevir te hemolizom induciranom primjenom ribavirina. Povišenja razina bilirubina nastupila su nakon uvođenja liječenja, vršnu vrijednost dosegla su do 1. tjedna ispitivanja, a obično bi se povukla s nastavkom terapije. Povišenja razina bilirubina nisu bila povezana s povišenjem razina aminotransferaza. Učestalost povišenja razina indirektnog bilirubina bila je manja u ispitanika koji nisu primali ribavirin.

Ispitanici s transplantiranom jetrom

Ukupan sigurnosni profil u ispitanika s transplantiranom jetrom s infekcijom HCV-om koji su liječeni lijekom Viekirax, dasabuvirom i ribavirinom (uz imunosupresivne lijekove) bio je sličan onome u ispitanika liječenih lijekom Viekirax, dasabuvirom i ribavirinom u kliničkim ispitivanjima faze III iako su neke nuspojave imale veću učestalost. U 10 ispitanika (29,4%) zabilježena je barem jedna vrijednost hemoglobina manja od 10 g/dl nakon početka ispitivanja. U 10 od 34 ispitanika (29,4%) je prilagođena doza ribavirina zbog smanjenja vrijednosti hemoglobina te je u 2,9% (1/34) prekinuto liječenje ribavirinom. Prilagodba doze ribavirina nije utjecala na stope trajnog virološkog odgovora (SVR). U 5 ispitanika je bila potrebna primjena eritropoetina, s tim da je u svih njih početna doza ribavirina bila 1000 do 1200 mg na dan. Nijedan ispitanik nije primio transfuziju krvi.

Ispitanici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

Ukupan sigurnosni profil u ispitanika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om tipa 1 bio je sličan onome u ispitanika s infekcijom samo HCV-om. U 17 ispitanika (27,0%) je zabilježeno prolazno povišenje ukupnog bilirubina $>3 \times \text{GGN}$ (većinom indirektnog), a 15 od tih ispitanika je uzimalo atazanavir. Ni u jednog ispitanika s hiperbilirubinemijom nije zabilježeno istodobno povišenje aminotransferaza.

Ispitanici s infekcijom genotipom 1, s cirozom ili bez nje, koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega ili završni stadij bubrežne bolesti

Viekirax i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega ocijenjeni su u 68 ispitanika s infekcijom genotipom 1, s cirozom ili bez nje, koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega ili završni stadij bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.1). Cjelokupni sigurnosni profil u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega bio je sličan onome opaženom u prethodnim ispitivanjima faze 3 u ispitanika bez teškog oštećenja funkcije bubrega, osim što je većem udjelu ispitanika bila potrebna intervencija zbog sniženja serumskih vrijednosti hemoglobina povezanih s djelovanjem ribavirina. Srednja vrijednost početne razine hemoglobina bila je 12,1 g/dl, a srednje sniženje vrijednosti hemoglobina na kraju liječenja u ispitanika koji su uzimali ribavirin iznosilo je 1,2 g/dl. Od ukupno 50 ispitanika koji su primali ribavirin, u njih 39 bilo je potrebno prekinuti liječenje ribavirinom, a 11 od njih bilo je liječeno i eritropoetinom. U četiri ispitanika razina hemoglobina iznosila je $< 8 \text{ g/dl}$. Dva su ispitanika primila transfuziju krvi. Štetni događaji anemije nisu primijećeni u 18 ispitanika s infekcijom genotipom 1b koji nisu primali ribavirin. Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega ocjenjivao se i bez istodobne primjene ribavirina u 18 bolesnika s infekcijom genotipom 1a i genotipom 4; u tih ispitanika nisu primijećeni štetni događaji anemije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene lijeka Viekirax u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Najveća zabilježena pojedinačna doza primijenjena u zdravih dobrovoljaca iznosila je 400 mg za paritaprevir (uz 100 mg ritonavira), 200 mg za ritonavir (uz 100 mg paritaprevira) i 350 mg za ombitasvir. Nisu zabilježene nuspojave povezane s ispitivanim lijekom paritaprevirom, ritonavirom ili ombitasvirom. Pri najvišim dozama paritaprevira/ritonavira zabilježeno je prolazno povišenje razina indirektnog bilirubina. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika zbog mogućih

znakova ili simptoma nuspojava ili štetnih učinaka te odmah uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiviroci za sistemsku primjenu; direktno djelujući antiviroci, ATK oznaka: J05AP53

Mehanizam djelovanja

Viekirax primijenjen zajedno s dasabuvrom kombinira tri direktno djelujuća antivirota koji imaju različite mehanizme djelovanja i profile rezistencije koji se međusobno ne preklapaju, što omogućuje ciljano djelovanje na HCV u nekoliko različitih stadija životnog ciklusa virusa. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dasabuvir za njegova farmakološka svojstva.

Ritonavir

Ritonavir ne djeluje na HCV. Ritonavir je inhibitor CYP3A koji povećava sistemsku izloženost CYP3A substratu paritapreviru.

Ombitasvir

Ombitasvir inhibira protein NS5A HCV-a koji je neophodan za virusnu replikaciju.

Paritaprevir

Paritaprevir je inhibitor NS3/4A proteaze HCV-a koja je potrebna za proteolitičko cijepanje poliproteina kojeg kodira HCV (u zrele oblike proteina NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) i neophodna za virusnu replikaciju.

Aktivnost u staničnoj kulturi i/ili biokemijskim ispitivanjima

Ombitasvir

U testovima replikona HCV-a u staničnoj kulturi, EC_{50} ombitasvira protiv sojeva genotipa 1a-H77 iznosio je 14,1 pM, a protiv sojeva genotipa 1b-Con1 5 pM. Aktivnost ombitasvira bilo je 11 do 13 puta slabije u prisutnosti 40% ljudske plazme. U testu replikona HCV-a u staničnoj kulturi, srednja vrijednost EC_{50} ombitasvira protiv replikona koji sadrže NS5A iz palete izolata genotipa 1a odnosno 1b prikupljenih u prethodno neliječenih ispitanika iznosila je 0,66 pM (raspon: 0,35 do 0,88 pM; n=11) odnosno 1,0 pM (raspon: 0,74 do 1,5 pM; n=11). Vrijednosti EC_{50} ombitasvira protiv staničnih linija replikona konstruiranih s NS5A iz pojedinačnih izolata koji su predstavljali genotipove 2a, 2b, 3a, 4a, 5a odnosno 6a iznosile su 12; 4,3; 19; 1,7; 3,2 odnosno 366 pM.

Paritaprevir

U testu replikona HCV-a u staničnoj kulturi, EC_{50} paritaprevira protiv sojeva genotipa 1a-H77 iznosio je 1,0 nM, a protiv sojeva genotipa 1b-Con1 0,21 nM. Aktivnost paritaprevira bilo je 24 do 27 puta slabije u prisutnosti 40% ljudske plazme. U testu replikona HCV-a u staničnoj kulturi, srednja vrijednost EC_{50} paritaprevira protiv replikona koji sadrže NS3 iz palete izolata genotipa 1a odnosno 1b prikupljenih u prethodno neliječenih ispitanika iznosila je 0,86 nM (raspon: 0,43 do 1,87 nM; n=11) odnosno 0,06 nM (raspon: 0,03 do 0,09 nM; n=9). Vrijednost EC_{50} paritaprevira protiv stanične linije replikona 2a-JFH-1 iznosila je 5,3 nM, dok su vrijednosti EC_{50} protiv staničnih linija replikona koji su sadržavali NS3 iz po jednog izolata genotipa 3a, 4a odnosno 6a iznosile 19; 0,09 odnosno 0,68 nM. Ritonavir nije imao izravan antivirusni učinak na replikaciju subgenomskih replikona HCV-a niti je njegova prisutnost utjecala na antivirusnu aktivnost paritaprevira *in vitro*.

Rezistencija

U staničnoj kulturi

Genotip 1

Rezistencija na paritaprevir i ombitasvir odnosno rezistencija uzrokovana varijantama u proteinima NS3 ili NS5A izdvojenima u staničnoj kulturi ili identificiranim u kliničkim ispitivanjima faze 2b i 3, bila je fenotipski okarakterizirana u odgovarajućim replikonima genotipa 1a ili 1b.

Kod genotipa 1a, supstitucije F43L, R155K, A156T i D168A/F/H/V/Y u proteinu NS3 HCV-a smanjile su osjetljivost na paritaprevir. U replikonu genotipa 1a, supstitucija F43L smanjila je aktivnost paritaprevira 20 puta, supstitucija R155K 37 puta, a supstitucija A156T 17 puta. Supstitucija D168V smanjila je aktivnost paritaprevira 96 puta, a svaka druga D168 supstitucija 50 do 219 puta. Pojedinačne supstitucije V36A/M, V55I, Y56H, Q80K i E357K nisu značajno utjecale na aktivnost paritaprevira protiv genotipa 1a (trostruko ili manje). Dvostruke varijante, uključujući kombinacije V36LM, F43L, Y56H, Q80K ili E357K sa R155K ili nekom D168 supstitucije smanjile su aktivnost paritaprevira za dodatna 2 do 3 puta u odnosu na pojedinačnu supstituciju R155K ili D168. U replikonu genotipa 1b, aktivnost paritaprevira je smanjeno 76, 159 odnosno 337 puta supstitucijom D168A, D168H, D168V odnosno D168Y. Y56H kao jedina supstitucija nije se mogla ocijeniti zbog slabe sposobnosti replikacije, ali je kombinacija supstitucija Y56H i D168A/V/Y smanjila aktivnost paritaprevira od 700 do 4118 puta.

Kod genotipa 1a, supstitucije M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N i M28V + Q30R u proteinu NS5A HCV-a smanjile su osjetljivost na ombitasvir. U replikonu genotipa 1a, aktivnost ombitasvira bilo je 896 puta manje protiv supstitucije M28T, 58 puta manje protiv supstitucije M28V, 243 puta manje protiv supstitucije H58D, 1326 puta manje protiv supstitucije Q30E, 800 puta manje protiv supstitucije Q30R, 155 puta manje protiv supstitucije L31V, te 1675 do 66 740 puta manje protiv supstitucija Y93C/H/N. Supstitucija Y93H, Y93N ili M28V je u kombinaciji sa supstitucijom Q30R smanjila aktivnost ombitasvira više od 42 802 puta. Kod genotipa 1b, supstitucije L28T, L31F/V, kao i Y93H samostalno ili u kombinaciji s L28M, R30Q, L31F/M/V ili P58S u proteinu NS5A HCV-a smanjile su osjetljivost na ombitasvir. U replikonu genotipa 1b, varijante na aminokiselinskim položajima 30 i 31 smanjile su aktivnost ombitasvira manje od 10 puta. Kod genotipa 1b, aktivnost ombitasvira bilo je 661 puta manje protiv supstitucije L28T, 77 puta manje protiv supstitucije Y93H, 284 puta manje protiv supstitucije R30Q u kombinaciji s Y93H te 142 puta manje protiv supstitucije L31M u kombinaciji s Y93H. Sve ostale dvostruke supstitucije Y93H u kombinaciji sa supstitucijama na položajima 28, 31 ili 58 smanjile su aktivnost ombitasvira više od 400 puta.

Genotip 4

Kod genotipa 4a, fenotipski su okarakterizirane rezistencija na paritaprevir uzrokovana varijantama u NS3 te rezistencija na ombitasvir uzrokovana varijantama u NS5A, koje su izdvojene u staničnim kulturama. Supstitucije R155C, A156T/V i D168H/V u proteinu NS3 HCV-a smanjile su osjetljivost na paritaprevir 40 do 323 puta. Supstitucija L28V u proteinu NS5A HCV-a smanjila je osjetljivost na ombitasvir 21 puta.

Učinak supstitucija/polimorfizama HCV-a prisutnih na početku ispitivanja na ishod liječenja

Analiza objedinjenih podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima faze 2b i 3 u ispitanika s infekcijom HCV-om genotipa 1 liječenih ombitasvirom, paritaprevirom i dasabuvirom (nenukleotidni inhibitor NS5B), s ribavirinom (RBV) ili bez njega, provedena je kako bi se istražila povezanost između supstitucija/polimorfizama NS3/4A, NS5A ili NS5B prisutnih na početku ispitivanja i ishoda liječenja preporučenim režimima.

U više od 500 analiziranih uzoraka genotipa 1a prikupljenih na početku ispitivanja, najčešće primijećene varijante povezane s rezistencijom bile su M28V (7,4%) u NS5A te S556G (2,9%) u NS5B. Q80K, iako uvjerljivo najzastupljeniji polimorfizam proteina NS3 (41,2% uzoraka), uzrokuje minimalnu rezistenciju na paritaprevir. Varijante na aminokiselinskim položajima R155 i D168 u NS3, povezane s rezistencijom, rijetko su primijećene (u manje od 1% slučajeva) na početku ispitivanja. U više od 200 analiziranih uzoraka genotipa 1b prikupljenih na početku ispitivanja, najčešće primijećene varijante povezane s rezistencijom bile su Y93H (7,5%) u NS5A te C316N (17,0%) i S556G (15%) u NS5B. S obzirom na niske stope virološkog neuspjeha primijećene uz preporučene režime liječenja u ispitanika s infekcijom HCV-om genotipa 1a i 1b, čini se prisutnost varijanti na početku ispitivanja malo utječe na vjerojatnost postizanja trajnog virološkog odgovora (engl. *sustained virological response*, SVR).

U kliničkim ispitivanjima

Od 2510 ispitanika s infekcijom HCV-om genotipa 1 koji su u kliničkim ispitivanjima faze 2b i 3 liječeni režimima koji su sadržavali ombitasvir, paritaprevir i dasabuvir, u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega (tijekom 8, 12 ili 24 tjedna), ukupno je njih 74 (3%) doživjelo virološki neuspjeh (prvenstveno relaps nakon liječenja). Varijante nastale tijekom liječenja i njihova prevalencija u tim populacijama s virološkim neuspjehom prikazane su u Tablici 5. Među 67 ispitanika s infekcijom genotipom 1a, varijante NS3 primijećene su u 50 ispitanika, varijante NS5A u 46 ispitanika, varijante NS5B u 37 ispitanika, a varijante nastale tijekom liječenja na ciljnim mjestima svih triju lijekova primijećene su u 30 ispitanika. Među 7 ispitanika s infekcijom genotipom 1b, u 4 su ispitanika varijante nastale tijekom liječenja primijećene u NS3, u 2 ispitanika u NS5A, a u 1 ispitanika i u NS3 i u NS5A. Niti u jednog ispitanika s infekcijom genotipom 1b nisu se tijekom liječenja razvile varijante na ciljnim mjestima svih triju lijekova.

Tablica 5. Aminokiselinke supstitucije nastale tijekom liječenja primijećene u analizi objedinjenih podataka za režime liječenja lijekovima Viekirax i dasabuvir s RBV-om ili bez njega, u kliničkim ispitivanjima faze 2b i faze 3 (N=2510)

Ciljno mjesto	Aminokiselinke supstitucije nastale tijekom liječenja ^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%	--

a. Primijećeno u najmanje 2 ispitanika s istim podtipom.

b. N=66 za ciljno mjesto NS5B.

c. Supstitucije su primijećene u kombinaciji s drugim supstitucijama nastalima tijekom liječenja u NS3 na položajima R155 ili D168.

d. Primijećeno u kombinaciji u ispitanika s infekcijom genotipom 1b.

e. Primijećeno u kombinaciji u 6% (4/67) ispitanika.

Napomena: Sljedeće su varijante izdvojene u staničnoj kulturi, ali nisu se pojavile tijekom liječenja: NS3 varijante A156T u genotipu 1a te R155Q i D168H u genotipu 1b; NS5A varijante Y93C/H u genotipu 1a te L31F/V ili Y93H u kombinaciji s L28M, L31F/V ili P58S u genotipu 1b; NS5B varijante Y448H u genotipu 1a te M414T i Y448H u genotipu 1b.

Postojanost supstitucija povezanih s rezistencijom

Postojanost aminokiselinških supstitucija u NS3, NS5A odnosno NS5B povezanih s rezistencijom na paritaprevir, ombitasvir odnosno dasabuvir ocijenjena je u ispitanika s infekcijom genotipom 1a u kliničkim ispitivanjima faze 2b. Varijante V36A/M, R155K ili D168V u NS3 nastale tijekom primjene paritaprevira primijećene su u 47 ispitanika. Varijante M28T, M28V ili Q30R nastale u NS5A tijekom liječenja ombitasvirom primijećene su u 32 ispitanika. Varijante M414T, G554S, S556G, G558R ili D559G/N nastale u NS5B tijekom liječenja dasabuvirom primijećene su u 34 ispitanika.

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

To što virus sa supstitucijom povezanom s rezistencijom više nije mjerljiv ne znači da rezistentan virus više nije prisutan u klinički značajnim količinama. Nije poznat dugoročan klinički utjecaj pojave ili postojanosti virusa koji sadrži supstitucije povezane s rezistencijom na Viekirax i dasabuvir na buduće liječenje.

Križna rezistencija

Očekuje se križna rezistencija između inhibitora NS5A, inhibitora NS3/4A proteaze i nenukleozidnih inhibitora NS5B, prema razredima lijekova. Nije ispitivan utjecaj prethodnog liječenja ombitasvirom, paritaprevirom ili dasabuvirom na djelotvornost drugih inhibitora NS5A, inhibitora NS3/4A proteaze ili inhibitora NS5B.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja u ispitanika s infekcijom virusom hepatitis C genotipa 1

Djelotvornost i sigurnost lijeka Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom (s ribavirinom ili bez njega) ocijenjene su u osam kliničkih ispitivanja faze 3, uključujući dva ispitivanja u kojima su sudjelovali isključivo ispitanici s cirozom (Child-Pugh stadij A), s više od 2360 ispitanika s kroničnom infekcijom hepatitisom C genotipa 1, kao što je sažeto prikazano u Tablici 6.

Tablica 6. Globalna, multicentrična ispitivanja faze 3 provedena s lijekom Viekirax i dasabuvirom, u kombinaciji s ribavirinom (RBV) ili bez njega.

Ispitivanje	Broj liječenih ispitanika	Genotip (GT) HCV-a	Sažetak dizajna ispitivanja
Prethodno neliječeni ispitanici bez ciroze			
SAPPHIRE I	631	GT1	skupina A: Viekirax i dasabuvir + RBV skupina B: placebo
PEARL III	419	GT1b	skupina A: Viekirax i dasabuvir + RBV skupina B: Viekirax i dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	skupina A: Viekirax i dasabuvir + RBV skupina B: Viekirax i dasabuvir
GARNET (otvoreno)	166	GT1b	Viekirax i dasabuvir (8 tjedana)
Ispitanici prethodno liječeni peginterferonom i ribavirinom, bez ciroze			
SAPPHIRE II	394	GT1	skupina A: Viekirax i dasabuvir + RBV skupina B: placebo
PEARL II (otvoreno ispitivanje)	179	GT1b	skupina A: Viekirax i dasabuvir + RBV skupina B: Viekirax i dasabuvir
Prethodno neliječeni ispitanici i prethodno liječeni peginterferonom i ribavirinom, s kompenziranom cirozom			
TURQUOISE II (otvoreno ispitivanje)	380	GT1	skupina A: Viekirax i dasabuvir + RBV (12 tjedana) skupina B: Viekirax i dasabuvir + RBV (24 tjedna)
TURQUOISE III (otvoreno ispitivanje)	60	GT1b	Viekirax i dasabuvir (12 tjedana)

U svih je osam ispitivanja doza lijeka Viekirax iznosila 25 mg/150 mg/100 mg jedanput na dan, a doza dasabuvira 250 mg dvaput na dan. Kod ispitanika koji su primali ribavirin, doza ribavirina iznosila je 1000 mg na dan u ispitanika tjelesne težine manje od 75 kg odnosno 1200 mg na dan u ispitanika tjelesne težine od 75 kg ili više.

Trajan virološki odgovor (SVR) bio je primarna mjera ishoda za utvrđivanje stope izlječenja od HCV-a u ispitivanjima faze 3, a definirao se kao razina HCV RNK ispod razine kvantifikacije ili mjerljivosti 12 tjedana nakon završetka liječenja (SVR12). Trajanje liječenja u svakom je ispitivanju bilo fiksno i nije se vodilo prema razinama HCV RNK u ispitanika (nije se primjenjivao algoritam

liječenja prema odgovoru). Vrijednosti HCV RNK u plazmi mjerene su tijekom kliničkih ispitivanja COBAS TaqMan HCV testom (verzija 2.0), namijenjenim za uporabu sa sustavom High Pure System (osim u ispitivanju GARNET, u kojem se koristio COBAS AmpliPrep ili COBAS TaqMan HCV Test, verzija 2.0). Donja granica kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) testa za uporabu sa sustavom High Pure System iznosila je 25 IU/ml, dok je LLOQ u testu AmpliPrep iznosio 15 IU/ml.

Klinička ispitivanja u prethodno neliječenih odraslih ispitanika

SAPPHIRE-I – prethodno neliječeni ispitanici s infekcijom genotipom 1, bez ciroze

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje
Liječenje: Viekirax i dasabuvir tijekom 12 tjedana s ribavirinom čija je doza temeljena na težini

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=631) iznosio je 52 godine (raspon: 18 do 70); 54,5% bili su muškarci; 5,4% bili su crnci; 15,2% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 79,1% imalo je početne razine HCV RNK od najmanje 800 000 IU/ml; 15,4% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 8,7% premoštavajuću fibrozu (F3); 67,7% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 32,3% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1b.

Tablica 7. SVR12 za prethodno neliječene ispitanike s infekcijom genotipom 1 u ispitivanju SAPPHIRE-I

Ishod liječenja	Viekirax i dasabuvir s RBV-om tijekom 12 tjedana		
	n/N	%	95% CI
Ukupan SVR12	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV genotipa 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV genotipa 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
Ishodi za ispitanike bez SVR12			
Virološki neuspjeh tijekom liječenja ^a	1/473	0,2	
Relaps	7/463	1,5	
Ostalo ^b	9/473	1,9	

a. Potvrđena razina HCV-a od ≥ 25 IU/ml nakon što je HCV RNK tijekom liječenja bio < 25 IU/ml, potvrđeno povećanje HCV RNK od 1 log₁₀ IU/ml u odnosu na najnižu zabilježenu vrijednosti (nadir) ili postojana razina HCV RNK od ≥ 25 IU/ml uz najmanje 6 tjedana liječenja.

b. Ostalo uključuje ranu obustavu liječenja, ali ne zbog virološkog neuspjeha i nedostatak podataka o razinama HCV RNK u razdoblju određivanja SVR12.

Niti jedan ispitanik s infekcijom HCV-om genotipa 1b nije doživio virološki neuspjeh tijekom liječenja, a jedan je ispitanik s infekcijom HCV-om genotipa 1b doživio relaps.

PEARL-III – prethodno neliječeni ispitanici s infekcijom genotipom 1b, bez ciroze

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, dvostruko slijepo, režimom kontrolirano ispitivanje
Liječenje: Viekirax i dasabuvir tijekom 12 tjedana bez ribavirina ili s ribavirinom čija je doza temeljena na težini

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=419) iznosio je 50 godina (raspon: 19 do 70); 45,8% bili su muškarci; 4,8% bili su crnci; 9,3% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 73,3% imalo je početnu razinu HCV RNK od najmanje 800 000 IU/ml; 20,3% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 10,0% premoštavajuću fibrozu (F3).

Tablica 8. SVR12 za prethodno neliječene ispitanike s infekcijom genotipom 1b u ispitivanju PEARL III

Ishod liječenja	Viekirax i dasabuvir tijekom 12 tjedana					
	s RBV-om			bez RBV-a		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Ukupan SVR12	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Ishodi za ispitanike bez SVR12						
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	1/210	0,5		0/209	0	
Relaps	0/210	0		0/209	0	
Ostalo	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – prethodno neliječeni ispitanici s infekcijom genotipom 1a, bez ciroze

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, dvostruko slijepo, režimom kontrolirano ispitivanje
 Liječenje: Viekirax i dasabuvir tijekom 12 tjedana bez ribavirina ili s ribavirinom čija je doza temeljena na težini

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=305) iznosio je 54 godine (raspon: 19 do 70); 65,2% bili su muškarci; 11,8% bili su crnci; 20,7% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 86,6% imalo je početne razine HCV RNK od najmanje 800 000 IU/ml; 18,4% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 17,7% premoštavajuću fibrozu (F3).

Tablica 9. SVR12 za prethodno neliječene ispitanike s infekcijom genotipom 1a u ispitivanju PEARL IV

Ishod liječenja	Viekirax i dasabuvir tijekom 12 tjedana					
	s RBV-om			bez RBV-a		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Ukupan SVR12	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Ishodi za ispitanike bez SVR12						
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relaps	1/98	1,0		10/194	5,2	
Ostalo	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – prethodno neliječeni ispitanici s infekcijom genotipom 1b, bez ciroze

Dizajn: otvoreno, globalno, multicentrično ispitivanje s jednom skupinom
 Liječenje: Viekirax i dasabuvir tijekom 8 tjedana

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=166) iznosio je 53 godine (raspon: 22 do 82); 56,6% činile su žene; 3,0% ispitanika bilo je azijskog podrijetla; 0,6% bili su crnci; 7,2% imalo je početnu razinu HCV RNK od najmanje 6 000 000 IU po ml; 9% imalo je uznapredovalu fibrozu (F3), a 98,2% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1b (po jedan ispitanik imao je infekciju HCV-om genotipa 1a, 1d i 6).

Tablica 10. SVR12 za prethodno neliječene ispitanike s infekcijom genotipom 1b, bez ciroze

	Viekirax i dasabuvir tijekom 8 tjedana n/N (%)
SVR12	160/163 (98,2)
95% CI ^a	96,1; 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. Izračunato primjenom normalne aproksimacije binomne razdiobe

b. 1 bolesnik prekinuo je ispitivanje zbog nepridržavanja protokola

c. Relaps u 2/15 bolesnika (potvrđena razina HCV RNK nakon liječenja od ≥ 15 IU/ml prije ili tijekom razdoblja određivanja SVR12, među ispitanicima koji su imali HCV RNK < 15 IU/ml na zadnjem mjerenju uz najmanje 51 dan liječenja).

Klinička ispitivanja u odraslih ispitanika prethodno liječenih peginterferonom i ribavirinom

SAPPHIRE-II – ispitanici prethodno liječeni pegIFN i RBV s infekcijom genotipom 1, bez ciroze

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje

Liječenje: Viekirax i dasabuvir tijekom 12 tjedana s ribavirinom čija je doza temeljena na težini

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=394) iznosio je 54 godine (raspon: 19 do 71); 49,0% nije ostvarilo odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV, 21,8% ostvarilo je djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV, a 29,2% doživjelo je relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV; 57,6% ispitanika bili su muškarci; 8,1% bili su crnci; 20,6% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 87,1% imalo je početnu razinu HCV RNK od najmanje 800 000 IU po ml; 17,8% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 14,5% premoštavajuću fibrozu (F3); 58,4% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 41,4% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1b.

Tablica 11. SVR12 za ispitanike prethodno liječene peginterferonom i ribavirinom s infekcijom genotipom 1 u ispitivanju SAPPHIRE-II

Ishod liječenja	Viekirax i dasabuvir s RBV-om tijekom 12 tjedana		
	n/N	%	95% CI
Ukupan SVR12	286/297	96,3	94,1; 98,4
HCV genotipa 1a	166/173	96,0	93,0; 98,9
Bez odgovora na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
HCV genotipa 1b	119/123	96,7	93,6; 99,9
Bez odgovora na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
Ishodi za ispitanike bez SVR12			
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	0/297	0	
Relaps	7/293	2,4	
Ostalo	4/297	1,3	

Niti jedan ispitanik s infekcijom HCV-om genotipa 1b nije doživio virološki neuspjeh tijekom liječenja, a 2 ispitanika s infekcijom HCV-om genotipa 1b doživjela su relaps.

PEARL-II – ispitanici prethodno liječeni pegIFN i RBV s infekcijom genotipom 1b, bez ciroze

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje
 Liječenje: Viekirax i dasabuvir tijekom 12 tjedana bez ribavirina ili s ribavirinom čija je doza temeljena na težini

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=179) iznosio je 57 godina (raspon: 26 do 70); 35,2% nije ostvarilo odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV, 28,5% ostvarilo je djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV, a 36,3% doživjelo je relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV; 54,2% ispitanika bili su muškarci; 3,9% bili su crnci; 12,8% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 87,7% imalo je početne razine HCV RNK od najmanje 800 000 IU/ml; 17,9% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 14,0% premoštavajuću fibrozu (F3).

Tablica 12. SVR12 za ispitanike prethodno liječene peginterferonom i ribavirinom s infekcijom genotipom 1b u ispitivanju PEARL II

Ishod liječenja	Viekirax i dasabuvir tijekom 12 tjedana					
	s RBV-om			bez RBV-a		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Ukupan SVR12	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Bez odgovora na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Ishodi za ispitanike bez SVR12						
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	0/88	0		0/91	0	
Relaps	0/88	0		0/91	0	
Ostalo	2/88	2,3		0/91	0	

Klinička ispitivanja u ispitanika s kompenziranom cirozom

TURQUOISE-II – ispitanici s kompenziranom cirozom, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni pegIFN i RBV

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje
 Liječenje: Viekirax i dasabuvir tijekom 12 ili 24 tjedna s ribavirinom čija je doza temeljena na težini

Medijan dobi liječenih ispitanika (N=380) iznosio je 58 godina (raspon: 21 do 71); 42,1% prethodno nije bilo liječeno; 36,1% nije ostvarilo odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV; 8,2% ostvarilo je djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV; 13,7% doživjelo je relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV; 70,3% ispitanika bili su muškarci; 3,2% bili su crnci; 14,7% imalo je broj trombocita manji od $90 \times 10^9/l$; 49,7% imalo je razinu albumina manju od 40 g/l; 86,1% imalo je početne razine HCV RNK od najmanje 800 000 IU po ml; 24,7% imalo je depresiju ili bipolarni poremećaj u anamnezi; 68,7% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a; 31,3% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1b.

Tablica 13. SVR12 za ispitanike s infekcijom genotipom 1 i kompenziranom cirozom koji prethodno nisu bili liječeni ili su primali pegIFN/RBV

Ishod liječenja	Viekirax i dasabuvir s RBV-om					
	12 tjedana			24 tjedna		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Ukupan SVR12	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
HCV genotipa 1a	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Prethodno neliječeni ispitanici	59/64	92,2		53/56	94,6	
Bez odgovora na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV genotipa 1b	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Prethodno neliječeni ispitanici	22/22	100		18/18	100	
Bez odgovora na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Djelomičan odgovor na prethodno liječenje kombinacijom pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Relaps nakon prethodnog liječenja kombinacijom pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Ishodi za ispitanike bez SVR12						
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relaps	12/203	5,9		1/164	0,6	
Ostalo	4/208	1,9		2/172	1,2	

- a. Za primarnu mjeru ishoda za djelotvornost (ukupna stopa SVR12) koriste se intervali pouzdanosti od 97,5%; za dodatne mjere ishoda za djelotvornost (stope SVR12 u ispitanika s infekcijom HCV-om genotipa 1a i 1b) koriste se intervali pouzdanosti od 95%.

Stope relapsa u ispitanika s infekcijom genotipom 1a i cirozom u odnosu na početne laboratorijske vrijednosti prikazane su u Tablici 14.

Tablica 14. TURQUOISE-II: Stope relapsa u odnosu na početne laboratorijske vrijednosti u ispitanika s infekcijom genotipom 1a i kompenziranom cirozom nakon 12 i 24 tjedna liječenja

	Viekirax i dasabuvir s RBV-om Skupina liječena 12 tjedana	Viekirax i dasabuvir s RBV-om Skupina liječena 24 tjedna
Broj ispitanika s odgovorom na liječenje na završetku ispitivanja	135	113
AFP* < 20 ng/ml, broj trombocita $\geq 90 \times 10^9/l$ i albumin ≥ 35 g/l prije početka liječenja		
Da (za sva tri navedena parametra)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Ne (za bilo koji od navedenih parametara)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= α -fetoprotein u serumu		

U ispitanika koji su prije početka ispitivanja imali povoljne vrijednosti za sva tri parametra (AFP < 20 ng/ml, broj trombocita $\geq 90 \times 10^9/l$ i albumin ≥ 35 g/l), stope relapsa bile su slične kod ispitanika iz skupine koja je liječena 12 tjedana kao i kod ispitanika iz skupine koja je liječena 24 tjedna.

TURQUOISE-III: ispitanici s kompenziranom cirozom, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni pegIFN i RBV

Dizajn: globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje
Liječenje: Viekirax i dasabuvir tijekom 12 tjedana bez ribavirina

60 je bolesnika bilo randomizirano i liječeno te je 60/60 (100%) postiglo SVR12. Glavne karakteristike su prikazane u nastavku.

Tablica 15. Glavne demografske karakteristike ispitanika u TURQUOISE-III

Karakteristike	N = 60
Medijan dobi (raspon) u godinama	60,5 (26-78)
Muški spol, n (%)	37 (61)
Prethodno liječenje HCV-a:	
neliječeni, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Početne razine albumina, medijan g/L	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Početni broj trombocita, medijan ($\times 10^9/L$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Analiza objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja

Postojanost odgovora

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

Analiza objedinjenih podataka o djelotvornosti

U kliničkim ispitivanjima faze 3, 1075 ispitanika (uključujući 181 ispitanika s kompenziranom cirozom) s infekcijom HCV-om genotipa 1 primalo je preporučeni režim liječenja (vidjeti dio 4.2). U Tablici 16 prikazane su stope SVR-a za te ispitanike.

Među ispitanicima koji su primali preporučeni režim, njih je 97% postiglo ukupan SVR (među njima je 181 bolesnik s kompenziranom cirozom postigao 97% SVR-a), dok je u 0,5% ispitanika nastupio virološki proboj, a 1,2% ispitanika doživjelo je relaps nakon liječenja.

Tablica 16. Stope SVR12 za preporučene režime liječenja prema populaciji bolesnika

Trajanje liječenja	HCV genotipa 1b Viekirax i dasabuvir		HCV genotipa 1a Viekirax i dasabuvir s RBV-om	
	Bez ciroze	S kompenziranom cirozom	Bez ciroze	S kompenziranom cirozom
	12 tjedana	12 tjedana	12 tjedana	24 tjedna
Prethodno neliječeni ispitanici	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Ispitanici prethodno liječeni pegIFN + RBV –om	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Relaps nakon prethodnog liječenja	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Djelomičan odgovor na prethodno liječenje	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Bez odgovora na prethodno liječenje	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Ostale vrste neuspjeha liječenja kombinacijom pegIFN/RBV	0	100% (18/18) ⁺	0	0
UKUPNO	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

⁺Ostale vrste neuspjeha liječenja kombinacijom pegIFN/RBV uključuje manji precizno dokumentirani izostanak odgovora, relaps/proboj ili druge oblike neuspjeha liječenja kombinacijom pegIFN/RBV.

Liječenje lijekom Viekirax bez ribavirina i bez dasabuvira ispitivalo se u ispitanika s infekcijom genotipom 1b u ispitivanju faze II M13-393 (PEARL-I) i M12-536. Ispitivanje PEARL-I provodilo se u Americi i Europi a M12-536 u Japanu. Prethodno liječeni ispitanici uglavnom nisu imali odgovor na liječenje peginterferonom i ribavirinom (pegIFN/RBV). Primijenjene doze ombitasvira, paritaprevira i ritonavira bile su 25 mg, 150 mg, 100 mg jedanput na dan u ispitivanju PEARL-I, dok je doza paritaprevira u ispitivanju M12-536 bila 100 mg ili 150 mg. Trajanje liječenja bilo je 12 tjedana za prethodno neliječene ispitanike, 12-24 tjedna za prethodno liječene ispitanike i 24 tjedna za ispitanike s cirozom. Sveukupno, 107 od 113 ispitanika bez ciroze i 147 od 155 ispitanika s cirozom postiglo je SVR12 nakon 12-24 tjedna liječenja.

Liječenje lijekom Viekirax s ribavirinom i bez dasabuvira ispitivalo se tijekom 12 tjedana u prethodno liječenih te prethodno neliječenih ispitanika s infekcijom genotipom 1 bez ciroze u ispitivanju faze II M11-652 (AVIATOR). Primijenjene doze paritaprevira bile su 100 mg i 200 mg, a ombitasvira 25 mg. Doza ribavirina je temeljena na težini (1000 mg – 1200 mg na dan). Sveukupno, 72 od 79 prethodno neliječenih ispitanika (45 od 52 s genotipom 1a i 27 od 27 s genotipom 1b) i 40 od 45 prethodno liječenih ispitanika (21 od 26 s genotipom 1a i 19 od 19 s genotipom 1b) postiglo je SVR12 nakon 12 tjedana liječenja.

Učinak prilagodbe doze ribavirina na vjerojatnost postizanja SVR-a

U kliničkim ispitivanjima faze 3, u 91,5% ispitanika nije bilo potrebno prilagođavati dozu ribavirina tijekom terapije. U 8,5% ispitanika kojima je doza ribavirina prilagođena tijekom terapije, stopa SVR-a (98,5%) bila je usporediva s onom postignutom u ispitanika koji su tijekom čitavog liječenja primali početnu dozu ribavirina.

TURQUOISE-I: ispitanici bez ciroze ili s kompenziranom cirozom, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni pegIFN i RBV, s istodobnom infekcijom HCV-om genotipa 1 ili 4 i HIV-om tipa 1

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje
Liječenje: Viekirax s dasabuvikom ili bez njega tijekom 12 ili 24 tjedna, u kombinaciji s ribavirinom čija je doza temeljena na težini ili bez njega

Vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om tipa 1. Ispitanici s istodobnom infekcijom HCV-om genotipa 1 ili 4 i HIV-om tipa 1 bili su na ustaljenoj antiretrovirusnoj terapiji (engl. *antiretroviral therapy*, ART) za infekciju HIV-om tipa 1 koja je uključivala ritonavir pojačan atazanavir, raltegravir, dolutegravir (samo u 2. dijelu) ili darunavir (u dijelu 1b i 2. dijelu samo kod infekcije genotipom 4) primijenjene istodobno s okosnicom liječenja tenofovirom s emtricitabinom ili lamivudinom.

Prvi dio ispitivanja bilo je kohortno pilot ispitivanje faze 2 koje se sastojalo od 2 dijela, dijela 1a (63 ispitanika) i dijela 1b (22 ispitanika). Drugi dio bilo je kohortno ispitivanje faze 3, koje je obuhvatilo 233 ispitanika.

U dijelu 1a svi su ispitanici primali Viekirax i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom tijekom 12 ili 24 tjedna. Medijan dobi liječenih ispitanika (N = 63) bio je 51 godina (raspon od 31 do 69); 24% bili su crnci; 19% imalo je kompenziranu cirozu; 67% nije bilo prethodno liječeno; 33% bilo je prethodno neuspješno liječeno pegIFN/RBV-om; 89% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a.

U dijelu 1b svi su ispitanici primali Viekirax i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom tijekom 12 tjedana. Medijan dobi liječenih ispitanika (N = 22) iznosio je 54 godine (raspon: 34 do 68); 41% bili su crnci; 14% imalo je kompenziranu cirozu; 86% prethodno nije primalo liječenje za infekciju HCV-om; 14% bilo je prethodno neuspješno liječeno pegIFN/RBV-om; 68% imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a.

U drugom su dijelu ispitanici s infekcijom HCV-om genotipa 1 primali Viekirax i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega tijekom 12 ili 24 tjedna. Ispitanici s infekcijom HCV-om genotipa 4 primali su Viekirax u kombinaciji s ribavirinom tijekom 12 ili 24 tjedna. Medijan dobi liječenih ispitanika (N = 233) iznosio je 49 godina (raspon: 26 do 69); 10% bili su crnci; 12% imalo je kompenziranu cirozu; 66% prethodno nije bilo liječeno; 32% bilo je prethodno neuspješno liječeno pegIFN/RBV-om; 2% bilo je prethodno neuspješno liječeno sofosbuvikom.

U Tablici 17 prikazani su rezultati primarne analize djelotvornosti prema podacima za SVR12 u ispitanika s istodobnom infekcijom HCV-om genotipa 1 i HIV-om tipa 1 koji su primali preporučeni režim liječenja u 2. dijelu ispitivanja TURQUOISE-I.

Tablica 17. Primarna ocjena SVR12 u 2. dijelu ispitivanja TURQUOISE-I kod ispitanika s istodobnom infekcijom HCV-om genotipa 1 i HIV-om tipa 1

Viekirax i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega tijekom 12 ili 24 tjedna N = 200 ^a	
Mjera ishoda	
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Ishod za ispitanike koji nisu postigli SVR12	
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	1
Relaps nakon liječenja	1
Ostalo ^b	4

- Uključuje sve ispitanike s infekcijom HCV-om genotipa 1 u 2. dijelu ispitivanja, osim ispitanika iz skupine G koji nisu primali preporučeni terapijski režim.
- Uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog štetnog događaja, ispitanike koji su izgubljeni iz praćenja ili koji su se povukli iz ispitivanja te ispitanike kod kojih je došlo do reinfekcije.

Analize podataka o djelotvornosti za ostale dijelove ispitivanja pokazale su slično visoke stope odgovora SVR12. U dijelu 1a, SVR12 postiglo je 29/31 (93,5%) ispitanika u skupini liječenoj 12 tjedana (95% CI: 79,3%; 98,2%) te 29/32 (90,6%) ispitanika u skupini liječenoj 24 tjedna (95% CI: 75,8%; 96,8%). Zabilježen je 1 relaps u skupini liječenoj 12 tjedana i 1 virološki neuspjeh tijekom liječenja u skupini koja je terapiju primala 24 tjedna. U dijelu 1b, SVR12 postigla su 22/22 (100%) ispitanika (95% CI: 85,1%; 100%). U drugom je dijelu SVR12 postiglo 27/28 (96,4%) ispitanika s istodobnom infekcijom HCV-om genotipa 4 i HIV-om tipa 1 (95% CI: 82,3%; 99,4%), a nije zabilježen nijedan slučaj virološkog neuspjeha.

Dakle, stopa SVR12 u ispitanika s kroničnom infekcijom hepatitisom C i istodobnom infekcijom HIV-om tipa 1 odgovarala je stopi SVR12 u ispitivanjima faze III u ispitanika s infekcijom samo HCV-om.

CORAL-I: ispitanici prethodno neliječeni ili prethodno liječeni pegIFN i RBV kod kojih je prošlo barem 3 mjeseca od transplantacije jetre ili 12 mjeseci od transplantacije bubrega

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje
Liječenje: Viekirax i dasabuvir tijekom 12 ili 24 tjedna, u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega (doza prema izboru ispitivača), za infekciju genotipom 1 ili 4

Ispitanici s jetrenim transplantatom i infekcijom genotipom 1 bez ciroze primali su Viekirax i dasabuvir tijekom 12 - 24 tjedna, u kombinaciji s RBV-om ili bez njega. Ispitanici s jetrenim transplantatom i cirozom primali su lijek Viekirax i dasabuvir u kombinaciji s RBV-om (ispitanici s genotipom 1a tijekom 24 tjedna [n=4], ispitanici s genotipom 1b tijekom 12 tjedana [n=2]). Ispitanici s bubrežnim transplantatom bez ciroze primali su terapiju tijekom 12 tjedana (bolesnici s genotipom 1a u kombinaciji s RBV-om [n=9], a oni s genotipom 1b bez RBV-a [n=3]). Ispitanici s jetrenim transplantatom i infekcijom genotipom 4 primali su Viekirax u kombinaciji s RBV-om (bolesnici bez ciroze tijekom 12 tjedana [n=2], a oni s cirozom tijekom 24 tjedna [n=1]). Doza ribavirina prilagođavala se individualno prema odluci ispitivača, pri čemu je većina ispitanika primala dozu od 600 do 800 mg na dan kao početnu dozu, ali je većina ispitanika također primala dozu od 600 do 800 mg na dan i na kraju liječenja.

Ukupno je bilo liječeno 129 ispitanika, od kojih je njih 84 imalo infekciju genotipom 1a, 41 infekciju genotipom 1b, 1 infekciju genotipom 1 - ostale, a 3 infekciju genotipom 4. Sveukupno je 61% ispitanika imalo fibrozu stadija F0 - F1, 26% stadija F2, 9% stadija F3, a 4% stadija F4. Šezdeset i jedan posto (61%) ispitanika je prije transplantacije primalo terapiju za HCV. Od imunosupresiva većina je bolesnika uzimala takrolimus (81%), a ostali ciklosporin.

Među svim ispitanicima s infekcijom genotipom 1 kojima je transplantirana jetra, njih 111/114 (97,4%) postiglo je SVR12, dok su 2 ispitanika doživjela relaps nakon liječenja, a jedan virološki

proboj tijekom liječenja. Među ispitanicima s infekcijom genotipom 1 kojima je transplantiran bubreg, njih 9/12 (75%) postiglo je SVR12, no nijedan ispitanik nije doživio virološki neuspjeh. Sva 3 (100%) ispitanika s infekcijom genotipom 4 kojima je transplantirana jetra postigla su SVR12.

Kliničko ispitivanje u bolesnika na zamjenskoj terapiji kod liječenja ovisnosti o opioidima

U multicentričnom otvorenom ispitivanju faze II, s jednom skupinom od 38 prethodno neliječenih ispitanika ili prethodno liječenih peginterferonom i ribavirinom, bez ciroze jetre, s infekcijom HCV-om genotipa 1 koji su bili na ustaljenim dozama metadona (N=19) ili buprenorfina +/- nalokson (N=19) primalo je Viekirax i dasabuvir s ribavirinom tijekom 12 tjedana. Medijan dobi liječenih ispitanika iznosio je 51 godinu (raspon: 26 do 64); 68,5% bili su muškarci; 5,3% bili su crnci. Većina (86,8%) je imala početnu razinu HCV RNK od najmanje 800 000 IU/ml te je većina (84,2%) imala infekciju HCV-om genotipa 1a; 15,8% imalo je portalnu fibrozu (F2), a 5,3% premoštavajuću fibrozu (F3); 94,7% je bilo prethodno neliječeno za HCV.

Ukupno je 37 (97,4%) od 38 ispitanika postiglo SVR12. U nijednog ispitanika nije zabilježen virološki neuspjeh tijekom liječenja ili relaps.

RUBY-I: ispitanici s cirozom ili bez nje, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni pegIFN i RBV koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega ili završni stadij bubrežne bolesti

Dizajn: multicentrično, otvoreno ispitivanje
Liječenje: Viekirax i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega tijekom 12 ili 24 tjedna

Teško oštećenje funkcije bubrega ili završni stadij bubrežne bolesti uključuju kroničnu bubrežnu bolest stadija 4, koja se definira kao procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) < 30 - 15 ml/min/ $1,73$ m², ili kroničnu bubrežnu bolest stadija 5, koja se definira kao eGFR < 15 ml/min/ $1,73$ m² ili potreba za hemodijalizom. Medijan dobi liječenih ispitanika (N=68) iznosio je 58 godina (raspon: 32-77 godina); 83,8% bili su muškarci; 58,8% bili su crnci; 73,5% ispitanika bilo je inficirano HCV-om genotipa 1a; 75,0% imalo je kroničnu bubrežnu bolest stadija 5, a 69,1% ispitanika bilo je na hemodijalizi.

Od ukupno 68 ispitanika, njih 64 (94,1%) postiglo je SVR12. Jedan je ispitanik doživio relaps u 4. tjednu nakon završetka liječenja, 2 su ispitanika prijevremeno prekinula liječenje ispitivanim lijekom, a za 1 bolesnika nedostajali su podaci o SVR12.

Za informacije o sigurnosti za RUBY-I pogledajte i dio 4.8.

U drugom otvorenom ispitivanju faze 3b u kojem se ocjenjivala primjena lijeka Viekirax s dasabuvirom ili bez njega te bez ribavirina tijekom 12 tjedana u prethodno neliječenih ispitanika s infekcijom genotipom 1a i genotipom 4, koji nisu imali cirozu, ali su imali kroničnu bubrežnu bolest stadija 4 ili 5 (Ruby II), stopa SVR12 iznosila je 94,4% (17/18), a nijedan ispitanik nije doživio virološki neuspjeh tijekom liječenja niti relaps.

Klinička ispitivanja u ispitanika s kroničnim hepatitisom C genotipa 4

PEARL- I – ispitanici s infekcijom genotipom 4, prethodno neliječeni ili prethodno liječeni pegIFN i RBV bez ciroze

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje
Liječenje: prethodno neliječeni ispitanici: Viekirax tijekom 12 tjedana bez ribavirina ili s ribavirinom čija je doza temeljena na težini
ispitanici prethodno liječeni pegIFN i RBV: Viekirax tijekom 12 tjedana s ribavirinom čija je doza temeljena na težini

Medijan dobi ispitanika (N=135) iznosio je 51 godinu (raspon: 19 do 70); 63,7% bili su prethodno neliječeni, 17,0% nisu odgovarali na prethodno liječenje pegIFN/RBV, 6,7% su djelomično odgovarali na prethodno liječenje pegIFN/RBV, 12,6% je imalo relaps nakon prethodnog liječenja pegIFN/RBV; 65,2% bili su muškarci; 8,9% bili su crnci; 69,6% imalo je početnu razinu HCV RNK od najmanje 800 000 IU/ml; 6,7% imalo je premoštavajuću fibrozu (F3).

Tablica 18. Stope SVR12 za ispitanike s infekcijom genotipom 4, prethodno neliječene ili prethodno liječene pegIFN/RBV-om u ispitivanju PEARL I

Ishod liječenja	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* tijekom 12 tjedana					
	Prethodno neliječeni		Prethodno neliječeni		Prethodno liječeni	
	s RBV-om		bez RBV-a		pegIFN + RBV	
	n/N	%	n/N	%	s RBV-om	
Ukupan SVR12	42/42	100%	40/44	90,9%	49/49	100%
Ishodi za ispitanike bez SVR12						
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0
Relaps	0/42	0	2/44	4,5%	0/49	0
Ostalo	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0

* Tablete ombitasvira, tablete paritaprevira i kapsule ritonavira primjenjivale su se odvojeno.

AGATE- I – ispitanici prethodno neliječeni ili prethodno liječeni pegIFN i RBV s kompenziranom cirozom

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje
Liječenje: Viekirax tijekom 12 ili 16 tjedana s ribavirinom čija je doza temeljena na težini

Medijan dobi ispitanika iznosio je 56 godina (raspon: 32 do 81); 50% bili su prethodno neliječeni, 28% nisu odgovarali na prethodno liječenje pegIFN/RBV, 10% su djelomično odgovarali na prethodno liječenje pegIFN/RBV, 13% je imalo relaps nakon prethodnog liječenja pegIFN/RBV; 70% bili su muškarci; 17% bili su crnci; 73% imalo je početnu razinu HCV RNK od najmanje 800 000 IU/ml; 17% imalo je broj trombocita manji od $90 \times 10^9/l$; i 4% imalo je razinu albumina manju od 3,5 mg/dl.

Tablica 19. Stope SVR12 za ispitanike s infekcijom HCV-om genotipa 4 s kompenziranom cirozom

	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir s RBV	
	12 tjedana	16 tjedana
SVR12 % (n/N)	97% (57/59)	98% (60/61)
Ishodi za ispitanike bez SVR12		
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	2 (1/59)	0 (0/61)
Relaps nakon liječenja	0 (0/57)	0 (0/59)
Ostalo	2 (1/59)	2 (1/61)

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Viekirax u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju kroničnog hepatitisa C (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva kombinacije lijeka Viekirax i dasabuvira ocijenjena su u zdravih odraslih ispitanika te u ispitanika s kroničnim hepatitisom C. U Tablici 20 navode se srednje vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a lijeka Viekirax u dozi od 25 mg/150 mg/100 mg jedanput na dan u kombinaciji s dasabuvirom u dozi od 250 mg dvaput na dan nakon višekratnih doza primijenjenih s hranom u zdravih dobrovoljaca.

Tablica 20. Geometrijske srednje vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a nakon višekratnih doza lijeka Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg jedanput na dan i dasabuvira 250 mg dvaput na dan primijenjenih s hranom u zdravih dobrovoljaca

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

Apsorpcija

Ombitasvir, paritaprevir i ritonavir apsorbirali su se nakon peroralne primjene uz srednju vrijednost $t_{\max}$ od približno 4 do 5 sati. Dok se izloženost ombitasviru povećavala proporcionalno dozi, izloženost paritapreviru i ritonaviru povećavala se više nego proporcionalno dozi. Kumulacija ombitasvira je minimalna, dok je kumulacija ritonavira i paritaprevira približno 1,5 do 2 puta veća. Farmakokinetičko stanje dinamičke ravnoteže za kombinaciju postiže se nakon približno 12 dana primjene.

Apsolutna bioraspoloživost ombitasvira i paritaprevira bila je približno 50% nakon primjene s hranom u obliku lijeka Viekirax.

Učinak paritaprevira/ritonavira na ombitasvir i dasabuvir

U prisutnosti paritaprevira/ritonavira, izloženost dasabuviru smanjila se za oko 50 do 60%, dok se izloženost ombitasviru povećala za 31-47%.

Učinak ombitasvira na paritaprevir/ritonavir i dasabuvir

U prisutnosti ombitasvira, izloženost paritapreviru se minimalno promijenila (promjena od 5 do 27%) dok se izloženost dasabuviru povećala za otprilike 30%.

Učinak dasabuvira na paritaprevir/ritonavir i ombitasvir

U prisutnosti dasabuvira, izloženost paritapreviru se povećala za 50 do 65%, dok nije bilo promjene u izloženosti ombitasviru.

Učinci hrane

Ombitasvir, paritaprevir i ritonavir potrebno je primjenjivati s hranom. Sva klinička ispitivanja ombitasvira, paritaprevira i ritonavira provedena s njihovom primjenom nakon hrane.

U odnosu na primjenu natašte, hrana je povećala izloženost (AUC) ombitasviru do 82%, paritapreviru do 211% i ritonaviru do 49%. Povećanje izloženosti bilo je slično, neovisno o vrsti obroka (npr. obrok s visokim udjelom masnoća naspram obroka s umjerenim udjelom masnoća) ili njegovoj kalorijskoj vrijednosti (približno 600 kcal naspram približno 1000 kcal). Kako bi se maksimizirala apsorpcija, lijek Viekirax treba uzimati s hranom, neovisno o udjelu masti ili kalorijskoj vrijednosti obroka.

Distribucija

Ombitasvir, paritaprevir i ritonavir se u velikoj mjeri vežu za proteine u plazmi. Vezanje za proteine u plazmi nije značajno izmijenjeno u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. U ljudi su se omjeri između koncentracije u krvi i koncentracije u plazmi kretali u rasponu od 0,6 do 0,8, što upućuje na to da se ombitasvir i paritaprevir pretežno raspodjeljuju u plazmatski dio pune krvi. Približno 99,9% ombitasvira vezalo se za proteine u ljudskoj plazmi. Približno 97 do 98,6% paritaprevira vezalo se za proteine u ljudskoj plazmi. Više od 99% ritonavira vezalo se za proteine u ljudskoj plazmi.

In vitro podaci pokazuju da je paritaprevir supstrat za humane prijenosnike unosa u jetru, OATP1B1 i OATP1B3.

Biotransformacija

Ombitasvir

Ombitasvir se metabolizira hidrolizom amida, nakon koje slijedi oksidativni metabolizam. Nakon jednokratne doze ^{14}C -ombitasvira od 25 mg primijenjene samostalno, ishodišni spoj u neizmijenjenu obliku činio je 8,9% ukupne radioaktivnosti u plazmi ljudi; ukupno je u plazmi ljudi pronađeno 13 metabolita. Ne očekuje se da će ti metaboliti imati antivirusnu aktivnost niti da će biti farmakološki aktivni izvan ciljnih mjesta.

Paritaprevir

Paritaprevir se prvenstveno metabolizira posredstvom CYP3A4, a u manjoj mjeri posredstvom CYP3A5. Nakon primjene jednokratne peroralne doze ^{14}C - paritaprevira/ritonavira od 200 mg/100 mg u ljudi, glavna cirkulirajuća komponenta bio je ishodišni spoj, koji je činio približno 90% radioaktivnosti u plazmi. U cirkulaciji je pronađeno najmanje 5 sporednih metabolita paritaprevira, koji su činili približno 10% radioaktivnosti u plazmi. Ne očekuje se da će ti metaboliti imati antivirusnu aktivnost.

Ritonavir

Ritonavir se najvećim dijelom metabolizira posredstvom CYP3A, a u manjoj mjeri posredstvom CYP2D6. Nakon primjene jednokratne doze od 600 mg oralne otopine ^{14}C -ritonavira u ljudi, gotovo cjelokupna radioaktivnost u plazmi pripisana je ritonaviru u neizmijenjenu obliku.

Eliminacija

Ombitasvir

Nakon primjene ombitasvira/paritaprevira/ritonavira u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega, srednja vrijednost poluvijeka ombitasvira bila je približno od 21 do 25 sati. Nakon primjene jednokratne doze od 25 mg ^{14}C -ombitasvira, približno je 90,0% radioaktivnosti pronađeno u fecesu, a 2% u mokraći. Nepromijenjeni ishodišni spoj lijeka doprinosi 88% ukupne radioaktivnosti pronađene u fecesu, što upućuje da je bilijarna ekskrecija glavni put eliminacije ombitasvira.

Paritaprevir

Nakon primjene ombitasvira/paritaprevira/ritonavira, u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega, srednja vrijednost poluvijeka paritaprevira u plazmi iznosila je približno 5,5 sati. Nakon primjene doze od 200 mg ^{14}C -paritaprevira sa 100 mg ritonavira, približno 88% radioaktivnosti pronađeno je u

fecesu, a ograničena količina radioaktivnosti (približno 8,8%) u mokraći. Metabolizam, kao i bilijarna ekskrecija ishodišnog spoja doprinose eliminaciji paritaprevira.

Ritonavir

Nakon primjene ombitasvira/ paritaprevira/ritonavira, srednja vrijednost poluvijeka ritonavira u plazmi iznosila je približno 4 sata. Nakon primjene doze od 600 mg oralne otopine ¹⁴C-ritonavira, 86,4% radioaktivnosti pronađeno je u fecesu, a 11,3% doze izlučeno je kroz mokraću.

Podaci o *in vitro* interakcijama

Ombitasvir i paritaprevir ne inhibiraju prijenosnik organskih aniona (OAT1) *in vivo* te se ne očekuje da će inhibirati prijenosnike organskih kationa (OCT1 i OCT2), prijenosnike organskih aniona (OAT3) niti proteine za izlučivanje više lijekova i toksina (MATE1 i MATE2K) pri klinički značajnim koncentracijama. Ritonavir ne inhibira OAT1 i ne očekuje se da će inhibirati OCT2, OAT3, MATE1 i MATE2K pri klinički značajnim koncentracijama.

Posebne populacije

Starije osobe

Na temelju analize farmakokinetike populacije iz kliničkih ispitivanja faze 3, povećanje ili smanjenje dobi za 10 godina s 54 godine života (medijan dobi u ispitivanjima faze 3) rezultiraju u približno 10% promjene u izloženosti ombitasviru i ≤20% promjene u izloženosti paritapreviru. Nema farmakokinetičkih podataka u bolesnika >75 godina.

Spol ili tjelesna težina

Na temelju analize farmakokinetike populacije iz kliničkih ispitivanja faze 3, ženski ispitanici imaju otprilike oko 55% višu izloženost ombitasviru, 100% višu izloženost paritapreviru i 15% višu izloženost ritonaviru u odnosu na muške ispitanike. Međutim nije potrebna prilagodna doza na temelju spola. Promjena od 10 kg pri tjelesnoj težini od 76 kg (medijan težine u ispitivanjima fazi 3) rezultira u <10% promjene u izloženosti ombitasviru te nema promjene u izloženosti paritapreviru. Tjelesna težina nije bitan čimbenik za izloženost ritonaviru.

Rasa ili etničko podrijetlo

Na temelju analize farmakokinetike populacije iz kliničkih ispitivanja faze 3, Azijati su imali 18% do 21% višu izloženost ombitasviru i 37% do 39% višu izloženost paritapreviru od onih koji nisu Azijati. Izloženost ritonaviru je bila usporediva između Azijata i onih koji nisu Azijati.

Oštećenje funkcije bubrega

Promjene u izloženosti ombitasviru, paritapreviru i ritonaviru u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega ne smatraju se klinički značajnima. Ograničeni podaci u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti ne ukazuju na postojanje klinički značajnih promjena u izloženosti niti u ovoj skupini bolesnika. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, ili u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

Farmakokinetika kombinacije ombitasvira u dozi od 25 mg, paritaprevira u dozi od 150 mg i ritonavira u dozi od 100 mg, s dasabuvirom u dozi od 400 mg ili bez njega, ocijenjena je u ispitanika s blagim (CrCl: 60 do 89 ml/min), umjerenim (CrCl: 30 do 59 ml/min) i teškim (CrCl: 15 do 29 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega.

Nakon primjene lijekova Viekirax i dasabuvira

U usporedbi s ispitanicima koji imaju urednu funkciju bubrega, izloženosti ombitasviru bile su usporedive kod ispitanika koji imaju blago, umjereno i teško oštećenje funkcije bubrega. U usporedbi s ispitanicima s urednom funkcijom bubrega, vrijednosti $C_{\max}$ paritaprevira bile su usporedive, dok su vrijednosti AUC-a bile 19%, 33% i 45% veće kod ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega. Koncentracija ritonavira u plazmi se povećala pri smanjenoj funkciji bubrega: vrijednosti $C_{\max}$ i AUC bile su od 26% do 42% veće u ispitanika s blagim oštećenjem, od 48% do 80% veće u ispitanika s umjerenim oštećenjem i od 66% do 114% veće u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Nakon primjene lijeka Viekirax

Nakon primjene lijeka Viekirax, promjene u izloženosti ombitasviru, paritapreviru i ritonaviru u ispitanika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega bile su slične onima primijećenima kada se Viekirax primjenjivao s dasabuvirom te se ne smatraju klinički značajnima.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene lijeka Viekirax i dasabuvira

Farmakokinetika kombinacije ombitasvira u dozi od 25 mg, paritaprevira u dozi od 200 mg i ritonavira u dozi od 100 mg s dasabuvirom u dozi od 400 mg ocijenjena je u ispitanika neinficiranih HCV-om s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) i teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre.

U ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre, srednje vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a paritaprevira, ritonavira odnosno ombitasvira smanjile su se za 29% do 48%, 34% do 38% odnosno do 8%, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre.

U ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, srednje vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a ombitasvira i ritonavira smanjile su se za 29% do 30% odnosno za 30% do 33%, srednje vrijednosti $C_{\max}$ i AUC-a paritaprevira povećale su se za 26% do 62%, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre, srednja vrijednost $C_{\max}$ i AUC-a paritaprevira povećala se 3,2 do 9,5 puta; srednja vrijednost $C_{\max}$ ritonavira bila je 35% manja, a vrijednost AUC-a 13% veća, dok se srednja vrijednost $C_{\max}$ ombitasvira smanjila za 68%, a srednja vrijednost AUC-a za 54% u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Stoga se Viekirax ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U ispitanika inficiranih HCV-om, u usporedbi s ispitanicima bez ciroze, vrijednost AUC-a paritaprevira povećala se 2,2 do 2,4 puta u ispitanika s kompenziranom cirozom (Child-Pugh stadij A) i 3 do 4 puta u ispitanika s cirozom Child-Pugh stadija B.

Nakon primjene lijeka Viekirax

Farmakokinetika kombinacije ombitasvira u dozi od 25 mg, paritaprevira u dozi od 200 mg i ritonavira u dozi od 100 mg nije ocijenjena u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A), umjerenim (Child-Pugh stadij B) i teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre. Rezultati farmakokinetičke procjene kombinacije ombitasvira u dozi od 25 mg, paritaprevira u dozi od 200 mg i ritonavira u dozi od 100 mg s dasabuvirom u dozi od 400 mg mogu se ekstrapolirati na kombinaciju ombitasvira u dozi od 25 mg, paritaprevira u dozi od 200 mg i ritonavira u dozi od 100 mg.

Farmakokinetika lijeka Viekirax u pedijatrijskih ispitanika nije ustanovljena (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ombitasvir

Ombitasvir i njegovi glavni neaktivni metaboliti u ljudi (M29, M36) nisu bili genotoksični u nizu *in vitro* ili *in vivo* testova, uključujući test mutagenosti na bakterijama, test kromosomskih aberacija na limfocitima iz ljudske periferne krvi te *in vivo* mikronukleusni test na miševima.

U 6-mjesečnom istraživanju na transgeničnim miševima, ombitasvir nije bio kancerogen ni pri najvišoj ispitivanoj dozi (150 mg/kg/dan), koja je dovela do približno 26 puta veće izloženosti ombitasviru (određene na temelju AUC-a) od izloženosti koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene kliničke doze od 25 mg.

Slično tome, u 2-godišnjem istraživanju na štakorima ombitasvir nije bio kancerogen ni pri najvišoj ispitivanoj dozi (30 mg/kg/dan), koja je dovela do približno 16 puta veće izloženosti ombitasviru od izloženosti koja se postiže u ljudi nakon primjene doze od 25 mg.

U ispitivanjima na kunićima uočene su malformacije pri maksimalnoj izloženosti ombitasviru koja je bila 4 puta veća od izloženosti utvrđene temeljem AUC-a pri preporučenim kliničkim dozama. Malformacije s malom incidencijom uočene su uglavnom na očima (mikroftalmija) i zubima (odsustvo sjekutića). U miševa je uočena povećana incidencija malformacija vjeđa (otvorene vjeđe, engl. *open eyelid*) kod fetusa ženki koje su primile ombitasvir, međutim, povezanost s primjenom ombitasvira nije sigurna. Glavni, neaktivni metaboliti ombitasvira u ljudi nisu bili teratogeni u miševa pri izloženostima približno 26 puta većima od one koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene kliničke doze. U ispitivanjima na miševima, ombitasvir nije utjecao na plodnost.

Ombitasvir u nepromijenjenu obliku bio je najzastupljenija komponentna primijećena u mlijeku štakora u laktaciji, ali nije imao učinka na mladunčad koja je sisala. Tvari potekle od ombitasvira u minimalnoj su mjeri prolazile kroz placentu skotnih ženki štakora.

Paritaprevir/ritonavir

Paritaprevir je bio pozitivan u *in vitro* testu ljudskih kromosomskih aberacija. Paritaprevir je bio negativan u testu mutagenosti na bakterijama i u dva genetska toksikološka testa *in vivo* (mikronukleusni test na koštanoj srži štakora i Cometov test na jetri štakora).

U 6-mjesečnom istraživanju na transgeničnim miševima, paritaprevir/ritonavir nije bio kancerogen ni pri najvišoj ispitivanoj dozi (300 mg/30 mg/kg/dan), koja je dovela do približno 38 puta veće izloženosti paritapreviru (određene na temelju AUC-a) od izloženosti koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene doze od 150 mg. Slično tomu, paritaprevir/ritonavir nije bio kancerogen u 2-godišnjem istraživanju na štakorima ni pri najvišoj ispitivanoj dozi (300 mg/30 mg/kg/dan), koja je dovela do približno 8 puta veće izloženosti paritapreviru (određene na temelju AUC-a) od izloženosti koja se postiže u ljudi nakon primjene doze od 150 mg.

U ispitivanjima na miševima, uočene su malformacije vjeđa (otvorene vjeđe, engl. *open eyelid*) s malom incidencijom pri izloženostima paritapreviru/ritonaviru 32/8 puta većima od izloženosti koja se postiže u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi. Paritaprevir/ritonavir nije utjecao na vijabilnost embrija/fetusa niti na plodnost u istraživanjima na štakorima pri izloženostima od 2 do 8 puta većima od izloženosti koja se postiže u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

Paritaprevir i produkt njegove hidrolize M13 bili su najzastupljenije komponente primijećene u mlijeku štakora u laktaciji, ali nisu imali učinka na mladunčad koja je sisala. Tvari potekle od paritaprevira u minimalnoj su mjeri prolazile kroz placentu skotnih ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kopovidon
tokofersolan
propilenglikolmonolaurat
sorbitanmonolaurat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E 551)
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol) (E 1203)
makrogol (3350)
talk (E 553b)
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, crveni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranja od PVC/PE/PCTFE aluminijske folije.

Pakiranje od 56 tableta (višestruko pakiranje sadrži 4 unutarnje kutije, od kojih svaka ima 14 tableta).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/982/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. siječnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 19. rujna 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
NJEMAČKA

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija višestrukog pakiranja koje sadrži 56 (4 pakiranja s 14) filmom obloženih tableta - uključujući plavi okvir

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 12,5 mg ombitasvira, 75 mg paritaprevira i 50 mg ritonavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje: 56 (4 pakiranja s 14) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Uzmite **dvije** tablete ujutro.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/982/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

viekirax

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Unutarnja kutija višestrukog pakiranja s 14 filmom obloženih tableta - bez plavog okvira

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 12,5 mg ombitasvira, 75 mg paritaprevira i 50 mg ritonavira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 filmom obloženih tableta
Sastavni dio višestrukog pakiranja; ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
Uzmite **dvije** tablete ujutro.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/14/982/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

viekirax

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

FOLIJA NA BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie (kao logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Viekirax i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Viekirax
3. Kako uzimati Viekirax
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Viekirax
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Viekirax i za što se koristi

Viekirax sadrži djelatne tvari ombitasvir, paritaprevir i ritonavir. Viekirax je antivirusni lijek koji se koristi za liječenje odraslih koji boluju od kroničnog (dugotrajnog) hepatitisa C (zarazna bolest jetre koju izaziva virus hepatitisa C).

Zajedničkim djelovanjem ove tri djelatne tvari zaustavlja se umnožavanje virusa hepatitisa C i infekcija novih stanica te se virus s vremenom uklanja iz Vaše krvi. Ombitasvir i paritaprevir blokiraju dva proteina koji su nužni za umnožavanje virusa. Ritonavir djeluje kao „pojačivač“ da bi se djelovanje paritaprevira u tijelu produžilo.

Viekirax tablete se uzimaju s drugim antivirusnim lijekovima poput dasabuvira i ribavirina. Liječnik će s Vama razgovarati o tome koje od tih lijekova trebate uzimati s lijekom Viekirax.

Vrlo je važno da pročitate i upute o lijeku za druge antivirusne lijekove koje uzimate s lijekom Viekirax. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Viekirax

Nemojte uzimati Viekirax

- ako ste alergični na ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako osim hepatitisa C imate umjerene do teške tegobe s jetrom
- ako uzimate neki od lijekova navedenih u tablici u nastavku. Naime, istodobna primjena lijeka Viekirax s tim lijekovima može izazvati ozbiljne ili po život opasne učinke. Ti lijekovi mogu utjecati na način na koji Viekirax djeluje, a Viekirax može utjecati na način na koji ti drugi lijekovi djeluju.

Lijekovi koje ne smijete uzimati s lijekom Viekirax	
Lijek ili djelatna tvar	Namjena lijeka
alfuzosin	za liječenje povećane prostate
amiodaron, dizopiramid, dronedaron	za korekciju nepravilnog srčanog ritma
astemizol, terfenadin	za liječenje simptoma alergije. Ti lijekovi mogu biti dostupni i bez recepta.
atorvastatin, lovastatin, simvastatin, lomitapid	za snižavanje razine kolesterola u krvi
karbamazepin, fenitoin, fenobarbital	za liječenje epilepsije
cisaprid	za ublažavanje određenih želučanih tegoba
klaritromicin, fusidatna kiselina, rifampicin, telitromicin	za liječenje bakterijskih infekcija
kolhicin u bolesnika koji imaju teške tegobe s jetrom ili bubrežima	za liječenje napadaja gihta
konivaptan	za reguliranje razine natrija u krvi
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, sakvinavir, tipranavir, nevirapin, indinavir, kobicistat	za liječenje HIV infekcije
apalutamid, enzalutamid	za liječenje karcinoma prostate
ergotamin, dihidroergotamin	za liječenje migrenskih glavobolja
ergonovin, metilergometrin	lijekovi koji se koriste pri porodu
lijekovi koji sadrže etinilestradiol koji se nalazi u većini kontracepcijskih tableta i vaginalnim prstenovima koji se koriste za kontracepciju	za kontracepciju
itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	za liječenje gljivičnih infekcija
midazolam, triazolam (kada se uzimaju kroz usta)	za liječenje tjeskobe ili problema sa spavanjem
mitotan	kod simptoma malignih tumora nadbubrežnih žlijezda
pimozid, lurasidon	za liječenje shizofrenije
kvetiapin	za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja
kinidin	za liječenje poremećaja srčanog ritma ili malarije
ranolazin	za liječenje kronične angine (boli u prsištu)
salmeterol	za liječenje astme
sildenafil	kada se koristi za liječenje srčanog i plućnog poremećaja koji se zove „plućna arterijska hipertenzija“
gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	biljni lijek za liječenje tjeskobe i blage depresije. Ovaj se lijek može nabaviti bez recepta.
tikagrelor	za sprječavanje zgrušavanja krvi

Nemojte uzeti lijek Viekirax ako se nešto od navedenoga odnosi na Vas. Ako niste sigurni, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete lijek Viekirax.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Viekirax ako:

- imate neku drugu jetrenu bolest osim hepatitisa C;
- imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pobliže pratiti.
- imate šećernu bolest. Nakon što počnete uzimati lijek Viekirax, možda ćete trebati pažljivije pratiti razinu glukoze u krvi i/ili prilagoditi lijekove protiv šećerne bolesti. U nekih bolesnika sa šećernom bolesti zabilježene su niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) nakon početka liječenja lijekovima kao što je Viekirax.

Dok uzimate lijek Viekirax s dasabuvirom, recite svome liječniku ako primijetite neke od sljedećih simptoma jer oni mogu biti znak pogoršanja jetrenih tegoba:

- mučnina, povraćanje ili gubitak teka
- žuta boja kože ili očiju
- tamnija boja mokraće nego inače
- smetenost
- primijećeno oticanje u području trbuha

Ako se bilo što od gore navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete lijek Viekirax.

Obavijestite svog liječnika ako ste nekad imali depresiju ili psihijatrijsku bolest. Depresija, uključujući misli o samoubojstvu i suicidalno ponašanje, prijavljena je u nekih bolesnika koji su uzimali ovaj lijek, posebice u bolesnika koji su ranije imali depresiju ili psihijatrijsku bolest ili u bolesnika koji uz ovaj lijek uzimaju i ribavirin. Vi ili Vaš njegovatelj također trebate odmah obavijestiti liječnika o bilo kakvim promjenama u ponašanju ili raspoloženju i bilo kakvim mislima o samoubojstvu.

Krvne pretrage

Liječnik će napraviti krvne pretrage prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Viekirax kako bi:

- utvrdio koje druge lijekove morate uzimati s lijekom Viekirax i koliko dugo
- potvrdio da je liječenje bilo učinkovito i da u Vašem tijelu više nema virusa hepatitisa C
- provjerio imate li nuspojave na lijek Viekirax ili druge antivirusne lijekove koje Vam je liječnik propisao uz lijek Viekirax (kao što su „dasabuvir“ i „ribavirin“).

Djeca i adolescenti

Viekirax se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. Primjena lijeka Viekirax u djece i adolescenata još nije ispitana.

Drugi lijekovi i Viekirax

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli i prije nego počnete uzimati bilo koje druge lijekove.

Postoje određeni lijekovi koje **ne smijete** uzimati s lijekom Viekirax - pogledajte prethodnu tablicu „Lijekovi koje ne smijete uzimati s lijekom Viekirax“.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Viekirax ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u sljedećoj tablici. Liječnik će možda morati promijeniti dozu tih lijekova. Isto tako, obratite se svome liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Viekirax ako koristite hormonsku kontracepciju. Pogledajte dio o kontracepciji u nastavku teksta.

Lijekovi o kojima morate obavijestiti svog liječnika prije nego uzmete lijek Viekirax	
Lijek ili djelatna tvar	Namjena lijeka
alprazolam, diazepam	za liječenje tjeskobe, paničnih napadaja i problema sa spavanjem
ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus	za potiskivanje imunskog sustava
ciklobenzaprin, karisoprodol	za liječenje mišićnih grčeva
kolhicin za bolesnike kod kojih su testovi pokazali normalnu funkciju bubrega i jetre	za liječenje napadaja gihta ili obiteljske mediteranske groznice
digoksin, amlodipin, nifedipin, valsartan, diltiazem, verapamil, kandesartan, losartan	za liječenje srčanih tegoba ili povišenog krvnog tlaka
enkorafenib	za rak kože
furosemid	za izlučivanje prekomjerno nakupljene tekućine u tijelu
fostamatinib	za liječenje niskog broja trombocita
hidrokodon	za liječenje boli
levotiroksin	za tegobe sa štitnjačom
rilpivirin, darunavir, atazanavir	za liječenje HIV infekcije
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	za liječenje želučanog vrijeđa i drugih želučanih tegoba
ibrutinib, imatinib	za liječenje određenih vrsta raka krvi
fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	za snižavanje razine kolesterola u krvi
dabigatran	za razrjeđivanje krvi
feksofenadin	za liječenje peludne groznice
s-mefenitoin	za liječenje epilepsije
sulfasalazin	za liječenje upalnih bolesti crijeva
repaglinid	za snižavanje razina šećera u krvi
eritromicin	za liječenje bakterijskih infekcija
steroidni ili kortikosteroidni lijekovi (poput flutikazona)	za liječenje brojnih različitih stanja, uključujući ozbiljne bolesti i alergije
trazodon	za liječenje tjeskobe i depresije
varfarin i drugi slični lijekovi koji se nazivaju antagonisti vitamina K*	za razrjeđivanje krvi

*Vaš liječnik će možda morati povećati učestalost vaših krvnih pretraga kako bi provjerio zgrušavanje Vaše krvi.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete lijek Viekirax.

Trudnoća i kontracepcija

Učinci lijeka Viekirax u trudnoći nisu poznati. Lijek Viekirax se ne smije uzimati u trudnoći niti ga smiju uzimati žene u reproduktivnoj dobi bez da koriste učinkovitu metodu kontracepcije.

- Vi ili Vaš partner morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja. Kontraceptivi koji sadrže etinilestradiol ne smiju se uzimati u kombinaciji s lijekom Viekirax. Upitajte Vašeg liječnika koja je najbolja metoda kontracepcije za Vas.

Potreban je poseban oprez ukoliko se lijek Viekirax uzima u kombinaciji s ribavirinom. Ribavirin može uzrokovati teške urođene mane djeteta. Ribavirin ostaje u tijelu dugo nakon prekida liječenja te je stoga potrebna učinkovita kontracepcija tijekom liječenja te neko vrijeme nakon prestanka liječenja.

- Postoji rizik od urođenih mana djeteta kada se ribavirin primjenjuje kod bolesnica koje zatrudne.

- Postoji i rizik od urođenih mana djeteta kada se ribavirin primjenjuje kod bolesnika muškog spola čije partnerice zatrudne.
- Vrlo pažljivo pročitajte dio „Kontracepcija“ u uputi o lijeku ribavirina. Važno je da i muški i ženski partner pročitaju te informacije.

Ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite tijekom liječenja lijekom Viekirax i ribavirinom ili u nekoliko narednih mjeseci nakon prestanka liječenja, odmah se obratite Vašem liječniku.

Dojenje

Ne smijete dojit tijekom liječenja lijekom Viekirax. Nije poznato izlučuju li se djelatne tvari lijeka Viekirax (ombitasvir, paritaprevir i ritonavir) u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki bolesnici su se osjećali vrlo umorno tijekom liječenja lijekom Viekirax s ostalim lijekovima za infekciju HCV-om. Ako osjećate umor, nemojte upravljati vozilom niti raditi sa strojevima.

3. Kako uzimati Viekirax

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Viekirax tablete se obično uzimaju s drugim antivirusnim lijekovima poput „dasabuvira“ i „ribavarina“.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza je dvije tablete koje se uzimaju odjednom, ujutro.

Kako uzeti lijek

- Tablete uzimajte ujutro s hranom. Vrsta hrane nije bitna.
- Tablete progutajte cijele s vodom.
- Nemojte ih žvakati, drobiti ni lomiti jer mogu imati gorak okus.

Koliko dugo uzimati lijek Viekirax

Viekirax ćete uzimati tijekom 8, 12 ili 24 tjedna. Liječnik će Vam reći koliko će dugo liječenje trajati. Nemojte prestati uzimati lijek Viekirax, osim ako Vam to ne kaže liječnik. Vrlo je važno da završite cijeli ciklus liječenja. Tada postoji najveća vjerojatnost da će lijekovi izliječiti infekciju virusom hepatitisa C.

Ako primijenite više lijeka Viekirax nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete veću dozu od preporučene, odmah se javite svom liječniku ili otidite u najbližu bolnicu. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka kako biste lako mogli opisati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Viekirax

Važno je da ne propustite uzeti dozu ovoga lijeka. Ako propustite dozu, a preostalo je:

- **više od 12 sati** do sljedeće doze - uzmite propuštenu dozu s hranom što je prije moguće.
- **manje od 12 sati** do sljedeće doze - nemojte uzeti propuštenu dozu, a sljedeću dozu uzmite s hranom prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Prekinite uzimanje lijeka Viekirax i obratite se svom liječniku ili odmah potražite medicinsku pomoć ako se bilo što od navedenog pojavi:

Nuspojave koje se javljaju kada se Viekirax uzima u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega i u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega:

Nepoznata učestalost: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

- Ozbiljne alergijske reakcije, znakovi mogu uključivati:
 - otežano disanje ili gutanje
 - omaglica ili ošamućenost, koje se mogu javiti uslijed niskog krvnog tlaka
 - oticanje lica, usana, jezika ili grla
 - osip ili svrbež kože
- Pogoršanje jetrenih tegoba. Simptomi uključuju:
 - mučninu, povraćanje ili gubitak apetita
 - opažanje žutila kože ili očiju
 - mokraća koja je tamnija nego uobičajeno
 - smetenost
 - opažanje oticanja u području trbuha

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Nuspojave koje se javljaju kada se Viekirax uzima s dasabuvirom:

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- svrbež.

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- oticanje slojeva kože koje može zahvatiti bilo koji dio tijela, uključujući lice, jezik ili grlo što može uzrokovati poteškoće u gutanju ili disanju (angioedem).

Nuspojave koje se javljaju kada se Viekirax uzima s dasabuvirom i ribavirinom:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- izrazit umor
- mučnina
- svrbež
- problemi sa spavanjem (nesanica)
- slabost ili nedostatak energije (astenija)
- proljev.

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- povraćanje.

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- dehidracija.

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- oticanje slojeva kože koje može zahvatiti bilo koji dio tijela, uključujući lice, jezik ili grlo što može uzrokovati poteškoće u gutanju ili disanju (angioedem).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Viekirax

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Viekirax sadrži

- Jedna tableta sadrži 12,5 mg ombitasvira, 75 mg paritaprevira i 50 mg ritonavira.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: kopovidon, tokofersolan, propilenglikolmonolaurat, sorbitanmonolaurat, koloidni bezvodni silicijev dioksid (E 551), natrijev stearilfumarat.
 - Film ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol) (E 1203), makrogol (3350), talk (E 553b), titanijev dioksid (E 171) i crveni željezov oksid (E 172).

Kako Viekirax izgleda i sadržaj pakiranja

Viekirax tablete su ružičaste, duguljaste filmom obložene tablete, dimenzija 18,8 mm x 10,0 mm s oznakom „AV1“. Viekirax tablete zapakirane su u blistere od folije koji sadrže 2 tablete. Svaka kutija sadrži 56 tableta (višestruko pakiranje sadrži 4 unutarnje kutije, od kojih svaka ima 14 tableta).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.