

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

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
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.		

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

Slijedite preporuke za doziranje iz Tablice 1. Za preporuke o doziranju antivirusnih lijekova za HIV vidjeti dio 4.4 (Liječenje bolesnika s istodobnom infekcijom virusom HIV-a) i dio 4.5. Za dodatne informacije vidjeti dio 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). Ne preporučuje se primjena lijeka Viekirax u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Viekirax je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij 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 teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh 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
- astemizol, terfenadin
- cisaprid
- kolhicin u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre
- dronedaron
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergometrin
- fusidatna kiselina
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidon
- oralni midazolam, triazolam
- pimozyd
- kvetiapin
- kinidin
- ranolazin
- 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
- 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 presađivanjem 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.

Ne preporučuje se primjena lijeka Viekirax u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). Viekirax je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij 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 se mora 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 i dasabuvirom (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.

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 antiviruscima koji djeluju izravno na HCV

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 Viakiraxom, 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-intervala. 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 antiviroticima koji djeluju izravno 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 zaraženi HBV-om/HCV-om izloženi su riziku od reaktivacije HBV-a te ih stoga treba pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

Pedijatrijska populacija

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

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, 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 povišiti 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 inaterakcija 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 povišiti koncentracije supstrata ovih prijenosnika u plazmi što, potencijalno, zahtijeva 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 povišiti plazmatsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi na promjenu aktivnosti crijevnog P-gp-a (poput dabigatran eteksilata).

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. levotirkosin). 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 deksketorfan) 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	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	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
inhibicija paritaprevir om						Viekirax s dasabuvirom ili bez njega.
ANTIANGINICI/ANTIARITMICI						
amiodaron dronedaron kinidin ranolazin Mehanizam: CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ amiodaron ↑ dronedaron ↑ kinidin ↑ ranolazin				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
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	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se:				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
Mehanizam: CYP3A4 inhibicija ritonavirom.	ili bez njega	↑ fusidatna kiselina				dio 4.3).
sulfametoks azol, 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						
enzalutamid mitotan Mehanizam: CYP3A4 indukcija 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).
imatinib Mehanizam: BCRP inhibicija paritaprevir om, ritonavirom i dasabuviro m.	Viekirax s dasabuvikom 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 dasabuvikom 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	↔	Jačina interakcije bila je slična onoj		

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
	dasabuvira	R-varfarin ↔ S-varfarin ↔ paritaprevir ↔ ombitasvir	primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.			
dabigatran eteksilat Mehanizam: inhibicija crijevnog P- gp paritaprevir om i ritonaviriom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ dabigatran eteksilat				Viekirax bez dasabuvira može povećati koncentracije dabigatran eteksilata u plazmi. Primjenjivati s oprezom.
ANTI-KONVULZIVI						
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 ritonaviriom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ S-mefenitoin				Može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze S-mefenitoina.

Lijek/ mogući mekhanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene	
ANTIDEPRESIVI							
escitalopram 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)		
	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)
↔ 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			Trazodon se mora primjenjivati s oprezom te se moraju razmotriti niže doze trazodona.	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
ANTIDIURETSKI HORMON						
konivaptan Mehanizam: CYP3A4/P- gp inhibicija konivaptano m i paritaprevir om/ritonavir om/ombitas virom	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑konivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANTIMIKOTICI						
ketokonazol 400 mg jedanput na dan Mehanizam: ketokonazol i paritaprevir/ ritonavir/om bitasvir inhibiraju CYP3A4/P- gp.	Viekirax + dasabuvir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NP	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NP	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NP	
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NP	
	Viekirax 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/om bitasvir 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				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
		Nije proučavano. Očekuje se u CYP2C19 sporih metabolizatora: ↑ vorikonazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				

Lijek/ mogući mekhanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
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 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 ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ astemizol/terfenadin			Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).	
feksofenadi n 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	paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NP	Istodobna primjena lijeka Viekirax s dasabuvirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NP	
	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.

Lijek/ mogući mekhanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
om.						
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 Mehanizam: Inhibicija CYP3A4 ritonavirom.	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)	
		↔ 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.				

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene	
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)		
	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	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 furosemida do 50%.	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)		
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)		
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)		
	Viekirax bez	Interakcija nije ispitivana.					Nije potrebna prilagodba doze lijeka Viekirax primijenjenog s

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
posljedica inhibicije UGT1A1 koju uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.	dasabuvira	Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				dasabuvirom ili bez njega.
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 inhibicija ritonavirom.	Viekirax s dasabuviro m ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ cisaprid				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
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	Viekirax s	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se:				Istodobna primjena je

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene	
(<i>hypericum perforatum</i>) Mehanizam: CYP3A4 indukcija gospinom travom	dasabuvir ili bez njega	↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				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 uzrokuje atazanavir.	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 dasabuvikom. Atazanavir se mora primjenjivati u isto vrijeme s lijekom Viekirax i dasabuvikom. Doza ritonavira u lijeku Viekirax će djelovati kao farmakokinetički pojačivač atazanaviru. Nije potrebno prilagođavati dozu za lijek Viekirax s dasabuvikom. Kombinacija atazanavir + Viekirax bez dasabuvira se ne preporučuje (↑ paritaprevir). 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).	
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)		
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)		
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)		
	Viekirax 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 300/100 mg	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)		1,68 (1,44-1,95)
			↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)		1,00 (0,89-1,13)

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
jedanput na dan (primijenjen u razmaku od 12 sati)		↑ 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 800 mg jedanput na dan (primijenjen u isto vrijeme)	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 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
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax 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)	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
						preporuča se (↑ paritaprevir).
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 800/100 mg jedanput na dan (primijenjen u razmaku od 12 sati) Mehanizam: nepoznat	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)	
		↓ 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	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ paritaprevir				Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
inhibitorima proteaza.						
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE HIV-a: NENUKLEOZIDNI INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE						
rilpivirin ² 25 mg jedanput na dan, ujutro s hranom Mehanizam: Inhibicija CYP3A4 ritonavirom	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-intervalu i koji istodobno ne uzimaju druge lijekove koji uzrokuju produljenje QT-intervalu. 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.
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
	Viekirax 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 Mehanizam: moguće je da efavirenz inducira CYP3A4.	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 paritaprevir om, dasabuvir i ombitasvir om te CYP3A4 inhibicija ritonavir om	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 dasabuvir om 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)	
	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 dasabuvir om 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).				
ANTIIVOTICI 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 dasabuvir om 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)	
	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
emtricitabin	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
		↔ tenofovir	1,07	1,13	1,24	

Lijek/ mogući mekhanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene	
/ tenofovir			(0,93-1,24)	(1,07-1,20)	(1,13-1,36)	lijek Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.	
200 mg jedanput na dan/300 mg jedanput na dan		↔ 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	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir					Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Mehanizam: CYP3A4 inhibicija kobicistato m							
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE							
rosuvastatin	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)	
5 mg jedanput na dan		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)		
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)		
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)		
Mehanizam: paritaprevir inhibira OATP1B, a paritaprevir, ritonavir ili dasabuvir inhibiraju BCRP.	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.	
		↑ paritaprevir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)		
pravastatin	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NP	Dozu pravastatina treba smanjiti za 50%.	
10 mg jedanput na dan		↔ 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)		
		↔	0,96	1,13	1,39		
Mehanizam: paritaprevir						Nije potrebna prilagodba doze lijeka Viekirax u	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
inhibira OATP1B1.	Viekirax bez dasabuvira	paritaprevir	(0,69-1,32)	(0,92-1,38)	(1,21-1,59)	kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.
		↑ 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 30 mg jedanput na dan pojedinačna doza ³ Mehanizam: Učinak na ciklosporin posljedica je inhibicije CYP3A4 ritonavrirom, dok bi povećanje izloženosti paritaprevir u moglo biti posljedica inhibicije OATP- a/BCRP-	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 petinu ukupne dnevne doze ciklosporina jedanput na dan s lijekom Viekirax. Pratiti razine ciklosporina te po potrebi prilagoditi dozu i/ili učestalost primjene.
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax 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)	

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
a/P-gp-a uzrokovane primjenom ciklosporina .						
takrolimus pojedinačna doza od 2 mg ⁴ 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)	Kada se započinje istodobna primjena s lijekom Viekirax, primijeniti 0,5 mg takrolimusa jedanput na tjedan. Pratiti razine takrolimusa te po potrebi prilagoditi dozu i/ili učestalost primjene. Nije potrebna prilagodba doze za lijek Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.
		↔ 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						
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.

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
MIŠIĆNI RELAKSANSI						
karisoprodol 250 mg pojedinačna doza Mehanizam: indukcija CYP2C19 ritonavinom	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)	
	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
ciklobenzap- rin 5 mg pojedinačna doza Mehanizam: smanjenje kao moguća posljedica indukcije CYP1A2 ritonavinom	Viekirax + dasabuvir	↓ ciklobenzap- rin	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)	
	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
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 ritonavinom	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.
		Promjene za ombitasvir, paritaprevir i dasabuvir su iste kao što je prikazano iznad za paracetamol				
	Viekirax bez dasabuvira	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se sličan učinak kao kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				

Lijek/ mogući mehanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene	
OPIOIDI							
metadon 20-120 mg jedanput na dan ⁵	Viekirax + dasabuvir	↔ R- metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	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)		
		↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (na temelju usporedbe podataka iz različitih ispitivanja)					
	Viekirax bez dasabuvira	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.					
buprenorfin/ nalokson 4-24 mg/1-6 mg jedanput na dan ⁵ Mehanizam: inhibicija CYP3A4 ritonavirom te inhibicija UGT-a koju uzrokuju paritaprevir, ombitasvir i dasabuvir.	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)		Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.
		↑ norbupre- norfin					
		↔ nalokson					
		↔ 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.	
		↔ 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)	Nije potrebna prilagodba doze za lijek Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.	
		↔ 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		
		↔ ombitasvir	Jačina interakcije bila je slična onoj primijećenoj kod primjene kombinacije Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir					

Lijek/ mogući mekhanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene	
esomeprazol lanzaprazol Mehanizam: CYP2C19 indukcija ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↓ esomeprazol, lanzoprazol				Primijeniti veće doze esomeprazola/lanzaprazola, 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)		
	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)		Nije potrebna prilagodba doze za lijek Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega.
		↔ 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.					
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.	

Lijek/ mogući mekhanizam interakcije	PRIMIJE- NJEN UZ	UČINAK	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliničke napomene
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 om, ombitasviro m i dasabuviro m.	Viekirax s dasabuvirom ili bez njega	Interakcija nije ispitivana. Očekuje se: ↑ levotiroksin				Može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze levotiroksina.
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. 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. 5. 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

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

Sažetak sigurnosnog profila temelji se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja faze 2 i 3, u kojima je sudjelovalo više od 2600 ispitanika liječenih lijekovima Viekirax i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega.

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.

U ispitanika koji su primali lijekove Viekirax i dasabuvir bez ribavirina, nuspojave najčešće povezane s ribavirinom (npr. mučnina, nesanica, anemija) bile su manje učestale te nijedan ispitanik (0/588) nije trajno obustavio liječenje zbog nuspojava.

Sigurnosni profil lijeka Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom i ribavirinom bio je sličan u bolesnika bez ciroze i u bolesnika s kompenziranom cirozom uz izuzetak povećane učestalosti pojave prolazne hiperbilirubinemije kada je ribavirin bio dio liječenja.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 3 navode se nuspojave čija je uzročna povezanost s paritaprevirom/ombitasvirom/ritonavinom, u kombinaciji s dasabuvirom i/ili ribavirinom ocijenjena barem kao moguća. 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>Psihijatrijski poremećaji</i>		
vrlo često	nesanica	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>		
vrlo često	mučnina	
<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

Odstupanja u laboratorijskim vrijednostima

Promjene odabranih laboratorijskih parametara opisane su u Tablici 4. Podaci su navedeni usporedno u tablici radi jednostavnijega 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 12 tjedana N = 770 n (%)	Viekirax i dasabuvir 12 tjedana N = 509 n (%)	Viekirax i dasabuvir + ribavirin 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.

Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet

Poremećaji jetre i žuči: Dekompenzacija jetre i zatajenje jetre primijećeni su tijekom liječenja lijekom Viekirax u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega i u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega (vidjeti dio 4.4). Učestalost tih događaja je nepoznata.

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, ritonavinom 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: Antivirolici za sistemsku primjenu; antivirolici koji djeluju izravno, ATK oznaka: J05AX67

Mehanizam djelovanja

Viekirax primijenjen zajedno s dasabuvirom kombinira tri antivirotika s izravnim djelovanjem 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 pariteprevir 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 pariteprevir 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	Aminokiselinske 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 ^e	9 (6)	--
	Q30R ^e	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 aminokiselinskih 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 sedam 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
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 sedam 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. Donja granica kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ) testa iznosila je 25 IU/ml.

Klinička ispitivanja u prethodno neliječenih odraslih ispitanika

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

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, dvostruko slijepo, placebom 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 SAPPHERE-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 $1 \log_{10}$ IU/ml u odnosu na najnižu zabilježenu vrijednost (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	

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, placebom 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 10. SVR12 za ispitanike prethodno liječene peginterferonom i ribavirinom s infekcijom genotipom 1 u ispitivanju SAPPHERE-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 11. 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 12. 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	1,21	

- 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 13.

Tablica 13. 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 14. 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 15 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 15. 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 M12-563 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 HIV-om tipa 1

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

Vidjeti dio 4.2 za preporuke o doziranju u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om tipa 1. Ispitanici su bili na ustaljenoj antiretrovirusnoj terapiji (engl. *antiretroviral therapy*, ART) za infekciju HIV-om tipa 1 koja je uključivala atazanavir ili raltegravir pojačan ritonavirovom istovremeno primijenjene s okosnicom liječenja tenofovirom s emtricitabinom ili lamivudinom.

Medijan dobi liječenih ispitanika (N = 63) bio je 51 godina (raspon od 31 do 69), 24% su bili crnci, 19% ispitanika imalo je kompenziranu cirozu, 67% nije bilo prethodno liječeno, 33% ispitanika bilo je prethodno neuspješno liječeno pegIFN/RBV-om, 89% ispitanika imalo je infekciju HCV-om genotipa 1a.

Tablica 16. SVR12 za ispitanike s istodobnom infekcijom HIV-om tipa 1 u TURQUOISE-I

Mjera ishoda	Viekirax i dasabuvir s RBV	
	Skupina A 12 tjedana N = 31	Skupina B 24 tjedna N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Ishod za ispitanike koji nisu postigli SVR12		
Virološki neuspjeh tijekom liječenja	0	1
Relaps nakon liječenja	1	2 ^a
Ostalo	1	0

a. Čini se da je ovaj virološki neuspjeh posljedica reinfekcije, a temelji se na analizi početnih vrijednosti i uzorcima virološkog neuspjeha

U ispitivanju TURQUOISE-I 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. Svih 7 ispitanika s infekcijom genotipa 1 b i 51 od 56 ispitanika s infekcijom genotipa 1a postiglo je SVR12. U obje skupine 5 od 6 ispitanika s kompenziranom cirozom postiglo je SVR12.

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

Dizajn: randomizirano, globalno, multicentrično, otvoreno ispitivanje
Liječenje: Viekirax i dasabuvir tijekom 24 tjedna s ribavirinom čiju je dozu odredio ispitivač

Doza ribavirina je prepuštena na odluku ispitivaču te je većina bolesnika primala 600 do 800 mg na dan kao početnu dozu, a većina bolesnika je također primala 600 do 800 mg na dan na kraju liječenja.

Uključeno je 34 ispitanika (29 s infekcijom HCV-om genotipa 1a i 5 s infekcijom HCV-om genotipa 1b) kod kojih nije liječena infekcija HCV-a nakon presađivanja i koji su imali METAVIR stupanj fibroze F2 ili manje. 33 od 34 ispitanika (97,1%) je postiglo SVR12 (96,6% u ispitanika s infekcijom genotipa 1a i 100% s infekcijom genotipa 1b). Jedan ispitanik s infekcijom HCV-om genotipa 1a je doživio relaps nakon liječenja.

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.

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 17. 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 pegIFN + RBV	
	s RBV-om		bez RBV-a		s RBV-om	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
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 18. 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 19 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 19. 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 ^{14}C -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 $\leq 20\%$ 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 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).

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.

Pedijatrijska populacija

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
vitamin E polietilenglikolsukcinat
propilenglikolmonolaurat
sorbitanmonolaurat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica:

poli(vinilni alkohol) (E1203)

polietilenglikol 3350

talk (E553b)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

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.

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 Ltd

M Maidenhead

SL6 4UB

Ujedinjeno Kraljevstvo

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.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

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

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN 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 Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

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

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim 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 dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjeni RMP treba dostaviti:

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

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

• Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se procijenilo ponovno pojavljivanje hepatocelularnog karcinoma povezanog s primjenom lijeka Viekirax, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti rezultate prospektivnog ispitivanja sigurnosti, koristeći podatke koji proizlaze iz kohorte dobro definirane skupine bolesnika, na temelju dogovorenog protokola. Završno izvješće o ispitivanju treba dostaviti:	u drugom tromjesječju 2021.godine

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

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. NAVODENJE 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

EU/1/14/982/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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:

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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

EU/1/14/982/001

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

viekirax

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 Ltd

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

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

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 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, dronedaron	za korekciju nepravilnog srčanog ritma
astemizol, terfenadin	za liječenje simptoma alergije. Ti lijekovi mogu biti dostupni i bez recepta.
atorvastatin, lovastatin, simvastatin	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 bubrezima	za liječenje napadaja gihta
konivaptan	za reguliranje razine natrija u krvi
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, sakvinavir, tipranavir, nevirapin, indinavir, kobicistat	za liječenje HIV infekcije
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.

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.

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, takrolimus	za potiskivanje imunostimulirajućeg 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
furosemid	za izlučivanje prekomjerno nakupljene tekućine u tijelu
hidrokodon	za liječenje boli
levotiroksin	za tegobe sa štitnjačom
rilpivirin, darunavir, atazanavir	za liječenje HIV infekcije
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	za liječenje želučanog vrieda i drugih želučanih tegoba
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 ozbiljne prirodne 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 prirodnih mana djeteta kada se ribavirin primjenjuje kod bolesnika koje zatrudne.
- Postoji i rizik od prirodnih 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 dojeti 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 Vaš liječnik. Provjerite sa svojim 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.
- Nemojte ih žvakati, drobiti ni lomiti jer mogu imati gorak okus.

Koliko dugo uzimati lijek Viekirax

Viekirax ćete uzimati tijekom 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 svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

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)

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- anemija (nizak broj crvenih krvnih stanica)
- **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

Ovaj 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 bacati 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, vitamin E polietilenglikolsukcinat, propilenglikolmonolaurat, sorbitanmonolaurat, koloidni bezvodni silicijev dioksid (E551), natrijev stearilfumarat.
 - Film ovojnica tablete: poli(vinilni alkohol) (E1203), polietilenglikol 3350, talk (E553b), titanijev dioksid (E171) i crveni željezov oksid (E172).

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Drugi izvori informacija**

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