I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Filmtablettánként 12,5 mg ombitaszvirt, 75 mg paritaprevirt és 50 mg ritonavirt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Rózsaszín, hosszúkás, domború, 18,8 mm × 10,0 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán „AV1” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Viekirax más gyógyszerekkel kombinációban krónikus hepatitis C (CHC) kezelésére javallott felnőtteknél (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A hepatitis C-vírus (HCV) genotípus szerinti aktivitását lásd a 4.4 és az 5.1 pontokban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Viekirax-kezelést a krónikus hepatitis C-kezelésében jártas orvosnak kell elindítania és monitoroznia.

Adagolás

A Viekirax ajánlott *per os* dózisa két 12,5 mg / 75 mg / 50 mg-os tabletta naponta egyszer, étkezés közben bevéve.

A Viekirax-ot a HCV-fertőzés kezelésére alkalmazott más gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni (lásd az 1. táblázatot).

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. táblázat: A Viekirax-szal javasolt együtt alkalmazott gyógyszer(ek) és a kezelés időtartama betegcsoportok szerint

Betegcsoport	Kezelés*	Időtartam
1b genotípus cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosissal	Viekirax + daszabuvir	12 hét 8 hetes kezelés megfontolandó korábban nem kezelt, 1b genotípussal fertőzött, minimális vagy közepesen súlyos fibrosisban** szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont, GARNET vizsgálat)
1a genotípus cirrhosis nélkül	Viekirax + daszabuvir + ribavirin*	12 hét
1a genotípus kompenzált cirrhosissal	Viekirax + daszabuvir + ribavirin*	24 hét (lásd 5.1 pont)
4-es genotípus cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosissal	Viekirax + ribavirin	12 hét
*Megjegyzés: Azoknál a betegeknél, akiknek az 1. genotípuson belüli szubgenotípusa nem ismert vagy kevert 1. genotípusú fertőzése van, az 1a kezelési javaslatot kell alkalmazni. ** A májbetegség súlyosságának non-invazív módszerekkel történő értékelésekor a pontosságot növeli a vér biomarkerek vagy a máj rugalmasságának mérése a vérvizsgálattal kombinálva, és ezt a 8 hetes kezelés megállapítása előtt minden közepesen súlyos fibrosisban szenvedő betegnél el kell végezni.		

A daszabuvirra és ribavirinre vonatkozó pontos adagolási útmutatás, beleértve a dózismódosítást, a vonatkozó alkalmazási előírásban található.

Kimaradt adag
Abban az esetben, ha kimarad egy adag Viekirax, az előírt dózist 12 órán belül be lehet venni. Ha már több mint 12 óra eltelt a Viekirax szokásos bevételi időpontja óta, akkor a kimaradt dózist NEM szabad bevenni, és a betegnek a következő adagot a szokásos adagolási rend szerint kell bevennie. A betegeket utasítani kell arra, hogy ne vegyenek be dupla adagot.

Különleges betegcsoportok

HIV-1 társfertőzés
Az 1. táblázat adagolási javaslatait kell követni. A HIV-ellenes antivirális gyógyszerekre vonatkozó adagolási javaslatokat olvassa el a 4.4 és a 4.5 pontban. További információkért lásd a 4.8 és az 5.1 pontot.

Májtranszplantált betegek
24 hetes, ribavirinnel kombinált Viekirax- és daszabuvir-kezelés ajánlott az 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő májtranszplantált betegeknél. 4-es genotípusú fertőzésben ribavirinnel kombinált Viekirax-kezelés ajánlott. A kezelés elkezdésekor indokolt lehet alacsonyabb ribavirin-adag alkalmazása. A májátültetésen átesett betegek körében végzett vizsgálatban személyre szabott ribavirin adagolást alkalmaztak, és a betegek többsége napi 600-800 mg-ot kapott (lásd 5.1 pont). A kalcineurin-gátlókra vonatkozó adagolási javaslatokat lásd a 4.5 pontban.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Idősek
A Viekirax dózismódosítása nem indokolt idős betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás
Nincs szükség a Viekirax dózismódosítására az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban, vagy dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). Azon betegek esetében, akik kezeléséhez ribavirin szükséges, olvassa el a vesekárosodásban szenvedő betegeknél való alkalmazásra vonatkozó információkat a ribavirin alkalmazási előírásában.

Májkárosodás
Nincs szükség a Viekirax dózismódosítására enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A stádium). A Viekirax kezelés közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B vagy C stádium) ellenjavallt (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A Viekirax biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A filmtabletta *per os* alkalmazandó. A betegeket utasítani kell, hogy a tablettákat egészben nyeljék le (azaz ne rágják el, ne törjék össze és ne oldják fel). A felszívódás maximalizálása érdekében a Viekirax tablettákat étkezés közben kell bevenni, tekintet nélkül a táplálék zsír- és kalóriatartalmára (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegek (lásd 5.2 pont).

Etinilösztradiol-tartalmú gyógyszerek használata, például azok, amelyeket a legtöbb kombinált orális fogamzásgátló vagy fogamzásgátló hüvelygyűrű tartalmaz (lásd 4.4 és 4.5 pont).

A Viekirax-szal tilos olyan gyógyszereket együtt alkalmazni, amelyeknek a clearance-e nagymértékben függ a CYP3A enzimektől, és amelyek emelkedett plazmaszintjei súlyos eseményekkel függnek össze (lásd 4.5 pont). Példák az alábbiakban kerülnek bemutatásra.

CYP3A4-szubsztrátok:

- alfuzozin-hidroklorid
- amiodaron, dizopiramid, dronedaron, kinidin, ranolazin
- asztemizol, terfenadin
- ciszaprid
- kolhicin vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergometrin
- fuzidinsav
- lomitapid
- lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin
- lurazidon
- szájon át alkalmazott midazolám, triazolám
- pimozid
- kvetiapin

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- szalmeterol
- szildenafil (ha pulmonalis arteriás hypertonia kezelésére alkalmazzák)
- tikagrelor

A daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax erős vagy közepesen erős enziminduktorokkal történő együttes alkalmazása várhatóan csökkenti az ombitaszvir, paritaprevir és ritonavir plazmakoncentrációját és terápiás hatását, ezért nem alkalmazhatók együtt (lásd 4.5 pont). Példák az ellenjavallt erős vagy közepesen erős enziminduktorokra az alábbiakban kerülnek bemutatásra.

Enziminduktorok:
- karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- apalutamid, enzalutamid
- mitotán
- rifampicin
- Közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)

A daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax erős CYP3A4 gátlókkal történő együtt alkalmazása várhatóan növeli a paritaprevir plazmakoncentrációit, ezért nem alkalmazhatók együtt (lásd 4.5 pont). Példák az ellenjavallt erős CYP3A4 gátlókra az alábbiakban kerülnek bemutatásra.

CYP3A4 gátlók:

- kobicisztát
- indinavir, lopinavir/ritonavir, szakvinavir, tipranavir
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol
- klaritromicin, telitromicin
- konivaptán

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

A Viekirax monoterápiában nem alkalmazható, ezért más gyógyszerekkel kombinációban kell alkalmazni a hepatitis C-fertőzés kezelésére (lásd 4.2 és 5.1 pont).

A dekompenzált májműködés és májelégtelenség kockázata cirrhosisban szenvedő betegeknél

A forgalomba hozatalt követően dekompenzált májműködést és májelégtelenséget, beleértve a májtranszplantációt vagy fatális kimenetelt is jelentettek olyan betegeknél, akiket Viekirax-szal kezeltek daszabuvirral kombinációban vagy anélkül, illetve ribavirinnel együtt vagy anélkül. A legtöbb beteg, akinél ezek az események súlyos kimenetelűek voltak, már a terápia megkezdése előtt igazoltan előrehaladott vagy dekompenzált májcirrhosisban szenvedett. Bár az okozati összefüggést nehéz megállapítani a fennálló súlyos májbetegség miatt, a lehetséges kockázat nem kizárható.

A Viekirax-ot nem szabad közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazni (Child-Pugh B vagy C stádium) (lásd 4.2, 4.3, 4.8 és 5.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akik májcirrhosisban szenvednek:
- monitorozni kell a dekompenzált májműködés okozta klinikai jeleket és tüneteket (pl. ascites, hepaticus enkefalopátia, varix vérzés).
- A kezelés előtt, a kezelés megkezdésének első 4 hetében, a továbbiakban pedig ahogy az klinikailag indikált, el kell végezni a májfunkciós laboratóriumi vizsgálatokat (beleértve a direkt bilirubinszintet is).

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- Azoknál a betegeknél, akiknél igazolódik a dekompenzált májműködés, fel kell függeszteni a kezelést.

Az ALAT- (SGPT) szint emelkedése

A ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott Viekirax-szal és daszabuvirral végzett klinikai vizsgálatok során a betegek körülbelül 1%-ánál (3039-ből 35 főnél) a normálérték felső határának az ötszörösét meghaladó tranziens ALAT-szint elmelkedés fordult elő. Az ALAT-szint emelkedés nem járt tünetekkel, sem a bilirubinszint emelkedésével, általában a kezelés első 4 hete alatt fordult elő, és folytatólagos Viekirax és a ribavirinnel vagy anélkül alkalmazott daszabuvir kezelés során a megjelenéstől számított körülbelül 2 héten belül lecsökkentek.

Ezek az ALAT-szint emelkedések lényegesen gyakoribbak voltak a betegek azon alcsoportjában, akik etinilösztradiol-tartalmú gyógyszereket, például kombinált orális fogamzásgátlókat vagy fogamzásgátló hüvelygyűrűt használtak (25-ből 6 fő) (lásd 4.3 pont). Ezzel szemben más típusú ösztrogénekkel – melyeket általában hormonpótló terápiában alkalmaznak (pl. orális és lokális alkalmazású ösztradiol és konjugált ösztrogének) kezelt betegeknél az ALAT-érték emelkedése hasonló volt az ösztrogéntartalmú készítményeket nem alkalmazó betegek körében megfigyelt adatokhoz (körülbelül minden csoportban 1%).

Azoknak a betegeknek, akik etinilösztradiol-tartalmú gyógyszereket szednek (pl. a kombinált orális fogamzásgátlók többsége vagy a fogamzásgátló hüvelygyűrűk), a fogamzásgátlás más módjára kell váltaniuk (pl. csak progesztint tartalmazó fogamzásgátlás vagy nem hormonális módszerek) mielőtt a Viekirax-kezelést daszabuvirral vagy anélkül megkezdik (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Annak ellenére, hogy a Viekirax és daszabuvir kezeléshez kapcsolódó ALAT-szint emelkedések tünetmentesek voltak, a betegeket utasítani kell arra, hogy figyeljék a májgyulladás korai figyelmeztető jeleit, mint a fáradtság, gyengeség, étvágytalanság, hányinger és hányás vagy későbbi jeleit, mint a sárgaság és az agyagszínű széklet, és hogy a tünetek előfordulásakor haladéktalanul forduljanak orvoshoz. A májenzimek rutinszerű ellenőrzése nem szükséges azoknál a betegeknél, akik nem szenvednek májcirrhosisban (a cirrhotikus betegekkel kapcsolatos információkat lásd feljebb). A kezelés korai megszakítása gyógyszerrezisztenciához vezethet, azonban a jövőbeni terápiára gyakorolt hatásai nem ismertek.

Terhesség és egyidejű alkalmazás ribavirinnel

Lásd még a 4.6 pontot.

Rendkívüli óvatosság szükséges annak érdekében, hogy a női betegek, illetve a férfi betegek női partnerei elkerüljék a terhességet, ha a Viekirax-ot ribavirinnel kombinációban alkalmazzák. További információért lásd a 4.6 pontot és a ribavirin alkalmazási előírását.

Alkalmazás takrolimusszal, szirolimusszal és everolimusszal

A Viekirax és daszabuvir kombináció szisztémás takrolimusszal, szirolimusszal vagy everolimusszal történő egyidejű alkalmazása a ritonavir okozta CYP3A gátlás miatt növeli az immunszuppresszáns koncentrációját (lásd 4.5 pont). Súlyos és/vagy életveszélyes eseményeket figyeltek meg a Viekirax és daszabuvir kombináció szisztémás takrolimusszal való egyidejű alkalmazása során, és hasonló kockázat várható a szirolimusz és everolimusz alkalmazása esetén is.

A takrolimusz vagy szirolimusz Viekirax és daszabuvir kombinációval történő egyidejű alkalmazását kerülni kell, kivéve, ha az alkalmazással járó előny meghaladja a kockázatot. Elővigyázatosság szükséges a takrolimusz és szirolimusz Viekirax és daszabuvir kombinációval való együttadása esetén.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Az ajánlott adagolás és a monitorozási stratégiák a 4.5 pontban találhatóak. A dózismódosításhoz szükséges megfelelő hatáserősségek hiánya miatt az everolimusz nem alkalmazható.

A takorlimusz vagy szirolimusz teljesvér-koncentrációját a Viekirax és daszabuvir kombinációval való együttadás megkezdésekor és a kezelésalatt monitorozni kell, és a dózis és/vagy adagolás gyakorisága szükség szerint módosítandó. A betegeket rendszeresen kell monitorozni a vesefunkció változása vagy takrolimusszal, illetve szirolimusszal összefüggésbe hozható mellékhatások miatt. A adagolásra és monitorozásra vonatkozó további előírásokat lásd a takrolimusz vagy szirolimusz Alkalmazási előírásában.

Genotípus-specifikus aktivitás

A különböző HCV genotípusok esetén javasolt adagolási rendeket lásd a 4.2 pontban. A genotípus-specifikus virológiai és klinikai aktivitással kapcsolatban lásd az 5.1 pontot.

A Viekirax biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg a HCV 2-es, 3-as, 5-ös és 6-os genotípusában szenvedő betegeknél, ezért a Viekirax nem alkalmazható az ilyen genotípusú fertőzésben szenvedő betegek kezelésére.

Egyéb, közvetlen hatású, HCV elleni antivirális szerekkel történő egyidejű alkalmazás

A Viekirax biztonságosságát és hatásosságát daszabuvir és/vagy ribavirin kombinációban igazolták. A Viekirax együttes alkalmazását egyéb antivirális szerekkel nem vizsgálták, ezért nem javasolható.

Ismételt kezelés

A Viekirax hatásosságát nem állapították meg olyan betegeknél, akik korábban kaptak Viekirax-ot vagy a Viekirax-szal azonos gyógyszercsoportokba (NS3/4A inhibitorok vagy NS5A inhibitorok) tartozó gyógyszereket. A keresztrezisztenciával kapcsolatban lásd még az 5.1 pontot.

Alkalmazás CYP3A révén metabolizálódó glükokortikoidok (pl. flutikazon) mellett

Körültekintően kell eljárni, ha a Viekirax-ot flutikazonnal vagy más olyan glükokortikoiddal együtt alkalmazzák, amely a CYP3A4 révén metabolizálódik. A CYP3A révén metabolizálódó inhalációs glükokortikoidokkal történő egyidejű alkalmazás fokozhatja a kortikoszteroidok szisztémás kitettségét, és a ritonavir tartalmú kezelési rend mellett Cushing-szindróma és következményes adrenerg szupresszió eseteit jelentették. A Viekirax és glükokortikoidok egyidejű alkalmazását, különösen hosszú távon csak akkor kezdjék el, ha a kezelés potenciális előnye felülmúlja a szisztémás kortikoszteroidok hatásának kockázatát (lásd 4.5 pont).

Alkalmazás kolhicinnel

A daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax kolhicinnel való kölcsönhatását nem értékelték. A kolhicin dózisának csökkentése vagy a kolhicin kezelés megszakítása javasolt normál vese- vagy májműködésű betegek esetében, ha daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax kezelés szükséges (lásd 4.5 pont). Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében a kolhicin és a daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax nem alkalmazható együtt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Alkalmazás sztatinokkal

A szimvasztatin, a lovasztatin és az atorvasztatin ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Rozuvasztatin
A daszabuvirral adott Viekirax várhatóan több mint 3-szorosára növeli a rozuvasztatin-expozíciót. Ha a kezelési időszak alatt rozuvasztatin alkalmazása szükséges, a rozuvasztatin maximális dózisa 5 mg

Agyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

lehet (lásd 4.5 pont, 2. táblázat). A daszabuvir nélkül adott Viekirax-szal való együttes alkalmazás esetében a rozuvasztatin emelkedése kevésbé kifejezett. Ebben a kombinációban a rozuvasztatin maximális napi adagja 10 mg lehet (lásd 4.5 pont, 2. táblázat).

Pitavasztatin és fluvasztatin
A pitavasztatin és fluvasztatin, valamint a Viekirax közötti kölcsönhatást nem vizsgálták. Elméletileg a daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax várhatóan megnöveli a pitavasztatin és fluvasztatin expozícióját. A pitavasztatin/fluvasztatin átmeneti felfüggesztése javasolt a Viekirax kezelés idejére. Ha sztatin terápia szükséges a kezelési időszakban, akkor a beteg átállítható csökkentett dózisú pravasztatinra/rozuvasztatinra (lásd 4.5 pont, 2. táblázat).

HIV-társfertőzésben szenvedő betegek kezelése

A Viekirax fix kombináció részét képező alacsony dózisú ritonavir kiválthat PI rezisztenciát olyan HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknél, akik jelenleg nem részesülnek antiretrovirális kezelésben. A szuppresszív antiretrovirális kezelésen nem részesülő, HIV-társfertőzésben szenvedő betegeknek a Viekirax nem adható.

A gyógyszerkölcsönhatásokat körültekintően figyelembe kell venni a HIV-társfertőzés kezelésénél (a részleteket lásd 4.5 pont, 2. táblázat).

Az atazanavir alkalmazható a Viekirax-szal és daszabuvirral kombinációban, ha ugyanabban az időben kerülnek bevételre. Megjegyzendő, hogy az atazanavirt ritonavir nélkül kell szedni, mert a Viekirax már tartalmaz 100 mg ritonavirt. A kombináció esetén fokozott a hyperbilirubinaemia kockázata (beleértve a szem besárgulását), különösen, amikor a ribavirin is a hepatitis C elleni kezelés része.

A darunavir alkalmazható napi egyszeri 800 mg-os adagolásban, a Viekirax-szal egyszerre bevéve, feltéve, hogy nem áll fenn túlzott PI rezisztencia (csökkent darunavir-expozíció). Megjegyzendő, hogy a darunavirt ritonavir nélkül kell szedni, mert a napi egyszeri 100 mg ritonavir már része a Viekirax-nak.

Az atazanaviron és darunaviron kívül más HIV-proteáz-inhibitorok (pl. indinavir, szakvinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A raltegravir expozíció jelentősen (2-szeresére) nőtt. A kombináció nem okozott semmilyen meghatározott biztonságossági problémát egy korlátozott betegcsoportban, akiket 12–24 héten át kezeltek.

A rilpivirin-expozíció jelentősen (3-szorosára) nő, amikor a rilpivirint Viekirax-szal és daszabuvirral együtt alkalmazzák, és ennek következtében fennáll a QT-megnyúlás kockázata. Ha HIV-proteáz gátlót (atazanavir, darunavir) adnak a kezeléshez, akkor a rilpivirin-expozíció még tovább nőhet, ezért ez nem javasolt. A rilpivirin óvatosan alkalmazható, rendszeres EKG vizsgálatok mellett.

A rilpivirinen kívül egyéb NNRTI-k (efavirenz, etravirin és nevirapin) alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Hepatitis B-vírus reaktivációja

Hepatitis B-vírus (HBV) reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális gyógyszerekkel való kezelés alatt vagy után. A kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV-szűrővizsgálatot kell végezni. HBV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknél fennáll a HBV-reaktiválódás kockázata, ezért őket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Depresszió vagy pszichiátriai betegség

Depressziós eseteket és ritkábban öngyilkossági gondolatot és öngyilkossági kísérletet jelentettek a Viekirax daszabuvirral vagy anélkül történő alkalmazása során, az esetek többségében ribavirinnel kombinációban. Habár egyes esetekben a beteg kórtörténetében már szerepelt depresszió, pszichiátriai betegség és/vagy szerhasználat, nem lehet kizárni az ok-okozati összefüggést a Viekirax alkalmazásával daszabuvirral vagy anélkül. Körültekintéssel kell eljárni azoknál a betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel. A betegeket és gondozóikat figyelmeztetni kell, hogy értesítsék a kezelőorvost a viselkedésben vagy hangulatban bekövetkező bármilyen változás, illetve bármilyen öngyilkossági gondolat esetén.

Alkalmazás cukorbetegeknél

A cukorbetegek javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglycaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális gyógyszerrel történő terápiát elkezdő cukorbetegek glükózszintjét szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban –, és szükség esetén a cukorbetegségre szedett gyógyszereit módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A Viekirax daszabuvirral vagy anélkül is alkalmazható. Az egyidejű alkalmazás során kölcsönösen hatást fejtenek ki egymásra (lásd 5.2 pont). Ezért az összetevők kölcsönhatás profilját kombinációként kell figyelembe venni.

Farmakodinámiás interakciók

Az enziminduktorok egyidejű alkalmazása a mellékhatások és az ALAT-szint emelkedésének megnövekedett kockázatához vezethet (lásd 2. táblázat). Etinilösztradiol egyidejű alkalmazása az ALAT-szint emelkedésének megnövekedett kockázatához vezethet (lásd 4.3 és 4.4 pont). Az ellenjavallt enziminduktorokat lásd a 4.3 pontban.

Farmakokinetikai interakciók

A Viekirax más gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt lehetséges hatása
In vivo gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatokban értékelték a ritonavirt is tartalmazó kombinált kezelés nettó hatását.

A következő szakasz bemutatja a daszabuvirral együtt vagy anélkül alkalmazott Viekirax által befolyásolt transzportereket és metabolizáló enzimeket. A más gyógyszerekkel fennálló lehetséges kölcsönhatásokkal és az adagolási javaslatokkal kapcsolatos teljes útmutatót lásd a 2. táblázatban.

A CYP3A4 által metabolizálódó gyógyszerek
A ritonavir egy erős CYP3A inhibitor. A daszabuvirral együtt vagy anélkül alkalmazott Viekirax elsősorban a CYP3A által metabolizált gyógyszerekkel történő együttes adása ezen gyógyszerek plazmakoncentrációinak megemelkedéséhez vezethet. Ellenjavallt az olyan gyógyszerek alkalmazása, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A enzimektől, és amelyek esetében a megnövekedett plazmaszintek súlyos mellékhatásokat okoznak (lásd 4.3 pont és 2. táblázat).

A gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatok során értékelt CYP3A szubsztrátok közül többek között a következők esetében lehet szükség dózismódosításra és/vagy klinikai monitorozásra (lásd 2. táblázat): ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz, amlodipin, rilpivirin és alprazolám. Egyéb, esetlegesen dózismódosítást és/vagy klinikai ellenőrzést igénylő CYP3A4 szubsztrátok például a kalciumcsatorna blokkolók (pl. nifedipin) és trazodon. Bár a buprenorfint és a zolpidemet szintén a CYP3A

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

metabolizálja, a gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatok azt jelezték, hogy nincs szükség dózismódosításra, amikor ezeket a gyógyszereket és a daszabuvirral együtt vagy anélkül adott Viekirax-ot együttesen alkalmazzák (lásd 2. táblázat).

Az OATP család és az OCT1 által szállított gyógyszerek
A paritaprevir az OATP1B1 és az OATP1B3 hepaticus uptake transzporterek inhibitora, a paritaprevir és a ritonavir pedig az OATP2B1 inhibitorai. A ritonavir az OCT1 inhibitora *in vitro*, de ennek klinikai jelentősége nem ismert. A daszabuvirral együtt vagy anélkül adott Viekirax együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek az OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 vagy az OCT1 szubsztrátjai megemelheti ezen transzporter-szubsztrátok plazmakoncentrációját, amely dózismódosítást/klinikai monitorozást tehet szükségessé. Ilyen gyógyszerek pl. egyes sztatinok (lásd 2. táblázat), a fexofenadin, a repaglinid és az angiotenzin II receptor antagonisták (pl. valzartán).

A gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatok során értékelt OATP1B1/3 szubsztrátok közé tartozik a pravasztatin és a roszuvasztatin (lásd 2. táblázat).

A BCRP által szállított gyógyszerek
A paritaprevir, ritonavir és daszabuvir a BCRP *in vivo* inhibitorai. A daszabuvirral együtt vagy anélkül adott Viekirax együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek a BCRP szubsztrátjai, megemelheti ezen transzporter-szubsztrátok plazmakoncentrációját, amely dózismódosítást/klinikai monitorozást tehet szükségessé. Ilyen gyógyszerek pl. a szulfaszalazin, az imatinib és egyes sztatinok (lásd 2. táblázat).

A gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatok során értékelt BCRP szubsztrátok közé tartozik a roszuvasztatin (lásd 2. táblázat).

A bélben a P-gp transzporter által szállított gyógyszerek
Bár a paritaprevir, ritonavir és a daszabuvir a P-gp *in vitro* inhibitorai, jelentős változás nem volt megfigyelhető a P-gp szubsztrát digoxin expozíciójában a Viekirax-szal és daszabuvirral történő alkalmazás során. Ha azonban a Viekirax-ot daszabuvir nélkül alkalmazzák digoxinnal együtt, ez a plazmakoncentrációk emelkedését eredményezheti (lásd 2. táblázat). A Viekirax megnövelheti az olyan gyógyszerek plazma expozícióját, amelyek érzékenyek a megváltozott P-gp aktivitásra (pl. dabigatrán-etexilát).

Glukuronidáció (UGT1A1) útján metabilizálódó gyógyszerek
A paritaprevir, ombitaszvir és a daszabuvir az UGT1A1 inhibitorai. A daszabuvirral együtt vagy anélkül alkalmazott Viekirax egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyek elsődlegesen az UGT1A1-n keresztül metabolizálódnak, az ilyen gyógyszerek plazmakoncentrációinak emelkedését okozzák; a szűk terápiás indexszel rendelkező gyógyszerek (pl. levotiroxin) esetében rutinszerű klinikai monitorozás javasolt. A gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatokban értékelt raltegravirral és buprenorfinnal kapcsolatos tanácsokat lásd a 2. táblázatban.

A CYP2C19 útján metabolizálódó gyógyszerek
A daszabuvirral együtt vagy anélkül alkalmazott Viekirax együttes adása csökkentheti az olyan gyógyszerek expozícióját, amelyek a CYP2C19-en keresztül metabolizálódnak (pl. lanzoprazol, ezomeprazol, s-mefenitoin), mely esetben dózismódosításra/klinikai monitorozásra lehet szükség. A gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatokban értékelt CYP2C19 szubsztrátok többek között az omeprazol és az eszcitalopram (lásd 2. táblázat).

A CYP2C9 útján metabolizálódó gyógyszerek
A daszabuvirral együtt vagy anélkül adott Viekirax nem volt hatással a CYP2C9 szubsztrát warfarin expozíciójára. Egyéb CYP2C9 szubsztrátok (NSAID-ok [pl. ibuprofén], antidiabetikumok [pl. glimepirid, glipizid]) esetén várhatóan nincs szükség dózismódosításra.

A CYP2D6 és CYP1A2 útján metabolizálódó gyógyszerek

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A daszabuvirral együtt vagy anélkül adott Viekirax nem volt hatással a CYP2D6/ CYP1A2 szubsztrát duloxetin expozícióra. A CYP1A2 szubsztrát ciklobenzaprin expozíciója csökkent. Klinikai monitorozásra és dózismódosításra lehet szükség egyéb CYP1A2 szubsztrátok (pl. ciprofloxacin, ciklobenzaprin, teofillin és koffein) esetén. CYP2D6 szubsztrátok (pl. dezipramin, metoprolol és dextrometorfán) esetén várhatóan nincs szükség dózismódosításra.

Transzporter fehérjék útján a vesén keresztül ürülő gyógyszerek
Az ombitaszvir, a paritaprevir és a ritonavir *in vivo* nem gátolja a szerves anion transzportert (OAT1), amit a tenofovirral (OAT1 szubsztrát) való kölcsönhatás hiánya jelez. *In vitro* vizsgálatok szerint az ombitaszvir, a paritaprevir és a ritonavir klinikailag releváns koncentrációban nem gátolják a szerves kation transzportereket (OCT2), a szerves anion transzportereket (OAT3), illetve a multidrug és toxin extrúziós transzporter fehérjéket (MATE1 és MATE2K).

Így a daszabuvirral együtt vagy anélkül adott Viekirax várhatóan nincs hatással azokra a gyógyszerekre, amelyek elsődlegesen a veséken keresztül választódnak ki ezeken a transzportereken keresztül (lásd 5.2 pont).

Más gyógyszerek potenciális hatása az ombitaszvir, a paritaprevir és a daszabuvir farmakokinetikájára

A CYP3A4 enzimet gátló gyógyszerek
A daszabuvirral együtt vagy anélkül adott Viekirax erős CYP3A inhibitorokkal együttadva megemelheti a paritaprevir koncentrációit (lásd 4.3 pont és 2. táblázat).

Enziminduktorok
A daszabuvirral együtt adott Viekirax és a közepesen erős vagy erős enziminduktorok várhatóan csökkentik az ombitaszvir, paritaprevir, ritonavir és daszabuvir plazmakoncentrációit és csökkenthetik terápiás hatásukat. Az ellenjavallt enziminduktorok példái a 4.3 pontban és a 2. táblázatban kerülnek felsorolásra.

A CYP3A4 enzimet és a transzporter fehérjéket gátló gyógyszerek
A paritaprevir a CYP3A4 által mediált metabolizmus és az epével történő kiválasztódás útján ürül ki a szervezetből (az OATP1B1, a P-gp és a BCRP májtranszporterek szubsztrátja). Óvatosan kell eljárni, ha a Viekirax-ot olyan gyógyszerekkel alkalmazzák együtt, amik egyszerre közepesen erős inhibitorai a CYP3A4 enzimnek, valamint gátlói több transzporternek (P-gp, BCRP és/vagy OATP1B1/OATP1B3). Ezek a gyógyszerek a paritaprevir expozíciójának klinikailag releváns emelkedését okozhatják (pl. atazanavirral alkalmazott ritonavir, eritromicin, diltiázem vagy verapamil).

A transzporter fehérjéket gátló gyógyszerek
A P-gp, BCRP, OATP1B1 és/vagy OATP1B3 erős inhibitorai megnövelhetik a paritaprevir expozícióját. Ezeknek a transzportereknek a gátlása várhatóan nem okoz klinikailag releváns növekedést az ombitaszvir és a daszabuvir expozíciójában.

K-vitamin antagonistákkal kezelt betegek

Mivel a daszabuvirral vagy önmagában adott Viekirax kezelés során a májfunkció változhat, az INR (International Normalized Ratio) érték szoros monitorozása javasolt.

Gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatok

A daszabuvirral együtt vagy anélkül alkalmazott Viekirax és számos más gyógyszer együttadására vonatkozó javaslatok a 2. táblázatban találhatók.

Ha egy beteg már szedi azt a gyógyszert/azokat a gyógyszereket, illetve ha épp elkezdene szedni egy gyógyszert, amellyel/amelyekkel gyógyszerkölcsönhatás kialakulása várható miközben daszabuvirral

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

kombinációban vagy anélkül szedi a Viekirax-ot, az egyidejűleg szedett gyógyszer(ek) dózismódosítása és megfelelő klinikai monitorozás mérlegelendő (2. táblázat).

Ha az egyidejűleg szedett gyógyszerek dózismódosítására a Viekirax vagy a daszabuvirral kombináltan alkalmazott Viekirax kezelés miatt sor került, akkor a dózisokat újból be kell állítani a Viekirax vagy a daszabuvirral kombinációban alkalmazott Viekirax kezelés befejezése után.

A 2. táblázat bemutatja a legkisebb négyzetek átlaga arányának (90%-os konfidencia intervallum melletti) hatását a daszabuvirral kombináltan vagy anélkül alkalmazott Viekirax koncentrációjára és az egyidejűleg szedett gyógyszerekre.

Amennyiben a táblázatban nincs külön jelölve, a kölcsönhatások nagyságrendje a 2. táblázatban szereplő gyógyszerekkel történt együttes alkalmazás során hasonló (≤25% különbség van a legkisebb négyzetek átlagának arányában) a daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax kezelés esetén. A gyógyszerkölcsönhatásokat csak a daszabuvirral együtt alkalmazott Viekirax kezelés esetén értékelték (daszabuvir nélkül alkalmazott Viekirax kezelés esetén nem), karbamazepin, furoszemid, zolpidem, darunavir BID, darunavir (esti alkalmazás), atazanavir (esti alkalmazás), ribavirin, abakavir/lamivudin, dolutegravir, metformin, szulfametoxazol/trimetoprim, ciklobenzaprin, karizoprodol, hidrokodon/paracetamol vagy diazepám együttes adása mellett. Így ezeknél a gyógyszereknél a Viekirax és daszabuvir kombinált kezelés eredményei és dózisjavaslatai extrapolálhatók a daszabuvir nélküli Viekirax kezelésre.

A nyíl iránya mutatja az expozíció irányának változását (C_{max}- és AUC-érték) a paritaprevir, ombitaszvir, daszabuvir és az egyidejűleg szedett gyógyszer tekintetében (↑*=20%-nál nagyobb növekedés,* ↓ *= 20%-nál nagyobb csökkenés,* ↔ *= nincs változás vagy a változás kevesebb, mint 20%*). A lista nem kizárólagos.

2. táblázat: A daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax, illetve egyéb gyógyszerek közötti kölcsönhatás

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	**EGYÜTT ADVA**	**HATÁS**	**C_{max}**	**AUC**	**C_{min}**	**Klinikai megjegyzések**
ALFA-1 ADRENORECEPTOR ANTAGONISTA						

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
alfuzozin Mechaniz-mus: CYP3A-gátlás a ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ alfuzozin				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
AMINOSZALICILÁT						
szulfaszala-zin Mechaniz-mus: BCRP gátlása a paritaprevir, ritonavir és daszabuvir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ szulfaszalazin				A daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax és a szulfaszalazin együttadásakor óvatosság szükséges.
ANGIOTENZIN-RECEPTOR BLOKKOLÓK						
valzartán lozartán kandezartán Mechaniz-mus: a CYP3A4 és/vagy az OATP1B gátlása a paritaprevir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ valzartán ↑ lozartán ↑ kandezartán				Klinikai monitorozás és az angiotenzin receptor blokkolók dóziscsökkentése javasolt, ha a daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax-szal együtt adják.
ANTIANGINÁS / ANTIARRITMIÁS SZEREK						
amiodaron dizopiramid dronedaron kinidin ranolazin Mechaniz-mus: CYP3A4-gátlás a ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ amiodaron ↑ dizopiramid ↑ dronedaron ↑ kinidin ↑ ranolazin				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
digoxin 0,5 mg egyszeri dózis Mechaniz-mus: P-gp gátlása a paritaprevir, a	Viekirax + daszabuvir	↔ digoxin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Bár digoxin esetén nincs szükség dózismódosításra, de javasolt a szérum digoxinszintek megfelelő monitorozása.
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
ritonavir és a daszabuvir révén	Viekirax daszabuvir nélkül	↑ digoxin	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	A digoxin dózisának 30–50%-os csökkentése szükséges. A szérum digoxin szintek megfelelő monitorozása javasolt.
		↔ ombitaszvir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↔ paritaprevir				
ANTIBIOTIKUMOK (SZISZTÉMÁSAN BEADVA)						
klaritromicin telitromicin Mechaniz-mus: CYP3A4/ P-gp gátlása a klaritromicin és ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ klaritromicin ↑ telitromicin ↑ paritaprevir ↑ daszabuvir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
eritromicin Mechaniz-mus: CYP3A4/ P-gp gátlása az eritromicin, paritaprevir, ritonavir és daszabuvir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ eritromicin ↑ paritaprevir ↑ daszabuvir				A daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax eritromicinnel együttes adása az eritromicin és paritaprevir koncentrációjának emelkedéséhez vezethez. Óvatosság szükséges.
fuzidinsav Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása a ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ fuzidinsav				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
szulfamet-oxazol, trimetoprim 800 mg/ 160 mg naponta kétszer	Viekirax + daszabuvir	↑ szulfamet-oxazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Nincs szükség dózismódosításra a daszabuvirral, illetve anélkül adott Viekirax esetében.
		↑ trimetoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↔ ombitaszvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
Mechaniz-mus: daszabuvir expozíció fokozódása valószínűleg a trimetoprim CYP2C8 gátlása révén		↑ daszabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgálták. A Viekirax + daszabuvir kombinációnál megfigyelt hatás várható.				
DAGANATELLENES SZEREK/KINÁZINHIBITOROK						
enkorafenib Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása a ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ enkorafenib				Az együttadás a nemkívánatos események kockázatának növekedését okozhatja. Az erős CYP3A-gátlószerekkel való együttadás részleteiről lásd az enkorafenib alkalmazási előírását.
apalutamid enzalutamid mitotán Mechaniz-mus: CYP3A4 indukció az apalutamid, enzalutamid vagy mitotán által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir ↓ daszabuvir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
fosztamatinib Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása a ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ fosztamatinib				Az együttadás a nemkívánatos események kockázatának növekedését okozhatja. Az erős CYP3A-gátlószerekkel való együttadás részleteiről lásd a fosztamatinib alkalmazási előírását.
ibrutinib Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása a ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ ibrutinib				Az együttadás a nemkívánatos események kockázatának növekedését okozhatja. Az erős CYP3A-gátlószerekkel való együttadás részleteiről lásd az ibrutinib alkalmazási előírását.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
imatinib Mechaniz-mus: BCRP gátlása a paritaprevir, ritonavir és daszabuvir révén.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ imatinib				Klinikai monitorozás és az imatinib adagjának csökkentése ajánlott.
ANTIKOAGULÁNSOK						
warfarin 5 mg egyszeri dózis és egyéb K-vitamin antagonisták	Viekirax + daszabuvir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Nem várható a warfarin farmakokinetikájának változása, de javasolt az INR (international normalised ratio) szoros monitorozása minden K-vitamin antagonista esetében. Erre a Viekirax ± daszabuvir kezelés során előforduló májfunkció változások miatt van szükség.
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	↔ R-warfarin	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↔ S-warfarin				
		↔ paritaprevir				
		↔ ombitaszvir				
dabigatrán- et exilát Mechaniz-mus: a bélben található P-gp gátlása paritaprevir és ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ dabigatrán-etexilát				A Viekirax daszabuvirral vagy anélkül alkalmazva emelheti a dabigatrán-etexilát plazmakoncentrációját. Óvatosan alkalmazza.
ANTIKONVULZÍV SZEREK						
karbamaze-pin 200 mg naponta egyszer, majd ezt követően 200 mg	Viekirax + daszabuvir	↔ karba-mazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↓ karbamaze-pin 10, 11-epoxid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ ombitaszvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	

A gyógyszerkészítmény forgalomba nozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
naponta kétszer Mechaniz-mus: CYP3A4 indukció karbamaze-pin révén.		↓ daszabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	NA	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgált: hasonló hatás várható, mint a Viekirax + daszabuvir esetén megfigyelt.				
fenobarbitál Mechaniz-mus: CYP3A4 indukció fenobarbitál révén.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir ↓ daszabuvir				Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
fenitoin Mechaniz-mus: CYP3A4 indukció fenitoin révén.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir ↓ daszabuvir				Egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
s-mefenitoin Mechaniz-mus: CYP2C19 indukció ritonavir révén.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ s-mefenitoin				Klinikai monitorozás és esetleg az s-mefenitoin dózismódosítása szükséges.
ANTIDEPRESSZÁNSOK						
eszcitalo-pram 10 mg egyszeri dózis	Viekirax + daszabuvir	↔ eszcitalo-pram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Nincs szükség dózismódosításra az eszcitaloprám esetében.
		↑ S-dezmetil-citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	↓ esz-citaloprám	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↔ S-dezmetil-citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	NA	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
		↔ ombitaszvir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↔ paritaprevir				
duloxetin 60 mg egyszeri dózis	Viekirax + daszabuvir	↓ Duloxetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Nincs szükség dózismódosításra a duloxetin esetén. Nincs szükség dózismódosításra a daszabuvirral, illetve anélkül adott Viekirax esetében.
		↔ ombitaszvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
		↔ daszabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	↔ Duloxetin	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↔ ombitaszvir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)	
trazodon Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ trazodon				A trazodont óvatosan kell adni és alacsonyabb trazodon dózisok megfontolandóak.
ANTIDIURETIKUS HORMON						
konivaptán Mechaniz-mus: CYP3A4/ P-gp gátlás konivaptán és paritaprevir/ritonavir/ ombitaszvir révén	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ konivaptán ↑ paritaprevir ↑ daszabuvir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
GOMBAÖLŐK						
ketokonazol 400 mg	Viekirax + daszabuvir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↔ ombitaszvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
naponta egyszer Mechaniz-mus: CYP3A4/ P-gp gátlás ketokonazol és paritaprevir/ ombitaszvir révén.		↑ daszabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
	Viekirax daszabuvir nélkül	↑ ketokonazol	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↑ ombitaszvir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	NA	
itrakonazol pozakonazol Mechaniz-mus: CYP3A4 és/vagy P-gp gátlás itrakonazol, pozakonazol és paritaprevir/ritonavir/ ombitaszvir révén	Viekirax + daszabuvir Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ itrakonazol ↑ pozakonazol ↑ paritaprevir ↑ daszabuvir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
vorikonazol Mechaniz-mus: CYP2C19 és CYP3A4 indukció ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan az extenzív CYP2C19 metabolizálóknál: ↓ vorikonazol ↑ paritaprevir ↑ daszabuvir Nem vizsgálták. Várhatóan az elégtelen CYP2C19 metabolizálóknál: ↑ vorikonazol ↑ paritaprevir ↑ daszabuvir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
KÖSZVÉNYELLENES SZEREK						
kolhicin Mechaniz-mus: A CYP3A4 gátlása a ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ kolhicin				A kolhicin dózisának csökkentése vagy a kolhicin kezelés megszakítása javasolt normál vese- vagy májműködésű betegek esetében, ha daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax kezelés szükséges. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében a kolhicin és a daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).
ANTIHISZTAMINOK						
asztemizol terfenadin Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása a ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ asztemizol/ terfenadin				Az együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
fexofenadin Mechaniz-mus: OATP1B1 gátlása a paritaprevir által	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ fexofenadin				Óvatosság szükséges, ha a daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax-ot fexofenadinnal alkalmazzák.
ANTIHIPERLIPIDÉMIÁS SZEREK						
gemfibrozil 600 mg naponta kétszer	Paritaprevir/ ritonavir + daszabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	A Viekirax daszabuvirral történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). .
		↑ daszabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
Mechaniz-mus: A daszabuvir expozíció emelkedése vélhetően a CYP2C8 gátlásának eredménye és a paritaprevir emelkedése vélhetően az OATP1B1 gátlásának eredménye a gemfibrozil révén.	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgált: Nem várható kölcsönhatás, amikor gemfibrozilt alkalmaznak a Viekirax-szal kombinációban daszabuvir nélkül.				Nincs szükség a gemfibrozil dózismódosítására. A Viekirax esetében nincs szükség a dózis módosítására.
lomitapid Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása a ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ lomitapid				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
ANTIMIKOBAKTERIÁLIS SZEREK						
rifampicin Mechaniz-mus: CYP3A4 indukciója rifampicin által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir ↓ daszabuvir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
ANTIPSZICHOTIKUMOK						
lurazidon pimozid kvetiapin Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása a ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ pimozid ↑ kvetiapin ↑ lurazidon				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
ANTITROMBOTIKUS SZEREK						
tikagrelor Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ tikagrelor				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
BIGUANID TÍPUSÚ ORÁLIS ANTIHYPERGLICAEMIÁS SZEREK						
metformin 500 mg egyszeri dózis	Viekirax + daszabuvir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Nincs szükség a metformin dózismódosítására daszabuvirral, illetve anélkül adott Viekirax esetében.
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	0,83 (0,74-0,93	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgálták. A Viekirax + daszabuvir kombinációnál megfigyelt hatás várható.				

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
KALCIUMCSATORNA BLOKKOLÓK						
amlodipin 5 mg egyszeri dózis Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása ritonavir által.	Viekirax + daszabuvir	↑ amlodipin	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Az amlodipin adagjának 50%-os csökkentése és a betegek megfigyelése ajánlott a klinikai hatások szempontjából.
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgált: Hasonló hatás várható, mint a Viekirax + daszabuvir esetén megfigyelt.				
diltiázem verapamil Mechaniz-mus: CYP3A4/P-gp gátlása.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ diltiázem, verapamil ↑paritaprevir ↑/ ↔ daszabuvir				A paritaprevir expizíció várható növekedése miatt óvatosság szükséges. A kalciumcsatorna-blokkolók dóziscsökkentése és klinikai monitorozás szükséges, ha daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax-szal alkalmazzák.
nifedipin Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ nifedipin				A kalciumcsatorna-blokkolók dóziscsökkentése és klinikai monitorozás szükséges, ha daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax-szal alkalmazzák.
FOGAMZÁSGÁTLÓK						
etinilösztra-diol/ norgeszti-mát 0,035/0,25 mg naponta egyszer Mechaniz-mus: valószínűleg az UGT paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir révén megvalósuló gátlásának eredménye	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	↔ etinilösztradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Az etinilösztradiol-tartalmú orális fogamzásgátló gyógyszerek alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		Norgesztimát metabolitok:				
		↑ norgesztrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ nor-elgesztromin	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↔ ombitaszvir	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)	
		↓ daszabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
nor-ethindron (csak progesztint tartalmazó tabletta) 0,35 mg naponta egyszer	Viekirax + daszabuvir	↔ nor-ethindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Nincs szükség dózismódosításra a norethindron, illetve a daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax esetében.
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgált: Hasonló hatás várható, mint a Viekirax + daszabuvir esetén megfigyelt.				
DIURETIKUMOK						
furoszemid 20 mg egyszeri dózis Mechaniz-mus: valószínűleg az UGT1A1 paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir révén megvalósuló gátlásának eredménye	Viekirax + daszabuvir	↑ furoszemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	A betegek megfigyelése ajánlott a klinikai hatások szempontjából. Előfordulhat, hogy a furoszemid dózis akár 50%-os csökkentése szükséges. A daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax esetében nincs szükség a dózis módosítására.
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgált: Hasonló hatás várható, mint Viekirax + daszabuvir esetén				
ERGOT ALKALOIDOK						
ergotamin dihidro-ergotamin ergonovin metil-ergometrin Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása ritonavir által.	Viekirax daszabu-virral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ ergot származékok				Együttes alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
GLÜKOKORTIKOIDOK (INHALÁCIÓS)						
flutikazon Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása a ritonavir által.	Viekirax daszabu-virral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ flutikazon				A flutikazon együttadása emelheti a flutikazon szisztémiás expozícióját. A flutikazon és a Viekirax (főként hosszú távú) együttes alkalmazása csak akkor kezdeményezhető, ha a lehetséges terápiás előny meghaladja a szisztémiás kortikoszteroidok által kifejtett hatás kockázatát (lásd 4.4 pont).
GASZTROINTESZTINÁLISAN HATÓ SZEREK (PROPULZÍV)						
ciszaprid Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása a ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ ciszaprid				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HCV ANTIVIRÁLIS SZEREK						
szofoszbuvir 400 mg naponta egyszer Mechaniz-mus: BCRP és P-gp gátlás a paritaprevir, ritonavir és daszabuvir révén	Viekirax + daszabuvir	↑ szofoszbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Nincs szükség a szofoszbuvir dózismódosítására daszabuvirral, illetve anélkül adott Viekirax esetében.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	A kölcsönhatás nagysága hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kombinációval megfigyelthez.				

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
NÖVÉNYI EREDETŰ KÉSZÍTMÉNYEK						
közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) Mechaniz-mus: CYP3A4 indukció a közönséges orbáncfű által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ daszabuvir ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: PROTEÁZ INHIBITOROK A HIV-társfertőzésben szenvedő betegekkel kapcsolatos általános megjegyzéseket, beleértve a különböző alkalmazható antiretrovirális kezelések leírását, lásd a 4.4 pontban (HIV-társfertőzésben szenvedő betegek kezelése).						
atazanavir 300 mg naponta egyszer (egyszerre bevéve) Mechaniz-mus: A paritaprevir expozíciójá-nak fokozódása az OATP1B1/B3 és CYP3A atazanavir általi gátlásának eredménye lehet.	Viekirax + daszabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Az atazanavir ajánlott dózisa 300 mg, ritonavir nélkül, daszabuvirral együtt adott Viekirax-szal kombinációban. Az atazanavirt ugyanakkor kell beadni, mint a Viekirax-ot és a daszabuvirt. A Viekirax-ban lévő ritonavir dózis fokozza az atazanavir farmakokinetikáját. A daszabuvirral együtt alkalmazott Viekirax esetében nincs szükség a dózis módosítására. Az atazanavir + daszabuvir nélkül adott Viekirax kezelés nem ajánlott-(↑ paritaprevir). Az atazanavir és a Viekirax + daszabuvir kombinálása növeli a bilirubin szinteket, különösen, amikor a hepatitis C-kezelés részeként a beteg ribavirint is kap (lásd 4.4 és 4.8 pont).
		↓ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	↔ atazanavir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
		↔ ombitaszvir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
atazanavir/ ritonavir 300/100 mg naponta egyszer (12 óra eltéréssel alkalmazva) Mechaniz-mus: A paritaprevir expozíciójá-nak fokozódása az OATP1B1/B3 és CYP3A atazanavir általi, valamint a CYP3A ritonavir hozzáadott dózis általi gátlásának eredménye lehet.	Viekirax + daszabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ ombitaszvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgált: Hasonló hatás várható, mint Viekirax + daszabuvir esetén				
darunavir 800 mg naponta egyszer Mechaniz-mus: Ismeretlen	Viekirax + daszabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	A darunavir ajánlott dózisa 800 mg naponta egyszer, ritonavir nélkül, Viekirax + daszabuvirral kombinációban (a Viekirax-ban lévő ritonavir dózis fokozza a darunavir farmakokinetikáját).Ez a rend kiterjedt PI rezisztencia hiányában (azaz a darunavirral összefüggő
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
		↔ ombitaszvir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			RAM-ok hiányában) alkalmazható, lásd még 4.4 pont. A daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax esetében nincs szükség a dózis módosítására. A darunavir és a Viekirax + daszabuvir kombináció nem javasolt kiterjedt PI rezisztencia esetén. A darunavir + daszabuvir nélkül adott Viekirax nem javasolt-(↑ paritaprevir).
		↑ paritaprevir	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)	
darunavir/ ritonavir 600/100 mg naponta kétszer Mechaniz-mus: Ismeretlen	Viekirax + daszabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ ombitaszvir	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)	
		↓ daszabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgált: Hasonló hatás várható, mint a Viekirax + daszabuvir esetén megfigyelt.				
darunavir/ ritonavir 800/100 mg naponta egyszer (12 óra eltéréssel alkalmazva)	Viekirax + daszabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↔ ombitaszvir	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)	
		↓ daszabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
Mechaniz-mus: Ismeretlen	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgált: Hasonló hatás várható, mint a Viekirax + daszabuvir esetén megfigyelt.				
lopinavir/ ritonavir 400/100 mg naponta kétszer[1] Mechaniz-mus: A paritaprevir expozíciójá-nak fokozódása az CYP3A/ efflux transzporte-rek lopinavir általi és nagyobb dózisban alkalmazott ritonavir általi gátlásának eredménye lehet.	Viekirax + daszabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	↔ lopinavir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↑ ombitaszvir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)	
indinavir szakvinavir tipranavir Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása a proteáz-gátlók által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsálták: ↑ paritaprevir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: NON-NUKLEOZID REVERZ TRANSZKRIPTÁZ INHIBITOROK						
rilpivirin[2] 25 mg naponta egyszer reggel alkalmazva,	Viekirax + daszabuvir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	AViekirax és a rilpivirin naponta egyszeri együttes alkalmazását csak olyan betegek esetében lehet mérlegelni, akiknél nem áll fenn ismert QT megnyúlás,
		↔ ombitaszvir	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)	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
étkezés közben Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlása ritonavir által.		↔ daszabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	illetve nem szednek egyéb QT megnyúlást okozó gyógyszert. Ennek a kombinációnak az alkalmazása esetén rendszeres EKG vizsgálatot kell végezni, lásd 4.4 pont. A daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax esetében nincs szükség a dózis módosítására.
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgált: Hasonló hatás várható, mint a Viekirax + daszabuvir esetén megfigyelt.				
efavirenz/ emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát 600/300/200 mg naponta egyszer Mechaniz-mus: a CYP3A4 lehetséges indukciója efavirenz révén.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Az efavirenz (enziminduktor) alapú kezelés együttes alkalmazása paritaprevir/ritonavir + daszabuvir kezeléssel az ALAT szintek emelkedését, és ezért a vizsgálat korai megszakítását eredményezte.				Az efavirenzzel való egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
nevirapin etravirin	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ ombitaszvir ↓ paritaprevir ↓ daszabuvir				Az egyidejű alkalmazás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: INTEGRÁZ STRAND TRANSZFER INHIBITOR						
dolutegravir 50 mg naponta egyszer Mechaniz-mus:	Viekirax + daszabuvir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Nincs szükség a dolutegravir dózismódosítására daszabuvirral, illetve anélkül adott Viekirax esetében.
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
valószínűleg UGT1A1 gátlás a paritaprevir, daszabuvir és ombitaszvir által és CYP3A4 gátlás ritonavir által	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgálták. A Viekirax + daszabuvir kombinációnál megfigyelt hatás várható.				
raltegravir 400 mg naponta kétszer Mechaniz-mus: A fokozott raltegravir expozíció az UGT1A1 paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir általi gátlásának eredménye lehet.	Viekirax + daszabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Nincs szükség dózismódosításra a raltegavir, illetve a daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax esetében.
		Az együttes alkalmazás idején nem figyeltek meg klinikailag releváns változásokat a daszabuvir, a paritaprevir és az ombitaszvir expozíciókban (múltbeli adatokkal történő összehasonlítás alapján).				
	Viekirax daszabuvir nélkül	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Az együttes alkalmazás idején nem figyeltek meg klinikailag releváns változásokat a daszabuvir, a paritaprevir és az ombitaszvir expozíciókban (múltbeli adatokkal történő összehasonlítás alapján).				
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: NUKLEOZID INHIBITOROK						
abakavir/ lamivudin 600 mg/ 300 mg naponta egyszer	Viekirax + daszabuvir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Nincs szükség az abakavir vagy a lamivudin dózismódosítására daszabuvirral, illetve anélkül adott Viekirax esetében.
		↓ lamivudin	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgálták. A Viekirax + daszabuvir kombinációnál megfigyelt hatás várható.				
em-tricitabin/ tenofovir 200 mg naponta egyszer/300	Viekirax + daszabuvir	↔ em-tricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Nincs szükség dózismódosításra az em-tricitabin/ tenofovir, illetve a daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax esetében.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ ombitaszvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
mg naponta egyszer		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ daszabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	↔ em-tricitabin	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ ombitaszvir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)	
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: FARMAKOKINETIKAI HATÁSNÖVELŐ						
kobicisztát tartalmú kombináci-ók Mechaniz-mus: A CYP3A4 gátlása a kobicisztát által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ ombitaszvir ↑ paritaprevir ↑ daszabuvir				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
HMG CoA REDUKTÁZ INHIBITOR						
rozuvasztatin 5 mg naponta egyszer Mechaniz-mus: Az OATP1B paritaprevir általi gátlása és a BCRP paritaprevir, ritonavir és daszabuvir általi gátlása.	Viekirax + daszabuvir	↑ rozuvasztatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	A rozuvasztatin maximális napi dózis 5 mg (lásd 4.4 pont). Nincs szükség dózismódosításra a daszabuvirral együtt adott Viekirax esetében.
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	↑ rozuvasztatin	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	A rozuvasztatin maximális napi dózisa 10 mg lehet (lásd 4.4 pont). Nincs szükség dózismódosításra a Viekirax esetében.
		↔ ombitaszvir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↑ paritaprevir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
pravasztatin 10 mg naponta egyszer Mechaniz-mus: Az OATP1B1 paritaprevir általi gátlása.	Viekirax + daszabuvir	↑ pravasztatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	50%-kal csökkentse a pravasztatin dózisát. Nincs szükség dózismódosításra a daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax esetében.
		↔ ombitaszvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ daszabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	↑ pravasztatin	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↔ ombitaszvir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
fluvasztatin Mechaniz-mus: OATP1B/ BCRP paritaprevir általi gátlása Pitavasztatin Mechaniz-mus: OATP1B paritaprevir általi gátlása	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták.Várhatóan: ↑ fluvasztatin ↑ pitavasztatin				Fluvasztatinnal és pitavasztatinnal való egyidejű alkalmazás nem javasolt (lásd 4.4 pont). A Viekirax kezelés idejére az atorvasztatin, fluvasztatin és pitavasztatin átmeneti felfüggesztése javasolt. Ha a sztatin terápia feltétlenül szükséges a kezelés időtartama alatt, akkor a beteg átállítható csökkentett dózisú pravasztatinra vagy rozuvasztatinra.
lovasztatin szimvaszta-tin atorvasztatin Mechaniz-mus: CYP3A4/ OATP1B gátlása.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták.Várhatóan: ↑ lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
IMMUNSZUPRESSZÁNSOK						
ciklosporin 30 mg naponta egyszer, egyszeri dózis[3] Mechaniz-mus: A ciklosporin-ra gyakorolt hatás a CYP3A4 ritonavir általi gátlásának eredménye lehet, a paritaprevir fokozott expozíciója pedig az OATP/ BCRP/P-gp ciklosporin általi gátlásának eredménye lehet.	Viekirax + daszabuvir	↑ ciklosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	A Viekirax kezeléssel történő együttes alkalmazás kezdetén a napi egyszeri alkalmazású ciklosporin napi összadagjának ötödét adja. Monitorozni kell a ciklosporin szinteket és szükség szerint módosítani kell az adagot és/vagy adagolási gyakoriságot. Nincs szükség dózismódosításra a daszabuvirral vagy anélkül.
		↔ ombitaszvir	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)	
		↓ daszabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	↑ ciklosporin	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitaszvir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↑ paritaprevir	1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)	
everolimusz 0,75 mg egyszeri dózis Mechanizmus: Az everolimuszra gyakorolt hatás a CYP3A4 ritonavir általi gátlásának eredménye.	Viekirax + daszabuvir	↑ everolimusz	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9)[4]	A Viekirax együttes alkalmazása everolimusszal nem javasolt az everolimusz expozíció jelentős növekedése miatt, és mivel az adagolást nem lehet megfelelően beállítani a rendelkezésre álló hatáserősségekkel (lásd 4.4 pont).
		↔ ombitaszvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
		↔ daszabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgálták. A Viekirax + daszabuvir kombinációnál megfigyelt hatás várható.				
szirolimusz 0,5 mg egyszeri dózis[5]	Viekirax + daszabuvir	↑ szirolimusz	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9)[6]	A Viekirax és daszabuvir kombináció együttes alkalmazása szirolimusszal nem javasolt, kivéve, ha az alkalmazással járó előny meghaladja a kockázatot
		↔ ombitaszvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
Mechanizmus: A szirolimuszra a gyakorolt hatás a CYP3A4 ritonavir általi gátlásának eredménye.		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	(lásd 4.4 pont). A szirolimusz a Viekirax daszabuvir kominációval való együttes alkalmazásakor 0,2 mg szirolimuszt kell beadni hetente kétszer (a hét minden 3. vagy 4. napján, minden héten azonos napokon). A szirolimusz koncentrációját a vérben monitorozni kell minden 4-7. napon, amíg 3 egymást követő maradékkoncentráció ugyanazt az állandó szirolimuszkoncentrációt mutatja. Szükség szerint módosítani kell a szirolimusz dózisát és/vagy az adagolási gyakoriságot. 5 nappal a Viekirax + daszabuvir kezelés befejezését követően a szirolimusz dózisát és adagolási gyakoriságát vissza kell állítani a Viekirax + daszabuvir kezelés előtti állapotra, a szirolimusz vérben mértkoncentrációjának rutinszerű monitorozásával együtt.
		↔ daszabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgálták. A Viekirax + daszabuvir kombinációnál megfigyelt hatás várható.				
takrolimusz 2 mg egyszeri dózis[7] Mechaniz-mus: A takrolimusz-ra gyakorolt hatás a	Viekirax + daszabuvir	↑ takrolimusz	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	A Viekirax és daszabuvir kombináció együttes alkalmazása takrolimusszal nem ajánlott, kivéve, ha az alkalmazással járó előny meghaladja a kockázatot (lásd 4.4 pont). Amennyiben a takrolimuszt a Viekirax + daszabuvir kombinációval
		↔ ombitaszvir	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)	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
CYP3A4 ritonavir általi gátlásának eredménye lehet.		↔ daszabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	együtt alkalmazzák, a takrolimuszt nem szabad a Viekirax + daszabuvir kezelés megkezdésének napján adni. A Viekirax + daszabuvir kezelés megkezdését követő napon a takrolimusz adagolását alacsonyabb dózisban kell újrakezdeni a takrolimusz vérben mért koncentrációja alapján. A takrolimusz ajánlott adagolása 0,5 mg minden 7. napon. A takrolimusz teljesvér-koncentrációját monitorozni kell a Viekirax és daszabuvir kombinációval történő együttadás megkezdésekor és a kezelés alatt, és a dózis és/vagy adagolás gyakorisága szükség szerint módosítandó. Viekirax és daszabuvir kezelés befejezését követően a takrolimusz megfelelő dózisát és adagolási gyakoriságát a takrolimusz vérben mért koncentrációjának értékelése alapján kell megállapítani.
	Viekirax daszabuvir nélkül	↑ takrolimusz	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	
		↔ ombitaszvir ↓ paritaprevir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK						
szalmeterol Mechaniz-mus: a CYP3A4 gátlása a ritonavir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ szalmeterol				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
INZULIN SZEKRETAGÓG SZEREK						
repaglinid Mechaniz-mus: az OATP1B1 gátlása a paritaprevir által.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ repaglinid				Óvatosság szükséges és a repaglinid dóziscsökkentése lehet szükséges daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax-szal történő együttes alkalmazás esetén.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
IZOMLAZÍTÓK						
karizoprodol 250 mg egyszeri adag Mechaniz-mus: CYP2C19 indukció ritonavir által	Viekirax + daszabuvir	↓ karizoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Nincs szükség a karizoprodol dózismódosítására; klinikailag indokolt esetben az adagot növelni kell.
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgálták. A Viekirax + daszabuvir kombinációnál megfigyelt hatás várható.				
ciklobenza-prin 5 mg egyszeri adag Mechaniz-mus: expozíció csökken valószínűleg a ritonavir CYP1A2 indukciója által	Viekirax + daszabuvir	↓ ciklobenza-prin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Nincs szükség a ciklobenzaprin dózismódosítására; klinikailag indokolt esetben az adagot növelni kell.
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgálták. A Viekirax + daszabuvir kombinációnál megfigyelt hatás várható.				
KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK						
paracetamol (fix dózisú hidrokodon/ paracetamol kombinációké nt adva) 300 mg egyszeri adag	Viekirax + daszabuvir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Nincs szükség a paracetamol dózismódosítására daszabuvirral, illetve anélkül adott Viekirax esetében.
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgálták. A Viekirax + daszabuvir kombinációnál megfigyelt hatás várható.				

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
hidrokodon (fix dózisú hidrokodon/ paracetamol kombinációké nt adva) 5 mg egyszeri adag Mechaniz-mus: CYP3A4 gátlás a ritonavir által	Viekirax + daszabuvir	↑ hidrokodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	A hidrokodon adagjának 50%-kal való csökkentése és/vagy klinikai monitorozás megfontolandó Viekirax-szal (daszabuvirral kombinációban vagy anélkül) való együttadás esetén.
		Az ombitaszvir, partaprevir és daszabuvir esetében a változások a paracetamolnál fent bemutatottal azonosak.				
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgálták. A Viekirax + daszabuvir kombinációnál megfigyelt hatás várható.				
OPIOIDOK						
metadon 20-120 mg naponta egyszer[8]	Viekirax + daszabuvir	↔ R-metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Nincs szükség dózismódosításra a metadon, illetve a daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax esetében.
		↔ S-metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevir/ombitaszvir/daszabuvir (a vizsgálatok közötti összehasonlítás alapján)				
	Viekirax daszabuvir nélkül	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.				
buprenorfin/ naloxon 4-24 mg/ 1-6 mg naponta egyszer[8] Mechaniz-mus: CYP3A4 ritonavir általi gátlása és az UGT paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir általi gátlása.	Viekirax + daszabuvir	↑ buprenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Nincs szükség dózismódosításra a buprenorfin/ naloxon, illetve a daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax esetében.
		↑ norbuprenorfin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ naloxon	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA	
		↔ ombitaszvir/paritaprevir/daszabuvir (a vizsgálatok közötti összehasonlítás alapján)				
	Viekirax daszabuvir nélkül	↑ buprenorfin	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	
		↑ norbuprenorfin	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↔ naloxon				
		↔ ombitaszvir/paritaprevir (a vizsgálatok közötti összehasonlítás alapján)				

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
FOSZFODIÉSZTERÁZ (PDE-5) GÁTLÓK						
szildenafil (pulmonaris hypertonia kezelésére) Mechaniz-mus: CYP3A4 ritonavir általi gátlása.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ szildenafil				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
PROTONPUMPA GÁTLÓK						
omeprazol 40 mg naponta egyszer Mechaniz-mus: CYP2C19 ritonavir általi indukciója.	Viekirax + daszabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Alkalmazzon nagyobb omeprazol adagokat, ha klinikailag indokolt. Nincs szükség dózismódosításra a daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax esetében.
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	↓ omeprazol	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NA	
		↔ ombitaszvir	A kölcsönhatás nagyságrendje hasonló volt a Viekirax + daszabuvir kezelés esetén megfigyelthez.			
		↔ paritaprevir				
ezomeprazol lanzoprazol Mechaniz-mus: CYP2C19 ritonavir általi indukciója.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ ezomeprazol, lanzoprazol				Alkalmazzon nagyobb ezomeprazol/ lanzoprazol adagokat, ha klinikailag indokolt.
SZEDATÍVUMOK / ALTATÓSZEREK						
zolpidem 5 mg egyszeri dózis	Viekirax + daszabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Nincs szükség dózismódosításra a zolpidem esetén. Nincs szükség dózismódosításra a daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax esetén.
		↔ ombitaszvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
		↔ daszabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgált: Hasonló hatás várható, mint a Viekirax + daszabuvir esetén megfigyelt.				
alprazolám 0,5 mg egyszeri dózis	Viekirax + daszabuvir	↑ alprazolám	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	A betegek klinikai monitorozása ajánlott. A klinikai válasz alapján
		↔ ombitaszvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
Mechaniz-mus: a CYP3A4 ritonavir általi gátlása.		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	mérlegelhető az alprazolám adagjának csökkentése. Nincs szükség dózismódosításra a daszabuvirral vagy anélkül adott Viekirax esetében.
		↔ daszabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgált: Hasonló hatás várható, mint a Viekirax + daszabuvir esetén megfigyelt.				
szájon át alkalmazott midazolám triazolám Mechanizmus: a CYP3A4 ritonavir általi gátlása.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ midazolám vagy triazolám				Az együttadás ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Ha a parenterális midazolámot együttadják Viekirax-szal és daszabuvirral vagy anélkül, szoros klinikai monitorozás szükséges a légzésdepresszió és/vagy megnyúlt szedáció felismerésére. A dózismódosítás megfontolandó.
diazepám 2 mg egyszeri adag Mechaniz-mus: CYP2C19 ritonavir általi indukciója	Viekirax + daszabuvir	↓diazepám	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Nincs szükség a diazepám dózismódosítására; klinikailag indokolt esetben az adagot növelni kell.
		↓ nordiaze-pám	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ ombitaszvir	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)	
		↔ daszabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax daszabuvir nélkül	Nem vizsgálták. A Viekirax + daszabuvir kombinációnál megfigyelt hatás várható.				

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszer/Kölcsön-hatás lehetséges mechaniz-musa	EGYÜTT ADVA	HATÁS	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinikai megjegyzések
PAJZSMIRIGY HORMONOK						
levotiroxin Mechaniz-mus: az UGT1A1 paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir általi gátlása.	Viekirax daszabuvirral vagy anélkül	Nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ levotiroxin				A betegek klinikai monitorozása ajánlott. Szükség lehet a levotiroxin dózismódosítására.

1. A naponta egyszer (este) alkalmazott 800/200 mg lopinavir/ritonavir is a daszabuvirral együtt vagy anélkül adott Viekirax-szal együtt került beadásra. A DAA-k és a lopinavir C_{max} és AUC-értékeire gyakorolt hatás hasonló volt a naponta kétszer alkalmazott 400/100 mg lopinavir/ritonavir és daszabuvirral együtt vagy anélkül adott Viekirax együttes alkalmazásakor megfigyelthez.

2. A vizsgálat másik két ágában is este étkezéssel együtt, majd éjjel, 4 órával a vacsorát követően került bevételre a rilpivirin és a Viekirax + daszabuvir kombinációja. A rilpivirin expozíciójára gyakorolt hatás hasonló volt ahhoz, amit akkor figyeltek meg, amikor a rilpivirint reggel, étkezéssel együtt vették be a Viekirax + dasabuvir kombinációjával együtt (a fenti táblázatban bemutatottak szerint).

3. 100 mg önmagában adott, 10 mg Viekirax-szal adott és 30 mg Viekirax + dasabuvir kombinációval együtt adott ciklosporin. A dózis-normalizált ciklosporin-arányok kerültek feltüntetésre a daszabuvirral együtt vagy anélkül adott Viekirax kölcsönhatásnál.

4. C_{12}:= koncentráció 12 órával az egyszeri dózisú everolimusz beadását követően

5. 2 mg szirolimuszt önmagában adagolták, 0,5 mg-ot a Viekirax + daszabuvir kezeléssel együtt alkalmaztak. A normalizált dózisú szirolimusz értékek a Viekirax + daszabuvir kezeléssel való kölcsönhatásban kerülnek bemutatásra

6. C_{24}:= koncentráció 24 órával az egyszeri dózisú ciklosporin, takrolimusz vagy szirolimusz beadását követően.

7. A 2 mg takrolimusz önmagában került alkalmazásra, a 0,5 mg takrolimusz Viekirax-szal és a 2 mg Viekirax + dasabuvir kombinációval együtt került alkalmazásra. A dózis-normalizált takrolimusz-arányok kerültek feltüntetésre a daszabuvirral együtt vagy anélkül adott Viekirax kölcsönhatáshoz.

8. A metadon, a buprenorfin és a naloxone esetében jelentett dózisra normalizált paraméterek.

Megjegyzés: A Viekirax és a daszabuvir kombinációhoz használt dózisok a következők voltak: ombitaszvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg naponta egyszer és daszabuvir 400 mg naponta kétszer vagy 250 mg naponta kétszer. A daszabuvir expozíciók hasonlóak voltak a 400 mg-os és a 250 mg-os tabletta esetén. A karbamazepinnel, gemfibrozillal, ketokonazollal és szulfametoxazollal/trimetoprimmel végzett gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatok kivételével az összes gyógyszerkölcsönhatás vizsgálat során többszöri dózisként került alkalmazásra a daszabuvirral együtt vagy anélkül adott Viekirax.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Rendkívüli óvatosság szükséges annak érdekében, hogy a terhességet a nőbetegeknél, illetve férfi betegek női partnereinél elkerüljék, ha a Viekirax kezelést ribavirinnel együtt alkalmazzák. Jelentős teratogén és/vagy embriocid hatásokat mutattak ki a ribavirin expozíciónak kitett minden állatfaj esetén; emiatt a ribavirin ellenjavallt minden terhes nőnél, és minden olyan férfinél, akinek nőpartnere terhes. További információért lásd a ribavirin alkalmazási előírását.

Női betegek: Fogamzóképes nők nem kaphatnak ribavirint, hacsak nem alkalmaznak hatásos fogamzásgátlási módszert a ribavirin kezelés idején, valamint a kezelés befejezése utáni 4 hónapban. Az etinilösztradiol és a Viekirax együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Férfi betegek és női partnereik: Férfi betegeknek vagy fogamzóképes korban lévő női partnereiknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a ribavirinnel történő kezelés alatt és 7 hónapig azt követően.

Terhesség

A Viekirax terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nagyon korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az ombitaszvir és a paritaprevir/ritonavir állatkísérletes vizsgálatai malformatiók kialakulását igazolták (lásd 5.3 pont). Emberben a lehetséges kockázat nem ismert. A Viekirax nem alkalmazható terhes anyáknál vagy olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.

Ha a ribavirint együtt alkalmazzák Viekirax kezeléssel, akkor a ribavirin alkalmazására vonatkozó ellenjavallatokat kell figyelembe venni a terhességre vonatkozó ajánlásokban (lásd még a ribavirin alkalmazási előírását).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a paritaprevir/ritonavir vagy ombitaszvir és metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás adatok a hatóanyag és metabolitjai kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Mivel a szoptatott csecsemőknél kialakulhatnak a gyógyszer mellékhatásai, a Viekirax alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a terápia előnyét a nőre nézve. A ribavirint egyidejűleg alkalmazó betegeknél figyelembe kell venni a ribavirin alkalmazási előírását.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok a Viekirax termékenységre kifejtett hatásáról. Az állatkísérletek nem mutattak káros hatást a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Viekirax nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy fáradtságot jelentettek a daszabuvirral és ribavirinnel kombinációban alkalmazott Viekirax-szal összefüggésben (lásd 4.8 pont).

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Azoknál a betegeknél, akik ribavirinnel együtt alkalmazott Viekirax és daszabuvir kezelésben részesültek, a leggyakrabban jelentett mellékhatások (a vizsgálati alanyok több mint 20%-ánál előfordulóak) a fáradtság és az émelygés volt. Azoknak a betegeknek az aránya, akik a mellékhatások miatt véglegesen abbahagyták a kezelést, 0,2% (5/2044) volt, és a betegek 4,8%-ánál (99/2044) csökkentették a ribavirin dózist mellékhatások miatt.

Mellékhatások táblázatos felsorolása

A biztonságossági összefoglaló alapját II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok összesített adatai adják, olyan betegektől, akik a Viekiax-ot és a daszabuvirt ribavirinnel vagy anélkül kapták. A 3. táblázatban ismertetett mellékhatások többsége 1-es súlyossági fokozatú volt a Viekirax-ot és daszabuvirt tartalmazó kezelés esetében.

A mellékhatások listája az alábbiakban található szervrendszer és gyakoriság szerinti csoportosításban. A gyakoriságok meghatározás szerint az alábbiak: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 és < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 és < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 és < 1/1000) vagy nagyon ritka (< 1/10 000).

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

3. táblázat: A Viekirax és a daszabuvir (ribavirinnel vagy anélkül alkalmazott) kombinációjában azonosított mellékhatások

Gyakoriság	Viekirax + daszabuvir + ribavirin* N = 2044	Viekirax + daszabuvir N = 588
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Gyakori	anaemia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
Gyakoriság nem ismert	anaphylaxiás reakciók	anaphylaxiás reakciók
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Nem gyakori	kiszáradás	
Pszichiátriai kórképek		
Nagyon gyakori	álmatlanság	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	émelygés, hasmenés	
Gyakori	hányás	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Gyakoriság nem ismert	hepaticus dekompenzáció és májelégtelenség	hepaticus dekompenzáció és májelégtelenség
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	viszketés	
Gyakori		viszketés
Ritka	angiooedema	angiooedema
Általános tünetek és az alkalmazás helyén kialakuló reakciók		
Nagyon gyakori	asthenia fáradtság	

*Az adatsor az összes 1-es genotípusú fertőzött vizsgálati alanyt magában foglalja a II. és III. fázisú vizsgálatokban résztvevő, cirrhosisos vizsgálati alanyokból.
Megjegyzés: a laboratóriumi rendellenességek a 4. táblázatban találhatók.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

A nem cirrhosisos betegekhez képest a kompenzált cirrhosisban szenvedő betegeknél magasabb volt az indirekt hyperbilirubinaemia aránya, amikor a ribavirin is a kezelési séma része volt.

Laboratóriumi rendellenességek

A 4. táblázat egyes kiválasztott laboratóriumi paraméterek változásait tartalmazza. Az adatok a táblázatban egymás mellett szerepelnek az egyszerűbb bemutatás érdekében; az egyes vizsgálatok adatait azonban nem szabad közvetlenül összehasonlítani, mert különbözött a tervezésük.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

4. táblázat: A kezelés hatására kialakuló kiválasztott laboratóriumi rendellenességek

Laboratóriumi paraméterek	SAPPHIRE I és II	PEARL II, III, és IV	TURQUOISE II (Cirrhotikus vizsgálati alanyok)
	Viekirax és daszabuvir + ribavirin 12 hét N = 770 n (%)	Viekirax és daszabuvir 12 hét N = 509 n (%)	Viekirax és daszabuvir + ribavirin 12 vagy 24 hét N = 380 n (%)
ALAT			
>5-20 × ULN* (3. súlyossági fok)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ULN (4. súlyossági fok)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Hemoglobin			
<100-80 g/l (2. súlyossági fok)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (3. súlyossági fok)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (4. súlyossági fok)	0	0	1/380 (0,3%)
Összes bilirubin			
>3-10 × ULN (3. súlyossági fok)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ULN (4. súlyossági fok)	1/765 (0,1%)	0	0
*ULN: A normál tartomány felső határa a vizsgáló laboratórium szerint.			

A szérum ALAT- (SGPT) szintjének emelkedése

A ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott Viekirax és daszabuvir kombinációval végzett klinikai vizsgálatok összesített elemzése során a vizsgálati alanyok 1%-ánál tapasztaltak a kezelés megkezdése után a normál értéktartomány felső határának (ULN) 5-szörösét meghaladó, tranziens szérum ALAT-szint emelkedést. Mivel az ilyen szintemelkedések incidenciája 26% volt az egyidejűleg etinilösztradiol-tartalmú gyógyszert szedő nőbetegeknél, ezek a gyógyszerek ellenjavalltak a daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax kezelés során. A hormonpótló terápiában általában használt, egyéb szisztémás ösztrogének (pl. ösztradiol és konjugált ösztrogének) alkalmazása során az ALAT-szint emelkedések incidenciája nem mutatott növekedést. Az ALAT-szint emelkedés nem járt tünetekkel, általában a kezelés első 4 hete alatt fordult elő (átlagos idő 20 nap, 8–57 napos időtartomány) és a folytatólagos kezelés során rendeződött. Két beteg hagyta abba a Viekirax és daszabuvir kombináció alkalmazását az ALAT-szint emelkedése miatt, közülük egy beteg etinilösztradiolt alkalmazott. Három beteg szakította meg 1-7 napig a Viekirax és daszabuvir alkalmazását, közülük egy beteg etinilösztradiolt alkalmazott. Az ALAT-szint emelkedés legtöbbször tranziens volt és a gyógyszerrel összefüggőnek értékelték. Az ALAT-szint emelkedése általában nem járt együtt a bilirubinszint emelkedésével. A cirrhosis az ALAT-szint emelkedésének szempontjából nem számított kockázati tényezőnek (lásd 4.4 pont).

Szérum bilirubinszint emelkedése

A szérum bilirubin (főként indirekt) tranziens emelkedését figyelték meg Viekirax-ot és daszabuvirt ribavirinnel együtt szedő vizsgálati alanyoknál, mely összefüggött az OATP1B1/1B3 bilirubintranszporterek paritaprevir általi gátlásával és a ribavirin indukált hemolízissel. A bilirubin

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

emelkedése a kezelés megkezdése után fordult elő, maximumát a vizsgálat 1. hetében érte el, majd általában a folytatólagos kezelés során rendeződött. A bilirubin emelkedése nem állt összefüggésben aminotranszferáz emelkedésekkel. Az indirekt bilirubin emelkedésének gyakorisága alacsonyabb volt a ribavirint nem szedő vizsgálati alanyok körében.

Májtranszplantált betegek

Az általános biztonságossági profil HCV-fertőzésben szenvedő, (a saját immunszuppresszív gyógyszereik mellett) Viekirax-ot, daszabuvirt és ribavirint kapó májtranszplantált betegek esetében hasonló volt azokéhoz a vizsgálati alanyokéhoz, akik a III. fázisú vizsgálatokban kaptak Viekirax-ot és daszabuvirt, bár néhány mellékhatás gyakorisága megemelkedett. 10 vizsgálati alanynál (29,4%) fordult elő legalább egy alkalommal 10 g/dl-nél kisebb kiindulást követő hemoglobin érték. 34 vizsgálati alanyból 10-nél (29,4%) volt szükség a hemoglobinszint csökkenése miatt a ribavirin dózis módosítására és 2,9%-nál (1/34) kellett megszakítani a ribavirin alkalmazását. A ribavirin dózis módosítása nem volt befolyással az SVR arányokra. 5 vizsgálati alanynál volt szükség eritropoetin alkalmazására, ezen vizsgálati alanyok közül az összes esetében a ribavirin kezdő adagja napi 1000-1200 mg volt. Egyetlen vizsgálati alany sem részesült vérátömlesztésben.

HIV/HCV-társfertőzésben szenvedő betegek

A HCV/HIV-1 társfertőzött vizsgálati alanyok összesített biztonságossági profilja hasonló volt a csak HCV-fertőzésben szenvedő vizsgálati alanyoknál megfigyelthez. A teljes bilirubin ULN háromszorosának többszörösét meghaladó (többnyire indirekt) átmeneti emelkedése 17 (27,0%) vizsgálati alanynál fordult elő, akik közül 15 alkalmazott atazanavirt. Egyetlen hyperbilirubinaemiás vizsgálati alanynál sem fordult elő az aminotranszferáz-szint egyidejű emelkedése.

1-es genotípussal fertőzött, súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő cirrhosisos és nem cirrhosisos betegek
A ribavirinnel együtt vagy anélkül alkalmazott Viekirax és daszabuvir kombinációt 68, 1-es genotípussal fertőzött, súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő cirrhosisos és nem cirrhosisos betegnél értékelték (lásd 5.1 pont). A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek összesített biztonságossági profilja hasonló volt a korábban fázis III vizsgálatokban megfigyelt, súlyos vesekárosodásban nem szenvedő betegekéhez, kivéve, hogy a betegek nagyobb részénél volt szükséges beavatkozás a ribavirinnel összefüggő szérum-hemoglobinszint csökkenés miatt. A ribavirint szedő betegeknél az átlagos hemoglobinszint 12,1 g/dl volt, az átlagos hemoglobinszint-csökkenés 1,2 g/dl volt a kezelés végén. A ribavirint kapó 50 beteg közül 39 esetében a ribavirin-kezelés megszakítása volt szükséges, közülük 11 beteg eritropoetin kezelést is kapott. Négy betegnél 8 g/dl-nél alacsonyabb hemoglobinszintet figyeltek meg. Két beteg vérátömlesztést kapott. A 18, 1b genotípussal fertőzött, ribavirint nem kapó beteg esetében anaemia, mint mellékhatás nem volt megfigyelhető. A Viekirax kezelést daszabuvirral vagy önmagában szintén értékelték ribavirin alkalmazása nélkül 18, 1a és 4-es genotípussal fertőzött betegben: anaemia, mint mellékhatás nem volt megfigyelhető ezeknél a betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A Viekirax biztonságosságát gyermekek és < 18 éves serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Feltételezett mellékhatások jelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket megkérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

4.9 Túladagolás

A legmagasabb dokumentált, egészséges önkénteseknek beadott egyszeri dózis 400 mg volt paritaprevir (100 mg ritonavir jelenlétében), 200 mg volt ritonavir (100 mg paritaprevir jelenlétében) és 350 mg volt ombitaszvir esetén. Nem figyeltek meg vizsgálattal összefüggő mellékhatásokat a paritaprevir, ritonavir vagy ombitaszvir esetében. Az indirekt bilirubin szint átmeneti emelkedését figyelték meg a paritaprevir/ritonavir legmagasabb dózisa mellett. Túladagolás esetén ajánlott a betegnél a mellékhatások esetleges jeleit és tüneteit monitorozni, és a megfelelő tüneti kezelést azonnal alkalmazni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás antivirális szerek, direkt hatású antivirális szerek, ATC-kód: J05AP53

Hatásmechanizmus

Amikor a Viekirax-ot daszabuvirral együtt alkalmazzák, háromféle közvetlen hatású antivirális gyógyszer kombinálódik jól megkülönböztethető hatásmechanizmussal és nem átfedő rezisztencia profilokkal a HCV virális életciklusának több lépcsőben kivitelezett megcélozására. Olvassa el a daszabuvir alkalmazási előírását a farmakológiai tulajdonságaira vonatkozóan.

Ritonavir

A ritonavir nem hat a HCV-re. A ritonavir egy CYP3A inhibitor, amely megnöveli a CYP3A szubsztrát paritaprevir szisztémás expozícióját.

Ombitaszvir
Az ombitaszvir a HCV NS5A inhibitora, mely lényeges a vírus replikációja szempontjából.

Paritaprevir
A paritaprevir a HCV NS3/4A proteáz inhibitora, mely szükséges a HCV által kódolt poliprotein proteolitikus hasításához (az NS3, NS4A, NS4B, NS5A és NS5B fehérjék érett formáihoz), és lényeges a vírus replikációjához.

Aktivitás sejttenyészetben és/vagy biokémiai vizsgálatokban

Ombitaszvir
Az ombitaszvir EC_{50} értéke 1a-H77 és 1b-Con1 genotípusú törzsek ellen HCV-replikon sejttenyészetben 14,1 pM és és 1b-Con1 genotípusú törzsek ellen HCV-replikon sejttenyészetben 5 pM volt. Az ombitaszvir aktivitása 11–13-szorosan mérséklődött 40% humán plazma jelenlétében. Az ombitaszvir átlag EC_{50} értéke NS5A tartalmú replikonokkal szemben korábban nem kezelt 1a genotípusú izolátumok paneljéből HCV replikon sejttenyészetben 0,66 pM (tartomány: 0,35–0,88 nM; n=11) és és 1b genotípusú izolátumok paneljéből HCV-replikon sejttenyészetben 1,0 pM (tartomány 0,74–1,5 pM; n=11) volt. Az ombitaszvir átlag EC_{50} értéke az NS5A-val egyszeres izolátumokból készített, a 2a genotípusokat képviselő replikon sejtvonalakkal szemben 12, 2b genotípusokat képviselő replikon sejtvonalakkal szemben 4,3, 3a genotípusokat képviselő replikon sejtvonalakkal szemben 19, 4a genotípusokat képviselő replikon sejtvonalakkal szemben 1,7, 5a genotípusokat képviselő replikon sejtvonalakkal szemben 3,2 és 6a genotípusokat képviselő replikon sejtvonalakkal szemben 366 pM volt.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Paritaprevir
A paritaprevir EC_{50} értéke az 1a-H77 genotípusú törzsekkel szemben a HCV replikon sejttenyészetben 1,0 nM és 1b-Con1 genotípusú törzsekkel szemben a HCV replikon sejttenyészetben 0,21 nM értékű volt. A paritaprevir aktivitása 24–27-szeresen mérséklődött 40% humán plazma jelenlétében. A paritaprevir átlag EC_{50} értéke NS3 tartalmú replikonokkal szemben korábban nem kezelt 1a genotípusú izolátumok paneljéből HCV replikon sejttenyészetben 0,86 nM (tartomány: 0,43–1,87 nM; n=11) és 1b genotípusú izolátumok paneljéből HCV replikon sejttenyészetben 0,06 nM (tartomány 0,03–0,09 nM; n=9) volt. A paritaprevir EC_{50} értéke 5,3 nM a 2a-JFH-1 replikon sejtvonallal szemben, és EC_{50} értéke 3a, 4a és 6a genotípus egyszeres izolátumából származó NS3 tartalmú replikon sejtvonalakkal szemben 19, 0,09 és 0,68 nM volt.
A ritonavir nem fejtett ki közvetlen antivirális hatást a HCV szubgenomiális replikonjai replikációjára, és a ritonavir jelenléte nem befolyásolta a paritaprevir *in vitro* antivirális aktivitását.

Rezisztencia

Sejttenyészetben

1-es genotípus

Fenotípusosan jellemezték a megfelelő 1a vagy 1b genotípusú replikonokban a paritaprevirrel, és ombitaszvirral szembeni rezisztenciát, illetve sorrendben az NS3-ban és NS5A-ban a variánsok által hordozott rezisztenciát, melyet sejttenyészetben válogattak vagy IIb és III. fázisú klinikai vizsgálatokban azonosítottak.

Az 1a genotípusban az F43L, R155K, A156T és a D168A/F/H/V/Y szubsztitúciók a HCV NS3-ban csökkentették a paritaprevirrel szembeni szuszceptibilitást. Az 1a genotípusú replikonban a paritaprevir aktivitását 20-szorosan csökkentette az F43L, 37-szeresen az R155K, és 17-szeresen az A156T szubsztitúció. A paritaprevir aktivitását 96-szorosan csökkentette a D168V, és 50–219-szeresére csökkentette a többiféle D168 szubsztitúciók mindegyike. A paritaprevir aktivitását az 1a genotípusban nem befolyásolták szignifikánsan (3-szorosan vagy kevésbé) a V36A/M, V55I, Y56H, Q80K vagy E357K egyszeres szubsztitúciók. A kettős variánsok, beleértve a V36LM, F43L, Y56H, Q80K vagy E357K kombinációit az R155K-val vagy egy D168 szubsztitúcióval további 2-3-szorosan csökkentette a paritaprevir aktivitását az egyszeres R155K vagy D168 szubsztitúcióhoz képest. Az 1b genotípusú replikonban a paritaprevir aktivitását 76-szorosan csökkentette a D168A és 159-szeresen csökkentette a D168H és 337-szeresen csökkentette a D168Y. Az Y56H önmagában nem volt értékelhető a gyenge replikációs kapacitás miatt, azonban az Y56H és a D168A/V/Y kombinációja 700-4118-szorosan csökkentette a paritaprevir aktivitását.

Az 1a genotípus esetén az M28T/V, Q30ER, L31V, H58D, Y93C/H/N és M28V + Q30R szubsztitúciók a HCV NS5A-ban csökkentették az ombitaszvirral szembeni szuszceptibilitást. Az 1a genotípusú replikonban az ombitaszvir aktivitása 896-szorosan csökkent az M28T, 58-szorosan csökkent az M28V és 243-szorosan a H58D szubsztitúcióval szemben, és 1326-,/-800-/155-szeresen a Q30E/R, L31V és 1675-szöröstől 66740-szeresig a Y93C/H/N szubsztitúció révén. A Q30R-rel kombinált Y93H, Y93N vagy M28V az ombitaszvir aktivitását több, mint 42 802-szeresen csökkentette. Az 1b genotípusban az L31F/V szubsztitúció és az Y93H szubsztitúció önmagában vagy L28M, R30Q, L31F/M/V vagy P58S szubsztitúcióval kombinálva HCV NS5A-ban csökkentette az ombitaszvirral szembeni szuszceptibilitást. Az 1b genotípusú replikonban az ombitaszvir aktivitását kevesebb, mint tízszeresen csökkentették a 30-as és 31-es aminosav pozíció variánsai. Az ombitaszvir aktivitását az 1b genotípussal szemben 661-szeresen csökkentette az L28T szubsztitúció, 77-szeresen az Y93H szubsztitúció, 284-szeresen az R30Q szubsztitúció az Y93H szubsztitúcióval kombinációban és 142-szeresen csökkentette az L31M az Y93H szubsztitúcióval kombináltan. Az Y93H minden egyéb dupla szubsztitúciója, a 28., 31. vagy 58. pozícióban található szubsztitúciókkal kombináltan az ombitaszvir aktivitását több mint 400-szorosan csökkentette.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

4-es genotípus

A 4a genotípusban fenotípusosan jellemezték a sejttenyészetből válogatott, paritaprevirrel vagy ombitaszvirral szembeni rezisztenciát az NS3 vagy NS5A variánsok révén. A HCV NS3-ban az R155C, A156T/V és D168H/V szubsztitúciók a paritaprevirrel szembeni szuszceptibilitást 40–323-szorosan csökkentették. A HCV NS5A-ban az L28V szubsztitúció az ombitaszvirral szembeni szuszceptibilitást 21-szeresen csökkentette.

A kiindulási HCV szubsztitúciók/polimorfizmus hatása a kezelési válaszra
1-es genotípusú HCV fertőzött, paritaprevirrel, ombitaszvirral és daszabuvirral (egy nem nukleotid NS5B inhibitorral) ribavirin jelenlétében vagy anélkül kezelt vizsgálati alanyok összesített adatainak elemzését végezték el IIb és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, hogy feltárják a kiindulási NS3/4A, NS5A vagy NS5B szubsztitúciók/polimorfizmusok és a kezelési kimenetel közötti összefüggést ezen ajánlott kezelési rendek esetén.

Ebben az elemzésben az 500-nál több 1a genotípusú kiindulási minta tekintetében a leggyakrabban megfigyelt rezisztenciával összefüggő variáns az M28V (7,4%) az NS5A-ban, illetve az S556G (2,9%) az NS5B-ben. A Q80K, habár erősen prevalens polimorfizmus az NS3-ban (a minták 41,2% a), minimális rezisztenciát mutat a paritaprevirrel szemben. Az R155 és D168 aminosav pozíció rezisztenciával összefüggő variánsait ritkán figyelték meg kiinduláskor (kevesebb, mint 1% ban). Ebben az elemzésben a 200-nál több 1b genotípusú kiindulási minta tekintetében a leggyakrabban megfigyelt rezisztenciával összefüggő variáns az Y93H (7,5%) az NS5A-ban, illetve az C316N (17%) és az S556G (15%) az NS5B-ben. Az 1a és 1b genotípusú HCV-fertőzött vizsgálati alanyoknál ajánlott kezelési rendek esetén megfigyelt alacsony virológiai kudarcráta mellett úgy tűnik, a kiindulási variánsok jelenléte csekély hatással van az SVR elérésének valószínűségére.

Klinikai vizsgálatok
A IIb és III. fázisú klinikai vizsgálatokban ombitaszvir, paritaprevir, és daszabuvir tartalmú kezeléssel ribavirin mellett vagy anélkül (8, 12 vagy 24 héten át) kezelt, 2510 1-es genotípusú HCV-fertőzött vizsgálati alany közül összesen 74 vizsgálati alanynál (3%) tapasztaltak virológiai sikertelenséget (főként kezelés utáni visszaesést). Az 5. táblázat mutatja a kezelés hatására megjelenő variánsokat és prevalenciájukat ezen virológiai sikertelenséget mutató populációkban. A 67 1a genotípusú fertőzött vizsgálati alany közül 50 vizsgálati alanynál figyelték meg az NS3 variánsokat, 46 vizsgálati alanynál az NS5A variánsokat, 37 vizsgálati alanynál az NS5B variánsokat, és a kezelés hatására megjelenő variánsokat mindhárom gyógyszertargetnél látták 30 vizsgálati alanynál. Az összesen 7, 1b genotípusú fertőzött vizsgálati alany közül a kezelés hatására megjelenő variánsokat az NS3-ban 4 vizsgálati alanynál, az NS5A-ban 2 vizsgálati alanynál, és az NS3 ban és NS5A-ban egyszerre 1 vizsgálati alanynál figyeltek meg. Az 1b genotípusú fertőzött vizsgálati alanyok egyikénél sem találtak kezelés hatására megjelenő variánst egyszerre mindhárom gyógyszertargetnél.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

5. táblázat: Kezelés hatására kialakuló aminosav szubsztitúciók a Viekirax és a daszabuvir összesített elemzése során, RBV kezeléssel együtt vagy anélkül, IIb fázisú vagy III. fázisú klinikai vizsgálatokban (N=2510)

Cél	Kialakuló aminosav szubsztitúciók[a]	1a genotípus N=67[b] % (n)	1b genotípus 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. Legalább 2 vizsgálati alanynál megfigyelték ugyanabból az altípusból.
b. N=66 az NS5B célponthoz.
c. Szubsztitúciókat az NS3 R155 vagy D168 pozícióknál is megfigyeltek egyéb kialakuló szubsztitúciókkal kombinációban.
d. Megfigyelés kombinációban 1b genotípusú fertőzött vizsgálati alanyoknál.
e. Megfigyelés kombinációban az vizsgálati alanyok 6%-ánál (4/67).

Megjegyzés: Az alábbi variánsokat kiválasztották sejttenyészetből, de nem kezelés hatására jelentek meg: NS3 variáns A156T 1a genotípusban, valamint R155Q és D168H 1b genotípusban; NS5A variáns Y93C/H 1a genotípusban, és L31F/V vagy Y93H L28M, L31F/V vagy P58S szubsztitúciókkal kombinációban 1b genotípusban; továbbá NS5B variáns Y448H 1a genotípusban, és M414T és Y448H 1b genotípusban.

Rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók tartós fennállása

A paritaprevir, ombitaszvir és daszabuvir rezisztenciával összefüggő aminosav szubsztitúciók perzisztenciáját vizsgálták 1a genotípussal fertőzött vizsgálati alanyoknál IIb fázisú vizsgálatokban NS3-ban, NS5A-ban és NS5B-ben. Paritaprevir kezelés hatására megjelenő V36A/M, R155K vagy D168V variánsokat NS3-ban figyeltek meg 47 vizsgálati alanynál. Ombitaszvir kezelés hatására megjelenő M28T, M28V vagy Q30R variánsokat NS5A-ban figyeltek meg 32 vizsgálati alanynál. Daszabuvir kezelés hatására megjelenő M414T, G554S, S556G, G558R vagy D559G/N variánsokat NS5B-ben figyeltek meg 34 vizsgálati alanynál.

Az NS3 V36A/M és R155K variánsok, valamint az NS5B M414T és S556G variánsok a kezelést követő 48. héten is kimutathatók voltak, míg az NS3 D168V variánst és a többi NS5B variánst nem lehetett megfigyelni a kezelést követő 48. héten. Az NS5A-ban a kezelés hatására megjelenő összes variáns kimutatható maradt a kezelést követő 48. héten is. Az 1b genotípus mellett megfigyelhető magas SVR arány miatt ebben a genotípusban nem lehetett megállapítani a kezelés hatására megjelenő variánsok perzisztenciájának trendjeit.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A tény, hogy nem mutattak ki rezisztenciával összefüggő szubsztitúciót tartalmazó vírust, még nem utal arra, hogy a rezisztens vírus már nincs jelen klinikailag szignifikáns mennyiségben. Nem ismert annak a hosszú távú klinikai hatása a jövőbeni kezelésre, ha olyan vírus jelenik meg vagy válik perzisztenssé, amely Viekirax- és daszabuvir rezisztenciával összefüggő szubsztitúciót tartalmaz.

Keresztrezisztencia

Keresztrezisztencia várható az NS5A inhibitorok között, az NS3/4A proteáz inhibitorok között és a nem-nukleozid NS5B inhibitorok között osztályonként. Nem vizsgálták, hogy milyen hatása van korábbi ombitaszvir, paritaprevir vagy daszabuvir kezelésnek egyéb NS5A inhibitorok, NS3/4A proteáz inhibitorok, illetve NS5B inhibitorok hatásosságára.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

1-es genotípusú hepatitis C-fertőzött vizsgálati alanyok klinikai vizsgálatai
A ribavirinnel együtt vagy anélkül és a daszabuvirral kombinációban alkalmazott Viekirax hatásosságát és biztonságosságát nyolc, III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték, köztük két olyanban, melybe kizárólag cirrhosisos vizsgálati alanyokat vontak be (Child-Pugh A stádium); több mint 2360 olyan vizsgálati alanynál, akik 1-es genotípusú krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedtek a 6. táblázatban bemutatott módon.

6. táblázat: III. fázisú, globális multicentrikus, Viekirax-szal és daszabuvirral folytatott vizsgálatok ribavirinnel (RBV) vagy anélkül

Vizsgálat	Kezelt vizsgálati alanyok száma	HCV genotípus (GT)	A vizsgálati tervezés összefoglalása
Korábban nem kezelt, nem cirrhosisos			
SAPPHIRE I	631	GT1	'A' kezelési csoport: Viekirax és daszabuvir + RBV 'B' kezelési csoport: placebo
PEARL III	419	GT1b	'A' kezelési csoport: Viekirax és daszabuvir + RBV 'B' kezelési csoport: Viekirax és daszabuvir
PEARL IV	305	GT1a	'A' kezelési csoport: Viekirax és daszabuvir + RBV 'B' kezelési csoport: Viekirax és daszabuvir
GARNET (nyílt vizsgálat)	166	GT1b	Viekirax és daszabuvir (8 hét)
Peginterferonnal+ribavirinnel korábban kezelt, nem cirrhosisos			
SAPPHIRE II	394	GT1	'A' kezelési csoport: Viekirax és daszabuvir + RBV 'B' kezelési csoport: placebo
PEARL II (nyílt elrendezés)	179	GT1b	'A' kezelési csoport: Viekirax és daszabuvir + RBV 'B' kezelési csoport: Viekirax és daszabuvir
Korábban nem kezelt és peginterferonnal+ribavirinnel korábban kezelt, kompenzált cirrhosisban szenvedő			
TURQUOISE II (nyílt elrendezés)	380	GT1	'A' kezelési csoport: Viekirax és daszabuvir + RBV (12 hét) 'B' kezelési csoport: Viekirax és daszabuvir + RBV (24 hét)
TURQUOISE III (nyílt elrendezés)	60	GT1b	Viekirax és daszabuvir (12 hét)

A daszabuvir dózisa mind a nyolc vizsgálatban 250 mg naponta kétszer, a Viekirax dózisa pedig 25 mg/150 mg/100 mg volt naponta egyszer. Azoknál a vizsgálati alanyoknál, akik ribavirint kaptak,

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

a ribavirin dózisa 1000 mg volt naponta 75 kg alatti testtömeg esetén, és1200 mg volt naponta 75 kg vagy afeletti testtömeg esetén.

Az elsődleges végpont a tartós virológiai válasz (sustained virologic response, SVR) volt a HCV gyógyulási arányának megállapításához III. fázisú vizsgálatokban. Az SVR definíció szerint a mennyiségileg nem kifejezhető vagy kimutathatatlan HCV RNS volt 12 héttel a kezelés vége után (SVR12). A kezelés időtartama minden vizsgálatban rögzített volt, és ezt nem a vizsgálati alany HCV RNS-szintje irányította (nem volt válasz által irányított algoritmus). A klinikai vizsgálatok során a plazma HCV RNS-értékeit a High Pure System számára kifejlesztett COBAS TaqMan HCV-teszt (2.0 verzió) segítségével mérték meg (kivétel a GARNET vizsgálat, ahol COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV-tesztet (2.0 verzió) használtak). A High Pure System esetébe a mérés mennyiségi meghatározásának alsó határértéke (lower limit of quantification, LLOQ) 25 NE/ml, az AmpliPrep esetében a LLOQ 15 NE/ml volt.

Klinikai vizsgálatok korábban nem kezelt felnőtteknél

SAPPHIRE-I – 1. genotípus, korábban nem kezelt, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, kettős vak, placebo-kontrollos
Kezelés: Viekirax és daszabuvir, testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 hétig

A kezelt vizsgálati alanyok (N=631) medián életkora 52 év volt (tartomány: 18–70); 54,5% volt férfi; 5,4% volt fekete bőrű; 15,2% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 79,1% kiindulási HCV RNS-szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 15,4% hordozott portális fibrózist (F2) és 8,7% bridging (hídszerű) fibrózist (F3); 67,7% volt 1a genotípusú HCV-fertőzött; 32,3% volt 1b genotípusú HCV-fertőzött.

7. táblázat: SVR12 az 1. genotípussal fertőzött korábban nem kezelt vizsgálati alanyoknál a SAPPHIRE-I vizsgálatban

Kezelés kimenetele	**Viekirax és daszabuvir RBV-vel 12 héten át**		
	n/N	**%**	**95%-os CI**
Összesített SVR12	456/473	96,4	94,7, 98,1
1a genotípusú HCV	308/322	95,7	93,4, 97,9
1b genotípusú HCV	148/151	98,0	95,8, 100,0
Kimenetel SVR12 nélküli vizsgálati alanyoknál			
Kezelés közbeni (On-treatment) VF[a]	1/473	0,2	
Relapszus	7/463	1,5	
Egyéb	9/473	1,9	

a. Igazolt HCV ≥ 25 NE/ml szint kezelés során mért HCV RNS < 25 NE/ml érték után, igazolt 1 $\log_{10}$ NE/ml emelkedés a HCV RNS-szint mélypontjához képest, vagy HCV RNS perzisztensen ≥ 25 NE/ml legalább 6 hét kezelés mellett.
b. Az egyéb kategóriába tartozik a kezelés korai abbahagyása nem virológiai sikertelenség miatt és hiányzó HCV RNS-érték az SVR12 időablakban.

Az 1b genotípusú HCV-fertőzött vizsgálati alanyok közül egynél sem jelentkezett kezelés közbeni virológiai sikertelenség, és az 1b genotípusú HCV-fertőzött vizsgálati alanyok közül egynél jelentkezett relapszus.

PEARL-III – 1b genotípus, korábban nem kezelt, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, kettős vak, aktív kontrollos

Gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Kezelés:	Viekirax és daszabuvir ribavirin nélkül, vagy testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 hétig

A kezelt vizsgálati alanyok (N=419) medián életkora 50 év volt (tartomány: 19–70); 45,8% volt férfi; 4,8% volt fekete bőrű; 9,3% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 73,3% kiindulási HCV RNS-szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 20,3% hordozott portális fibrózist (F2) és 10,0% bridging (hídszerű) fibrózist (F3).

8. táblázat: SVR12 1b genotípussal fertőzött korábban nem kezelt vizsgálati alanyoknál a PEARL III vizsgálatban

Kezelés kimenetele	**Viekirax és daszabuvir 12 héten át**					
	RBV mellett			**RBV nélkül**		
	n/N	**%**	**95%-os CI**	**n/N**	**%**	**95%-os CI**
Összesített SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2 100,0
Kimenetel SVR12 nélküli vizsgálati alanyoknál						
Kezelés közbeni (On-treatment) VF	1/210	0,5		0/209	0	
Relapszus	0/210	0		0/209	0	
Egyéb	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – 1a genotípus, korábban nem kezelt, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés:	randomizált, globális multicentrikus, kettős vak, aktív kontrollos
Kezelés:	Viekirax és daszabuvir ribavirin nélkül, vagy testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 hétig

A kezelt vizsgálati alanyok (N=305) medián életkora 54 év volt (tartomány: 19–70); 65,2% volt férfi; 11,8% volt fekete bőrű; 20,7% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 86,6% kiindulási HCV RNS-szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 18,4% hordozott portális fibrózist (F2) és 17,7% bridging (hídszerű) fibrózist (F3).

9. táblázat: SVR12 1a genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt vizsgálati alanyoknál a PEARL IV vizsgálatban

Kezelés kimenetele	**Viekirax és daszabuvir 12 héten át**					
	RBV mellett			**RBV nélkül**		
	n/N	**%**	**95%-os CI**	**n/N**	**%**	**95%-os CI**
Összesített SVR12	97/100	97,0	93,7, 100.0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Kimenetel SVR12 nélküli vizsgálati alanyoknál						
Kezelés közbeni (On-treatment) VF	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relapszus	1/98	1,0		10/194	5,2	
Egyéb	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – 1b genotípus, korábban nem kezelt, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés:	nyílt, egykaros, globális multicentrikus
Kezelés:	Viekirax és daszabuvir 8 hétig

Az alapgyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A kezelt betegek (N = 166) medián életkora 53 év volt (tartomány: 22 - 82); 56,6% nő; 3% ázsiai; 0,6% fekete bőrű; 7,2% kiindulási HCV RNS-szintje volt legalább 6 000 000 NE/ml; 9%-nak volt előrehaladott fibrosisa (F3) és 98,2% volt 1b genotípusú HCV-fertőzött (egy-egy betegnek 1a, 1d és 6-os genotípusú fertőzése volt).

10. táblázat SVR12 1b genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt betegeknél, cirrhosis nélkül

	Viekirax és daszabuvir 8 hétig n/N (%)
SVR_{12}	160/163 (98,2)
95%-os CI[a]	96,1; 100,0
F0-F1	138/139 (99,3)[b]
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7)[c]

a. A binomiális eloszláshoz való normál közelítéssel számítva
b. Egy beteg abbahagyta a kezelést a beteg-együttműködés hiánya miatt
c. Relapszus 2/15 betegnél (igazolt HCV RNS ≥ 15 NE/ml a kezelés után az SVR12 időablak előtt vagy alatt, olyan betegekenél, akiknél a HCV RNS < 15 NE/ml volt az utolsó kontrollnál minimum 51 napos kezelés esetén)

Klinikai vizsgálatok korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt felnőtteknél

SAPPHIRE-II – 1-es genotípusú,korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezeltek, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, kettős vak, placebo-kontrollos
Kezelés: Viekirax és daszabuvir, testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 hétig

A kezelt vizsgálati alanyok (N=394) medián életkora 54 év volt (tartomány: 19–71); 49% volt korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló; 21,8% volt korábbi pegIFN/RBV részleges reagáló és 29,2% volt korábbi pegIFN/RBV visszaeső; 57,6% volt férfi; 8,1% volt fekete bőrű; 20,6% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 87,1% kiindulási HCV RNS-szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 17,8% hordozott portális fibrózist (F2) és 14,5% bridging (hídszerű) fibrózist (F3); 58,4% volt 1a genotípusú HCV-fertőzött; 41,4% volt 1b genotípusú HCV-fertőzött.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

11. táblázat: SVR12 1-es genotípussal fertőzött, peginterferonnal+ribavirinnel kezelt vizsgálati alanyoknál a SAPPHIRE-II vizsgálatban

	Viekirax és daszabuvir RBV-vel 12 héten át		
Kezelés kimenetele	**n/N**	**%**	**95%-os CI**
Összesített SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
1a genotípusú HCV	166/173	96,0	93,0, 98,9
Korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló	83/87	95,4	91,0, 99,8
Korábbi pegIFN/RBV részleges reagáló	36/36	100	100,0, 100,0
Korábbi pegIFN/RBV visszaeső	47/50	94,0	87,4, 100,0
1b genotípusú HCV	119/123	96,7	93,6, 99,9
Korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló	56/59	94,9	89,3, 100,0
Korábbi pegIFN/RBV részleges reagáló	28/28	100	100,0, 100,0
Korábbi pegIFN/RBV visszaeső	35/36	97,2	91,9, 100,0
Kimenetel SVR12 nélküli vizsgálati alanyoknál			
Kezelés közbeni (on-treatment) VF	0/297	0	
Relapszus	7/293	2,4	
Egyéb	4/297	1,3	

Az 1b genotípusú HCV-fertőzött vizsgálati alanyok közül egynél sem jelentkezett kezelés közbeni virológiai sikertelenség, és az 1b genotípusú HCV-fertőzött vizsgálati alanyok közül kettőnél jelentkezett relapszus.

PEARL-II – 1b genotípus, korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezeltek, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, nyílt elrendezésű
Kezelés: Viekirax és daszabuvir ribavirin nélkül, vagy testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 hétig

A kezelt vizsgálati alanyok (N=179) medián életkora 57 év volt (tartomány: 26–70); 35,2% volt korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló; 28,5% volt korábbi pegIFN/RBV részleges reagáló és 36,3% volt korábbi pegIFN/RBV visszaeső; 54,2% volt férfi; 3,9% volt fekete bőrű; 12,8% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 87,7% kiindulási HCV RNS-szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 17,9% hordozott portális fibrózist (F2) és 14,0% bridging (hídszerű) fibrózist (F3).

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

12. táblázat: SVR12 1b genotípussal fertőzött, korábban peginterferonnal+ribavirinnel kezelt vizsgálati alanyoknál a PEARL-II vizsgálatban

Kezelés kimenetele	Viekirax és daszabuvir 12 héten át					
	RBV mellett			RBV nélkül		
	n/N	%	95%-os CI	n/N	%	95%-os CI
Összesített SVR12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Korábbi pegIFN/RBV részleges reagáló	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Korábbi pegIFN/RBV visszaeső	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Kimenetel SVR12 nélküli vizsgálati alanyoknál						
Kezelés közbeni (On-treatment) VF	0/88	0		0/91	0	
Relapszus	0/88	0		0/91	0	
Egyéb	2/88	2,3		0/91	0	

Klinikai vizsgálatok kompenzált cirrhotikus vizsgálati alanyoknál

TURQUOISE-II – korábban nem kezelt vagy peginterferonnal+ribavirinnel kezelt, kompenzált cirrhosissal

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, nyílt elrendezésű
Kezelés: Viekirax és daszabuvir, testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 vagy 24 hétig

A kezelt vizsgálati alanyok (N=380) medián életkora 58 év volt (tartomány: 21–71); 42,1% volt korábban nem kezelt, 36,1% volt korábbi pegIFN/RBV nem-reagáló; 8,2% volt korábbi pegIFN/RBV részleges reagáló és 13,7% volt korábbi pegIFN/RBV relapszusos; 70,3% volt férfi; 3,2% volt fekete bőrű; 14,7% thrombocytaszáma kevesebb volt mint 90×10^9/l; 49,7% albuminszintje kevesebb volt mint 40 g/l; 86,1% kiindulási HCV RNS-szintje legalább 800 000 NE/ml volt; 24,7% kórtörténetében szerepelt depresszió vagy bipoláris zavar; 68,7% 1a genotípusú HCV-fertőzött volt, és 31,3% 1b genotípusú HCV-fertőzött.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

13. táblázat: SVR12 az 1-es genotípusú fertőzött és kompenzált cirrhotikus vizsgálati alanyoknál, akiket korábban nem kezeltek, illetve korábban pegIFN/RBV kezelésben részesültek

Kezelés kimenetele	Viekirax és daszabuvir RBV-vel kombináltan					
	12 hét			24 hét		
	n/N	%	CI[a]	n/N	%	CI[a]
Összesített SVR12	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
1a genotípusú HCV	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Korábban nem kezelt	59/64	92,2		53/56	94,6	
Korábban pegIFN/RBV nem reagálók	40/50	80,0		39/42	92,9	
Korábban pegIFN/RBV részleges reagálók	11/11	100		10/10	100	
Korábban pegIFN/RBV korábbi visszaesők	14/15	93,3		13/13	100	
1b genotípusú HCV	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Korábban nem kezelt	22/22	100		18/18	100	
Korábban pegIFN/RBV nem reagálók	25/25	100		20/20	100	
Korábban pegIFN/RBV részleges reagálók	6/7	85,7		3/3	100	
Korábban pegIFN/RBV korábbi visszaesők	14/14	100		10/10	100	
Kimenetel SVR12 nélküli vizsgálati alanyoknál						
Kezelés közbeni (on-treatment) VF	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relapszus	12/203	5,9		1/164	0,6	
Egyéb	4/208	1,9		2/172	1,21	

a. 97,5% konfidencia intervallumokat használnak a primer hatásossági végpontokhoz (összesített SVR12 ráta); 95%-os konfidencia intervallumokat használnak a kiegészítő hatásossági végpontoknál (SVR12 ráták az 1a és az 1b genotípusú HCV-fertőzött vizsgálati alanyoknál).

A 14. táblázat a relapszus rátákat mutatja 1a genotípussal fertőzött, cirrhotikus vizsgálati alanyoknál a kiindulási laboratóriumi értékek szerint.

14. táblázat: TURQUOISE-II: Relapszus ráták a kiindulási laboratóriumi értékek szerint a 12. és 24. héten, az 1a genotípussal fertőzött, kompenzált cirrhosisban szenvedő vizsgálati alanyoknál

	Viekirax és daszabuvir + RBV 12 hetes kar	**Viekirax és daszabuvir + RBV 24 hetes kar**
A kezelésre reagálók száma a kezelés végén	135	113
AFP* < 20 ng/ml, thrombocyta ≥ 90 × 10^9/l, ÉS albumin ≥ 35 g/l a kezelés előtt		
Igen (mindhárom fent felsorolt paraméterre)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Nem (bármelyik fent felsorolt paraméterre)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= szérum alfa-foetoprotein		

Azon a vizsgálati alanyokra vonatkozóan, akik mindhárom kedvező kiindulási laboratóriumi értékkel rendelkeztek (AFP < 20 ng/ml, thrombocyta ≥ 90 × 10^9/l és albumin ≥ 35 g/l a kezelés előtt) a relapszus ráták hasonlóak voltak a 12 és 24 hétig kezelt vizsgálati alanyoknál.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

TURQUOISE-III vizsgálat: korábban nem kezelt vagy peginterferonnal+ribavirinnel kezelt, kompenzált cirrhosisos

Vizsgálati elrendezés: globális multicentrikus, nyílt elrendezésű
Kezelés: Viekirax és daszabuvir, ribavirin nélkül, 12 hétig

60 beteget randomizáltak és kezeltek, és 60/60 (100%) érte el SVR12 választ. A fő jellemzőiket lásd alább.

15. táblázat A TURQUOISE-III vizsgálat fő demográfiai jellemzői

Jellemzők	**N = 60**
Életkor; medián (tartomány) év	60,5 (26-78)
Férfi nem, n (%)	37 (61)
Korábbi HCV-kezelés:	
Kezeletlen, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Kiindulási albuminszint, medián g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Kiindulási vérlemezkeszám, medián ($\times 10^9$/l)	182,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Klinikai vizsgálatok összesített elemzése

A válasz tartóssága

Összességében II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokból 660 vizsgálati alany rendelkezett HCV RNS eredményekkel az SVR12 és az SVR24 időpontokban. Ezen vizsgálati alanyok között az SVR12 SVR24-re vonatkozó pozitív prediktív értéke 99,8% volt.

Összesített hatásossági elemzés

III. fázisú klinikai vizsgálatokban 1075 vizsgálati alany kapott (beleértve 181, kompenzált cirrhosisban szenvedő beteget), kapta az ajánlott kezelést (lásd 4.2 pont). A 16. táblázat ezen vizsgálati alanyok SVR rátáit mutatja.

Az ajánlott kezelést kapó vizsgálati alanyok közül 97% érte el összességében az SVR-t (közülük 181 cirrhotikus vizsgálati alany ért el 97%-os SVR-t), miközben 0,5%-nál tapasztaltak virológiai áttörést és 1,2%-nál tapasztaltak kezelés utáni relapszust.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

16. táblázat: SVR12 ráták az ajánlott kezelési rendek betegcsoportonként

	HCV 1b genotípus Viekirax és daszabuvir		HCV 1a genotípus Viekirax és daszabuvir RBV-nel kombinálva	
	Cirrhosis nélkül	Kompenzált cirrhotikus vizsgálati alanyok	Cirrhosis nélkül	Kompenzált cirrhotikus vizsgálati alanyok
Kezelés időtartama	**12 hét**	**12 hét**	**12 hét**	**24 hét**
Korábban nem kezelt	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Korábban pegIFN+RBV kombinációval kezelt	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Korábbi relapszus	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Korábbi részleges válasz	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Korábbi nem reagáló	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Egyéb pegINF/RBV eredménytelenség	0	100% (18/18) +	0	0
ÖSSZESEN	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+Egyéb típusú pegIFN/RBV eredménytelenség közé tartozik a kevésbé jól dokumentált nem reagáló, relapszus/áttörés vagy egyéb pegIFN eredménytelenség

A ribavirin és daszabuvir nélkül adott Viekirax-ot 1b genotípusú fertőzésben szenvedő vizsgálati alanyok esetében az M13-393 (PEARL-I) és M12-536, II. fázisú vizsgálatokban értékelték. A PEARL-I vizsgálat az Egyesült Államokban és Európában, az M12-536 Japánban zajlott. A vizsgált, korábban már kezelt betegek elsősorban pegIFN/RBV terápiára nem reagálók voltak. Az ombitaszvir, paritaprevir, ritonavir dózisa sorrendben naponta egyszer 25 mg, 150 mg és 100 mg volt a PEARL-I vizsgálatban, míg a paritaprevir dózisa 100 mg vagy 150 mg volt az M12-536 vizsgálatban. A kezelés időtartama 12 hét volt korábban nem kezelt betegeknél, 12–24 hét volt korábban kezelt betegeknél és 24 hét volt cirrhosisos betegeknél. Összességében 107/113 nem cirrhosisos és 147/155 cirrhosisos vizsgálati alany érte el az SVR12 célt 12-24 hetes kezelés után.

A ribavirinnel és daszabuvir nélkül alkalmazott Viekirax-ot egy 12 hetes II. fázisú vizsgálatban (M11-652, AVIATOR) értékelték 1-es genotípusú, korábban nem kezelt és korábban kezelt, nem cirrhotikus vizsgálati alanyoknál. A paritaprevir dózisai 100 mg és 200 mg voltak, az ombitaszvir dózisa pedig 25 mg. A ribavirint testtömeg alapján adagolták (1000 mg-1200 mg naponta). Összességében 72/79 korábban nem kezelt (45/52 GT1a és 27/27 GT1b) és 40/45 korábban kezelt (21/26 GT1a és 19/19 GT1b) vizsgálati alany érte el az SVR12-t a 12 hetes kezelés végére.

A ribavirin dózismódosítás hatása az SVR valószínűségére

A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a vizsgálati alanyok 91,5%-ánál nem volt szükség a ribavirin adagjának módosítására a kezelés során. A vizsgálati alanyoknak annál a 8,5%-ánál, akiknél módosították a ribavirin dózisát, az SVR ráta (98,5%) hasonló volt azon vizsgálati alanyokéhoz, akiknél a kezelés során mindvégig fenntartható volt a ribavirin kezdődózisa.

A gyógyszerészi személy forgalomba hozatali engedélye megszűnt

TURQUOISE-I vizsgálat: korábban nem kezelt vagy peginterferonnal+ribavirinnel kezelt, HCV 1-es vagy 4-es genotípussal fertőzött és HIV-1 társfertőzöttek cirrhosis nélkül vagy kompenzált cirrhosissal

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, nyílt elrendezésű
Kezelés: Viekirax daszabuvirral vagy anélkül, testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel vagy anélkül, 12 vagy 24 hétig

A HCV/HIV-1-társfertőzésben szenvedő betegek adagolási javaslatait lásd a 4.2 pontban. A HCV 1-es vagy 4-es genotípusával fertőzött, HIV-1 társfertőzött vizsgálati alanyok stabil, HIV-1 elleni antiretrovirális terápiás (ART) kezelési renden voltak, amely tartalmazta a ritonavirrel fokozott atazanavirt, raltegravirt, dolutegravirt (csak a 2. részben) vagy darunavirt (csak az 1b. részben és GT4 2. részben), és amely a kezelés központi elemét képező tenofovirral és emtricitabinnal vagy a lamivudinnal együtt került alkalmazásra.

A vizsgálat 1. része egy fázis II. pilot kohorsz volt, mely két részből állt: 1a. részből (63 vizsgálati alany) és 1b. rész (22 vizsgálati alany). A 2. rész egy fázis III. kohorsz volt, melybe 233 vizsgálati alany tartozott.

Az 1a. részben minden vizsgálati alany Viekirax-ot és daszabuvirt kapott ribavirinnel 12 vagy 24 hétig. A kezelt vizsgálati alanyok (N = 63) medián életkora 51 év volt (tartomány: 31-69); 24% fekete bőrű volt; 19% szenvedett kompenzált cirrhosisban; 67% nem részesült korábban HCV elleni kezelésben; 33%-nál zárult sikertelenül a pegIFN/RBV-vel végzett kezelés; 89% szenvedett 1a genotípusú HCV-fertőzésben.

Az 1b. részben minden vizsgálati alany Viekirax-ot és daszabuvirt kapott ribavirinnel 12 hétig. A kezelt vizsgálati alanyok (N = 22) medián életkora 54 év volt (tartomány: 34-68); 41% fekete bőrű volt; 14% szenvedett kompenzált cirrhosisban; 86% nem részesült korábban HCV elleni kezelésben; 14%-ánál zárult sikertelenül a pegIFN/RBV-vel végzett kezelés; 68% szenvedett 1a genotípusú fertőzésben.

A 2. részben az 1-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő vizsgálati alanyok Viekirax-ot és daszabuvirt kaptak ribavirinnel vagy anélkül 12 vagy 24 hétig. A 4-es genotípusú HCV-fertőzésben szenvedő vizsgálati alanyok Viekirax-ot kaptak ribavirinnel 12 vagy 24 hétig. A kezelt vizsgálati alanyok (N=233) medián életkora 49 év volt (tartomány: 26-69); 10% fekete bőrű volt; 12% szenvedett kompenzált cirrhosisban; 66% nem részesült korábban HCV elleni kezelésben; 32%-ánál zárult sikertelenül a pegIFN/RBV-vel végzett kezelés; 2%-ánál sikertelen volt a korábbi szofoszbuvir-kezelés.

A 17. táblázat az SVR12 elsődleges hatásossági elemzését mutatja HCV GT1/HIV-1-társfertőzötteknél, akik a TURQUOISE-I vizsgálat 2. részében az ajánlott kezelési sémát kapták.

17. táblázat: A TURQUIOISE-I 2. rész HCV GT1/HIV-1 társfertőzött vizsgálati alanyainak elsődleges SVR12 értékelése

Végpont	**Viekirax és daszabuvir ribavirinnel vagy anélkül 12 vagy 24 hétig N = 200[a]**
SVR12, n/N (%) [95%-os CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Kimenetel SVR12-t nem elérő vizsgálati alanyoknál	
Virológiai sikertelenség a kezelés alatt	1
Relapszus a kezelés után	1
Egyéb[b]	4

a. Minden HCV GT1 vizsgálati alany a 2. részben, kivéve azok a vizsgálati alanyok a G karon, akik nem a javasolt kezelési sémát kapták

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

b. Minden olyan vizsgálati alany, aki nemkívánatos esemény miatt abbahagyta a kezelést, megszakadt a követése vagy, kizárták a vizsgálatból, és akik újrafertőződtek

A vizsgálat egyéb részein végzett hatásossági elemzések hasonlóan magas SVR12 arányokat mutattak. Az 1a. részben 29/31 (93,5%) vizsgálati alany érte el az SVR12-t a 12 hetes karon (95%-os CI: 79,3%; 98,2%) és 29/32 (90,6%) a 24 hetes karon (95%-os CI: 75,8%; 96,8%). A 12 hetes karon 1 relapszus, a 24 hetes karon 1 kezelés alatti virológiai sikertelenség fordult elő. Az 1b. részben 22/22 (100%) vizsgálati alany érte el az SVR12-t (95%-os CI: 85,1%; 100%). A 2. részben 27/28 (96,4%) HCV GT4/HIV-1-társfertőzött érte el az SVR12-t (95%-os CI: 82,3%; 99,4%), és nem volt virológiai sikertelenség.

A HCV/HIV-1-társfertőzött vizsgálati alanyoknál az SVR12 arányok ezért megegyeztek a III. fázisú vizsgálatokban a csak HCV-vel fertőzött alanyoknál jelentkező SVR12 arányokkal.

CORAL-I vizsgálat: korábban nem kezelt vagy peginterferonnal+ribavirinnel kezelt, májtranszplantációt követően legalább 3 hónappal, vagy vesetranszplantációt követően legalább 12 hónappal

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, nyílt elrendezésű
Kezelés: Viekirax és daszabuvir, 12 vagy 24 héten át, ribavirinnel vagy anélkül (vizsgálatvezető által választott adag), 1-es és 4–es genotípussal fertőzöttek

A májtranszplantált, nem cirrhosisos és 1-es genotípussal fertőzött betegek Viekirax-ot és daszabuvirt kaptak 12-24 hétig, ribavirinnel vagy anélkül. A cirrhosisos májtranszplantált betegek Viekirax-ot és daszabuvirt kaptak ribavirinnel (GT1a: 24 hétig [n=4], GT1b: 12 hétig [n=2]). A vesetranszplantált, nem cirrhosisos betegeket 12 hétig kezelték (GT1a: ribavirinnel [n=9], GT1b: ribavirin nélkül [n=3]). A májtranszplantált, 4-es genotípussal fertőzött betegek Viekirax-ot kaptak ribavirinnel (nem cirrhosisos: 12 hétig [n=2] és cirrhosisos: 24 hétig [n=1]. A ribavirin dózisáról a vizsgálatvezető döntött, a legtöbb vizsgálati alany naponta 600-800 mg-ot kapott kezdő adagként, és a legtöbb vizsgálati alany a kezelés végén is naponta 600-800 mg-ot kapott.

Összesen 129 beteget kezeltek, 84 1a, 41 1b, 1 egyéb 1-es, 3 pedig 4-es genotípusú fertőzésben szenvedett. A betegek 61%-ánál a fibrózis stádium F0-F1, 26%-nál F2, 9%-nál F3 és 4%-nál F4 volt. 61%-uk kapott korábban HCV elleni kezelést a transzplantáció előtt. Immunszuppresszáns kezelésként a legtöbb beteg takrolimuszt (81%) szedett, a többiek ciklosporint.

Az összes, 1-es genotípussal fertőződött, májtranszplantált beteg közül 111/114 (97,4%) érte el az SVR12-t, kettőnél alakult ki relapszus a kezelést követően, egy betegnél pedig virológiai áttörés következett be a kezelés alatt. Az 1-es genotípussal fertőződött vesetranszplantált betegek közül 9/12 (75%) érte el az SVR12-t, habár nem figyeltek meg virológiai eredménytelenséget. Mindhárom (100%) 4-es genotípussal fertőződött, májtranszplantált beteg elérte az SVR12-t.

Opioid-szubsztitúciós kezelést kapó betegek körében végzett klinikai vizsgálat

Egy II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros vizsgálatban, 38, kezelésben korábban nem részesült vagy pegIFN/RBV kezelésben részesült, nem cirrhotikus, 1-es genotípussal fertőzött beteg, akik stabil dózisú metadon (N=19) vagy naloxonnal vagy anélkül alkalmazott buprenorfin (N=19) kezelés alatt álltak, 12 héten át Viekirax és daszabuvir kombinációval együtt alkalmazott ribavirin kezelést kapott. A kezelt vizsgálati alanyok medián életkora 51 év volt (tartomány: 26 - 64); 65,8% volt férfi és 5,3% volt fekete bőrű. A többségük (86,8%) kiinduláskori HCV RNS-szintje legalább 800 000 NE/ml volt és a többségüknek (84,2%) volt 1a genotípusú fertőzése; 15,8% hordozott portális fibrózist (F2) és 5,3% bridging (hídszerű) fibrózist (F3); és 94,7% nem kapott korábban HCV-kezelést.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Összességében, 38 vizsgálati alanyból 37 (97,4%) érte el az SVR12 választ. Egyetlen vizsgálati alanynál sem tapasztaltak virologiai hatástalanságot a kezelés során vagy relapszust.

RUBY-I: Korábban nem, vagy pegIFN+RBV-vel kezelt, súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő, cirrhosisos és nem cirrhosisos betegek körében végzett klinikai vizsgálat

Vizsgálati elrendezés: multicentrikus, nyílt elrendezésű
Kezelés: Viekirax és daszabuvir, ribavirinnel vagy anélkül, 12 vagy 24 héten át.

A súlyos vesekárosodás vagy az ESDR magában foglalja a 4-es stádiumú krónikus vesebetegséget, melynek meghatározása az eGFR <30-15 ml/perc/1,73 m^2, vagy az 5-ös stádiumú krónikus vesebetegséget, melyben az eGFR <15 ml/perc/1,73 m^2, vagy a hemodialízist igénylő állapotot. A kezelt betegek (N=68) medián életkora 58 év volt (tartomány: 32 - 77); 83,8%-uk volt férfi, 58,8% volt fekete, a betegek 73,5%-a 1a genotípusú HCV-vel fertőzött, 75%-uk 5-ös stádiumú krónikus vesebetegségben szenvedett, és 69,1%-uk volt hemodializált.
68 betegből 64 (94,1%) érte el az SVR12 választ. Egy betegnél alakult ki relapszus a kezelést követő 4. héten, 2 beteg idő előtt abbahagyta a gyógyszer szedését, és egy betegnél hiányozott az SVR12 adat.

Lásd még a 4.8 pontot a RUBY-I vizsgálat bővebb biztonságossági információiért.

Egy másik nyílt elrendezésű, 12 hetes fázis IIIb vizsgálatban nem cirrhosisos, korábban nem kezelt, 1a vagy 4-es genotípussal fertőzött, 4-es vagy 5-ös stádiumú krónikus vesebetegségben szenvedő betegnél (RUBY-II) értékelték a ribavirin nélkül adott Viekirax kezelést daszabuvirral kombinációban vagy anélkül, az SVR12 választ elérők aránya 94,4% (17/18) volt és egyetlen betegnél sem tapasztaltak virológiai hatástalanságot vagy relapszust a kezelés során.

Klinikai vizsgálatok 4-es genotípusú krónikus hepatitis C-fertőzött vizsgálati alanyoknál

PEARL-I vizsgálat: 4-es genotípusú, korábban nem kezeltek vagy peginterferonnal+ribavirinnel kezeltek, cirrhosis nélkül

Vizsgálati elrendezés:	randomizált, globális multicentrikus, nyílt elrendezésű
Kezelés:	korábban nem kezeltek: Viekirax ribavirin nélkül, vagy testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel 12 hétig korábban pegIFN/RBV kezelésben részesültek: Viekirax testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 hétig

A vizsgálati alanyok (N=135) medián életkora 51 év volt (tartomány: 19–70); 63,7% nem részesült korábban kezelésben, 17,0%-uk volt korábbi pegIFN/RBV nullreszponder, 6,7% volt parciális reszponder a pegIFN/RBV-re, 12,6%-nak volt pegIFN/RBV relapszusa, 65,2% volt férfi; 8,9% volt fekete bőrű; 69,6% kiinduláskori HCV RNS-szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 6,7%-nál állt fenn bridging (hídszerű) fibrózis (F3).

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

18. táblázat: A 4-es genotípussal fertőzött, korábban nem kezelt vagy korábban pegIFN/RBV-vel kezelt vizsgálati alanyok SVR12 mutatói a PEARL I vizsgálatban

Kezelés kimenetele	Ombitaszvir + paritaprevir + ritonavir* 12 héten át					
	Korábban nem kezelt RBV mellett		Korábban nem kezelt RBV nélkül		pegIFN + RBV-kezelt RBV-vel	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Összesített SVR12	42/42	100%	40/44	90,9%	49/49	100%
Kimenetel SVR12 nélküli vizsgálati alanyoknál						
Kezelés közbeni (On-treatment) VF	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0
Relapszus	0/42	0	2/44	4,5%	0/49	0
Egyéb	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0

* Az ombitaszvir tabletta, a paritaprevir tabletta és a ritonavir kapszula külön került beadásra.

AGATE-I vizsgálat: korábban nem kezeltek vagy peginterferonnal+ribavirinnel kezeltek, kompenzált cirrhosissal

Vizsgálati elrendezés: randomizált, globális multicentrikus, nyílt elrendezésű
Kezelés: Viekirax testtömeg alapján meghatározott ribavirinnel, 12 vagy 16 hétig

A vizsgálati alanyok medián életkora 56 év volt (tartomány: 32-81); 50%-uk nem részesült korábban kezelésben, 28% volt korábbi pegIFN/RBV nullreszponder; 10% volt korábbi parciális reszponder a pegIFN/RBV-re; 13%-nak volt korábban pegIFN/RBV relapszusa; 70% volt férfi; 17% volt fekete bőrű; 73%-uk kiinduláskori HCV RNS-szintje volt legalább 800 000 NE/ml; 17% thrombocytaszáma volt kevesebb mint 90×10^9/l; és 4% albuminszintje volt kevesebb mint 3,5 mg/dl.

19. táblázat A HCV 4-es genotípussal fertőzött, kompenzált cirrhosisos vizsgálati alanyok SVR12 mutatói

	Ombitaszvir + paritaprevir + ritonavir ribavirinnel	
	12 hét	16 hét
SVR12 % (n/N)	97% (57/59)	98% (60/61)
Kimenetel SVR12 nélküli vizsgálati alanyoknál		
Kezelés közbeni (On-treatment) VF	2 (1/59)	0 (0/61)
Kezelés utáni relapszus	0 (0/57)	0 (0/59)
Egyéb	2 (1/59)	2 (1/61)

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a Viekirax vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a krónikus hepatitis C-kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Viekirax és daszabuvir kombinációjának farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt vizsgálati alanynál és krónikus hepatitis C-fertőzött vizsgálati alanynál értékelték. A 20. táblázat a naponta egyszer alkalmazott 25 mg/150 mg/100 mg Viekirax és naponta kétszer alkalmazott 250 mg daszabuvir átlag C_{max} és AUC-értékét mutatja több dózis étkezés közbeni bevitele után egészséges önkénteseknél.

20. táblázat: A naponta egyszer alkalmazott 25 mg/150 mg/100 mg Viekirax és naponta kétszer alkalmazott 250 mg daszabuvir geometriai átlag C_{max} és AUC-értéke több dózis étkezés közbeni bevitele után egészséges önkénteseknél

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

Felszívódás

Az ombitaszvir, a paritaprevir és ritonavir *per os* alkalmazás után körülbelül 4-5 órás átlagos T_{max}-érték mellett szívódott fel. Miközben az ombitaszvir expozíció a dózissal arányos módon emelkedett, a paritaprevir és a ritonavir expozíciója a dózis-arányos módnál erőteljesebben emelkedett. Az ombitaszvir esetén minimális az akkumuláció, ritonavir és paritaprevir esetén 1,5-2-szeres. A kombinációs kezelés esetén a farmakokinetikai nyugalmi egyensúlyi állapot körülbelül 12 napos adagolás után alakul ki.

Az ombitaszvir és a paritaprevir abszolút biohasznosulása kb. 50%, Viekirax formájában, étellel együtt alkalmazva.

A paritaprevir/ritonavir daszabuvirra és ombitaszvirra gyakorolt hatása

Paritaprevir/ritonavir jelenlétében a daszabuvir expozíciók körülbebül 50-60%-kal csökkentek, míg az ombitaszvir expozíciók 31-47%-kal nőttek.

Az ombitaszvir paritaprevirra/ritonavirra gyakorolt hatása

Ombitaszvir jelenlétében a paritaprevir expozíciók minimális mértékben változtak (5-27% változás) míg a daszabuvir expozíciók körülbelül 30%-kal nőttek.

A daszabuvir paritaprevirre/ritonavirra gyakorolt hatása

Daszabuvir jelenlétében a paritaprevir expozíciók 50-65%-kal nőttek, míg az ombitaszvir jelenlétében nem volt változás.

Az étkezés hatásai

Az ombitaszvirt, a paritaprevirt és a ritonavirt étkezés közben kell bevenni. Az ombitaszvir, paritaprevir és ritonavir készítményekkel folytatott összes klinikai vizsgálat úgy zajlott, hogy a készítményeket étkezés közben alkalmazták.

Az étel 82%-kal fokozta az ombitaszvir, 211%-kal a paritaprevir és 49%-kal a ritonavir expozícióját (AUC) az éhomi állapothoz képest. Az expozíció fokozódása hasonló volt, függetlenül az elfogyasztott ételtől (pl. magas zsírtartalmú szemben a közepesen zsíros ételekkel) vagy annak

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

kalóriatartalmától (körülbelül 600 kcal szemben a körülbelül 1000 kcal-val). A felszívódás maximalizálása érdekében a Viekirax-ot étkezés közben kell bevenni, és ebből a szempontból nem fontos a táplálék zsír- és kalóriatartalma.

Eloszlás

Az ombitaszvir, paritaprevir és a ritonavir erősen kötődnek a plazmafehérjékhez. A plazmafehérjékhez való kötődés nem változik jelentős módon a vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél. Embereknél a vér-plazma koncentráció aránya 0,6-0,8 között mozgott, ami arra utal, hogy az ombitaszvir és a paritaprevir jellemző módon a teljes vérnek inkább a plazma kompartmentjébe oszlott el. Az ombitaszvir kb. 99,9%-ban kötődött humán plazmafehérjékhez. A paritaprevir kb. 97-98,6%-ban kötődött humán plazmafehérjékhez. A ritonavir 99%-nál is nagyobb mértékben kötődött humán plazmafehérjékhez.

Az in vitro adatok arra utalnak, hogy a paritaprevir a humán hepaticus uptake transzporterek, az OATP1B1 és az OATP1B3 szubsztrátja.

Biotranszformáció

Ombitaszvir

Az ombitaszvir amid-hidrolízis révén metabolizálódik, melyet oxidatív metabolizmus követ. Az önmagában 25 mg egyszeri dózisban bevett ^{14}C-ombitaszvir alkalmazása után a változatlan eredeti gyógyszer felelt a humán plazma összes radioaktivitásának 8,9%-áért; és humán plazmában összesen 13-féle metabolitot azonosítottak. Ezeknél a metabolitoknál nem elvárt, hogy legyen antivirális aktivitásuk vagy a megcélzott gyógyszerészeti aktivitáson felül más hatásuk.

Paritaprevir

A paritaprevirt főként a CYP3A4, és kisebb mértékben a CYP3A5 metabolizálja. ^{14}C-paritaprevir/ritonavir egyszeri, 200 mg/100 mg orális dózisának embereknél történő alkalmazása után az eredeti gyógyszer volt a legfőbb keringő komponens, mely a plazma radioaktivitásának körülbelül 90%-áért felelt. A paritaprevirnek legalább 5 kisebb metabolitját azonosították a keringésben, mely a plazma radioaktivitás körülbelül 10%-áért felelt. Ezeknél a metabolitoknál nem elvárt, hogy legyen antivirális hatásuk.

Ritonavir

A ritonavirt főként a CYP3A metabolizálja, kisebb mértékben pedig a CYP2D6. ^{14}C-ritonavir orális oldatának egyszeri 600 mg-os, embereknél alkalmazott dózisa után szinte a teljes plazma radioaktivitást a változatlan ritonavirnak tulajdonították.

Elimináció

Ombitaszvir

A daszabuvirral vagy anélkül adott ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir adagolást követően az ombitaszvir átlagos plazma felezési ideje mintegy 21-25 óra volt. A ^{14}C izotóppal jelzett ombitaszvir egyszeri 25 mg-os dózis beadását követően a radioaktivitás megközelítőleg 90%-a volt kimutatható a székletben és 2%-a a vizeletben. A változatlan formában ürülő eredeti vegyület, amely a székletben kimutatható teljes radioaktivitás 88%-áért felelt, azt jelzi, hogy az ombitaszvir elsődleges eliminációs útvonala a biliaris kiválasztás.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Paritaprevir

Az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombináció daszabuvirral vagy anélkül történő adagolása után a paritaprevir átlagos plazma felezési ideje körülbelül 5,5 óra volt. 200 mg-os ^{14}C -paritaprevir dózis és 100 mg-os ritonavir dózis együttes alkalmazása után a radioaktivitás körülbelül 88%-a jelent meg a székletben, míg a vizeletben csak korlátozott (8,8%) radioaktivitás volt kimutatható. A paritaprevir eliminációjához hozzájárult az anyagvegyület metabolizmusa és biliaris kiválasztódása.

Ritonavir

Az ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir adagolása után a ritonavir átlagos plazma felezési ideje körülbelül 4 óra volt. 600 mg ^{14}C-ritonavir orális oldat adagolása után a radioaktivitás 86,4%-a jelent meg a székletben és a dózis 11,3%-a választódott ki a vizeletben.

In vitro kölcsönhatási adatok

Az ombitaszvir és a paritaprevir klinikailag releváns koncentrációk mellett nem gátolja *in vivo* a szerves anion transzportert (OAT1) és várhatóan nem gátolják a szerves kation transzportereket (OCT1 és OCT2), a szerves anion transzportereket (OAT3) vagy a multidróg és toxin extrúzió fehérjéket (MATE1 és MATE2K). A ritonavir klinikailag releváns koncentrációban nem gátolja az OAT1 transzportert és várhatóan nem gátolja az OCT2, OAT3, MATE1 és MATE2K transzportereket.

Különleges betegcsoportok

Idősek

III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó populációs farmakokinetikai elemzési adatok alapján – a III. fázisú vizsgálatok medián életkorának számító 54 éves életkorhoz képesti bármely irányú 10 éves eltérés kb. 10%-os változást okoz az ombitaszvir és ≤20%-os változást okoz a paritaprevir expozíciójában. 75 év feletti betegekre vonatkozóan nincs farmakokinetikai információ.

Nem vagy testtömeg

III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó populációs farmakokinetikai elemzési adatok alapján nők esetében kb. 55%-kal, 100%-kal és 15%-kal magasabb az ombitaszvir, paritaprevir és a ritonavir expozíció, mint férfiaknál. A dózismódosítás nem alapján azonban nem indokolt. A III. fázisú vizsgálatok medián testtömegének számító 76 kg-hoz képesti bármely irányú 10 kg-os eltérés 10%-nál kisebb változást okoz az ombitaszvir expozíciójában és nem okoz változást a paritaprevir expozíciójában. A testtömeg nem jelentős előrejelző tényező a ritonavir expozícióval kapcsolatban.

Rassz vagy etnikai hovatartozás

III. fázisú klinikai vizsgálatokból származó populációs farmakokinetikai elemzési adatok alapján az ázsiai vizsgálati alanyok esetén 18-21%-kal magasabb az ombitaszvir expozíció és 37-39%-kal magasabb a paritaprevir expozíció, mint a nem ázsiai vizsgálati alanyoknál. A ritonavir expozíció hasonló volt az ázsiai és a nem ázsiai vizsgálati alanyoknál.

Vesekárosodás

Az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál az ombitaszvir, paritaprevir, és ritonavir expozíciójának változásai nem számítanak klinikailag szignifikáns változásnak. Végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekről korlátozottan rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy ebben a betegcsoportban sincs klinikailag szignifikáns expozíció-változás. Nincs szükség a daszabuvirral vagy anélkül alkalmazott Viekirax

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

dózismódosítására enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban, vagy dializált, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

A 25 mg ombitaszvir, 150 mg paritaprevir és a 100 mg ritonavir kombinációjának farmakokinetikáját értékelték 400 mg daszabuvir jelenlétében vagy anélkül enyhe (CrCl: 60-89 ml/min), közepesen súlyos (CrCl: 30–59 ml/min) és súlyos (CrCl: 15–29 ml/min) vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A Viekirax és daszabuvir alkalmazása után

A normál veseműködésű vizsgálati alanyokkal összehasonlítva az ombitaszvir expozíció hasonló volt az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekéhez. A normál veseműködésű vizsgálati alanyokkal összehasonlítva a paritaprevir C_{max} értékei hasonlóak voltak, de az AUC-értékek 19%-kal, 33%-kal és 45%-kal magasabbak voltak az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében. A ritonavir plazmakoncentrációja megnőtt beszűkült vesefunkció esetében: a C_{max} és AUC-értékek 26-42%-kal**,** 48–80%-kal, illetve 66-114% magasabbak voltak az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében.

Viekirax alkalmazása után

A Viekirax alkalmazása után az enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál az ombitaszvir, paritaprevir és ritonavir expozíciók változásai hasonlóak voltak azokhoz, amelyeket a daszabuvirral együtt alkalmazott Viekirax-kezelés mellett figyeltek meg, és ezeket nem tekintik klinikailag szignifikánsnak.

Májkárosodás

A Viekirax és daszabuvir alkalmazása után

A 25 mg ombitaszvir, 200 mg paritaprevir és 100 mg ritonavir 400 mg daszabuvirral való kombinációjának farmakokinetikáját értékelték nem HCV-fertőzött, enyhe (Child-Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) és súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál.

Enyhe májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál a paritaprevir, ritonavir és ombitaszvir átlag C_{max} és AUC-értékei sorrendben 29–48%-kal, 34–38%-kal és legfeljebb 8%-kal csökkentek a normál májfunkciójú vizsgálati alanyokéhoz képest.

Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál az ombitaszvir és a ritonavir átlag C_{max} és AUC-értékei sorrendben 29–30%-kal és 30–33%-kal csökkentek, míg a paritaprevir átlag C_{max} és AUC-értéke 26-62%-kal nőtt a normál májfunkciójú vizsgálati alanyokhoz képest (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál a paritaprevir átlag C_{max} és AUC-értékei 3,2-9,5-szeresre növekedtek; a ritonavir átlag C_{max} értékei 35%-kal alacsonyabbak voltak, míg AUC-értékei 13%-kal magasabbak voltak; az ombitaszvir átlag C_{max} és AUC értékei rendre 68%-kal és 54%-kal csökkentek összevetve a normál májfunkciójú vizsgálati alanyokkal, ezért a Viekirax nem alkalmazható súlyos májkárosodásban szenvedőknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A paritaprevir AUC-értéke 2,2-2,4-szeresre növekedett kompenzált cirrhosisos (Child-Pugh A stádiumú) és 3-4-szeresre Child-Pugh B stádiumú cirrhosisos HCV-fertőzött vizsgálati alanyoknál, a nem cirrhosisos vizsgálati alanyoknál mérthez képest.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Viekirax alkalmazása után

A 25 mg ombitaszvir, 200 mg paritaprevir és 100 mg ritonavir kombinációjának farmakokinetikáját nem értékelték enyhe (Child-Pugh A stádium), közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) és súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál. A 25 mg ombitaszvir, 200 mg paritaprevir és 100 mg ritonavir és 400 mg daszabuvir kombinációjának farmakokinetikai értékelésének eredményeit lehet extrapolálni a 25 mg ombitaszvir, 200 mg paritaprevir és 100 mg ritonavir kombinációjára.

Gyermekek és serdülők

A Viekirax farmakokinetikai tulajdonságait gyermekeknél és serdülőknél nem állapították meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ombitaszvir

Az ombitaszvir és legfőbb inaktív humán metabolitjai (M29, M36) nem mutattak genotoxicitást *in vitro* vagy *in vivo* mérésekben, beleértve a bakteriális mutagenicitást, a kromoszóma abberációt, melyhez humán perifériás limfocitákat használnak és *in vivo* egér mikronukleus méréseket.

Az ombitaszvir nem volt karcinogén egy 6 hónapos transzgén egér vizsgálatban egészen a legmagasabb vizsgált dózisig (150 mg/kg/nap), melynek eredményeként körülbelül 26-szor magasabb ombitaszvir AUC-expozíció alakult ki, mint embereknél az ajánlott 25 mg klinikai dózis mellett.

Hasonlóképpen, egy 2 éves, patkányokon végzett vizsgálatban az ombitaszvir a legmagasabb vizsgált dózisig (30 mg/kg naponta), amely a 25 mg-os humán expozíció 16-szorosát jelentette, nem volt karcinogén.

Az ombitaszvir malformatiókat okozott nyulakban, a javasolt klinikai dózisnál kialakuló AUC négyszeresének megfelelő maximális expozíciók mellett. Alacsony incidenciájú malformatiókat figyeltek meg főként a szemeket (microphthalmia) és a fogakat (hiányzó metszőfogak) érintően. Egerekben a nyitott szemhéj megnövekedett incidenciája volt jelen az ombitaszvirt kapó anyaállatok magzatainál, azonban az ombitaszvir kezeléssel való összefüggés bizonytalan. Az ombitaszvir fő, inaktív humán metabolitja nem volt teratogén egerekben, az emberben javasolt klinikai dózis mintegy 26-szorosát meghaladó expozíció esetén. Egerekkel elvégzett vizsgálatban az ombitaszvir nem volt hatással a termékenységre.
A változatlan ombitaszvir volt a szoptató patkányok tejében megfigyelt domináns összetevő, és nem volt hatása a szoptatott kölykökre. Vemhes patkányoknál az ombitaszvir eredetű anyag minimális mértékben jutott át a placentán.

Paritaprevir/ritonavir

A paritaprevir pozitív eredményt adott egy *in vitro* humán kromoszóma abberációs tesztben. A paritaprevir negatív eredményt adott egy bakteriális mutációs tesztben, és két *in vivo* genetikai toxikológiai mérés során is (patkány csontvelő mikronukleusz és patkány máj Comet teszt).

A paritaprevir/ritonavir nem volt karcinogén egy 6 hónapos transzgén egér vizsgálatban egészen a legmagasabb vizsgált dózisig (300 mg/30 mg/kg/nap), melynek eredményeként körülbelül 38-szor magasabb paritaprevir AUC-expozíció alakult ki, mint embereknél az ajánlott 150 mg klinikai dózis mellett. Ehhez hasonló módon a paritaprevir/ritonavir a legmagasabb vizsgált dózisig (300 mg/30 mg/kg/nap) nem mutatott karcinogenitást egy 2 éves patkány vizsgálatban, mely az embernél a 150 mg dózis esetén kialakuló paritaprevir AUC-expozíció körülbelül 8-szorosát eredményezte.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A paritaprevir/ritonavir alacsony incidenciájú malformatiokat (nyitott szemhéj) okozott egerek esetében, a javasolt klinikai dózis esetében fennálló humán expozíció 32/8-szorosának megfelelő expozíció mellett. A paritaprevir/ritonavir kezelésnek egereknél nem volt hatása az embrio-fetális életképességre vagy a termékenységre patkányokon vizsgálva olyan expozíció mellett, amelyek az embereknél a javasolt klinikai dózis hatására kialakuló expozíciónak körülbelül 2–8-szorosa.
A paritaprevir és az M13 nevű hidrolízis terméke volt a szoptató patkányok tejében előforduló domináns összetevő, melynek nem volt hatása a szoptatott kölykökre. A paritaprevirből származó anyag csak minimális mértékben jutott át terhes patkányok esetén a placentába.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Kopovidon
Tokoferszolán
Propilén-glikol-monolaurát
Szorbitán-monolaurát
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E 551)
Nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol) (E 1203)
Makrogol (3350)
Talkum (E 553b)
Titán-dioxid (E 171)
Vörös vas-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PCTFE alumíniumfólia buborékcsomagolás.
56 db tablettát tartalmazó kiszerelés (a gyűjtőcsomagolás dobozában 4 db, egyenként 14 db tablettát tartalmazó belső doboz található).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/982/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. január 15.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. szeptember 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján http://www.ema.europa.eu található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

56 (4 csomagban egyenként 14) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás doboza - blue box-szal

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmtabletta
ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 12,5 mg ombitaszvirt, 75 mg paritaprevirt és 50 mg ritonavirt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás: 56 db (4 csomagban egyenként 14 db) filmtabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra
Vegyen be minden reggel **két** tablettát.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/982/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

viekirax

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN:

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

14 filmtablettát tartalmazó belső doboz, a gyűjtőcsomagolás része – blue box nélkül

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmtabletta
ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 12,5 mg ombitaszvirt, 75 mg paritaprevirt és 50 mg ritonavirt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 db filmtabletta.
Gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót.
Szájon át történő alkalmazásra
Vegyen be minden reggel **két** tablettát.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/982/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

viekirax

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg tabletta
ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AbbVie (logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmtabletta
ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Viekirax és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Viekirax szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Viekirax-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell tárolni a Viekirax-ot?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Viekirax és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Viekirax hatóanyagai az ombitaszvir, a paritaprevir és a ritonavir. A Viekirax egy vírusellenes gyógyszer, amelyet felnőtteknél a krónikus (hosszú távú) hepatitisz C-fertőzés (a hepatitisz C vírus által okozott, májat érintő fertőző betegség) kezelésére alkalmaznak.
A három hatóanyag kombinációja meggátolja a hepatitisz C-vírus szaporodását és azt, hogy új sejteket fertőzhessen meg, ezáltal idővel eltávolítja a véréből a vírust. Az ombitaszvir és a paritaprevir a vírus szaporodásához szükséges két létfontosságú fehérjét gátol. A ritonavir „serkentőként” meghosszabítja a paritaprevir hatását a szervezetben.

A Viekirax tablettákat más vírusellenes gyógyszerekkel, például daszabuvirral és ribavirinnel szedik. Kezelőorvosa elmondja majd Önnek, hogy ezek közül a gyógyszerek közül melyiket szedje a Viekirax mellett.

Nagyon fontos, hogy a Viekirax mellett szedett többi vírusellenes gyógyszer betegtájékoztatóját is elolvassa. Ha bármilyen kérdése van az Ön által szedett gyógyszerekkel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

2. Tudnivalók a Viekirax szedése előtt

Ne szedje a Viekirax-ot:
- ha allergiás az ombitaszvirra, paritaprevirre, ritonavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely egyéb összetevőjére.
- ha közepesen súlyos vagy súlyos májproblémái vannak, a hepatitisz C-betegségen kívül.
- ha Ön az alábbi táblázatban szereplő gyógyszerek bármelyikét szedi. Erre azért van szükség, mert súlyos vagy életveszélyes hatások alakulhatnak ki, ha a Viekirax-ot ezekkel a gyógyszerekkel együtt veszi be. Ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a Viekirax hatását, illetve a Viekirax is befolyásolhatja, hogy ezek a gyógyszerek hogyan hatnak.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszerek, melyeket tilos a Viekirax-szal együtt szedni	
Gyógyszer vagy hatóanyag	**A gyógyszer rendeltetése**
alfuzozin	a prosztata megnagyobbodására
amiodaron, dizopiramid, dronedaron	a szabálytalan szívverés kezelésére
asztemizol, terfenadin	allergiás tünetek esetén. Lehet, hogy ezek a gyógyszerek vény nélkül is kaphatók.
atorvasztatin, lovasztatin, szimvasztatin, lomitapid	a vér koleszterinszintjének csökkentésére
karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál	epilepsziára
ciszaprid	bizonyos gyomorproblémák enyhítésére
klaritromicin, fuzidinsav, rifampicin, telitromicin	baktériumfertőzésekre
kolhicin azoknál a betegeknél, akiknek súlyos máj- vagy vesebetegségük van	köszvényes rohamok enyhítésére
konivaptán	a vér nátriumszintjének normalizálására
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, szakvinavir, tipranavir, nevirapin, indinavir, kobicisztát	HIV-fertőzésre
apalutamid, enzalutamid	prosztatarák kezelésére
ergotamin, dihidroergotamin	migrénes fejfájásra
ergonovin, metilergometrin	gyermekszülésnél alkalmazzák
etinilösztradiol-tartalmú gyógyszerek, mint például a legtöbb fogamzásgátló tabletta és hüvelygyűrű	fogamzásgátlásra
itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol	gombás fertőzésekre
midazolam, triazolam (szájon át szedve)	szorongásra, alvási nehézségre
mitotán	a rosszindulatú mellékvese-daganatok tüneteinek kezelésére
pimozid, lurazidon	skizofrénia kezelésére
kvetiapin	a skizofrénia, bipoláris zavar és a major depresszió kezelésére
kinidin	rendellenes szívverésre vagy maláriára
ranolazin	krónikus anginára (mellkasi fájdalom)
szalmeterol	asztmára
szildenafil	amikor egy pulmonális artériás hipertónia nevű szív- és tüdőbetegség kezelésére alkalmazzák
közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*)	gyógynövénykészítmény szorongásra és enyhe depresszióra. A gyógyszer vény nélkül is kapható
tikagrelor	a vérrögképződés megszüntetésére

Ne szedje a Viekirax-ot, ha az alábbiak bármelyike fennáll Önnél. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt bevenné a Viekirax-ot.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Viekirax szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:
- ha a hepatitisz C-fertőzésen kívül más májbetegsége is van;
- jelenleg vagy korábban fennálló heptatitis B vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi az Ön állapotát;
- ha cukorbeteg. A Viekirax szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegségre szedett gyógyszerei adagolásának

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint a Viekirax.

Ha a Viekirax-ot daszabuvirral szedi, értesítse kezelőorvosát, ha a következő tüneteket észleli, mert ezek a májproblémák súlyosbodásának a jelei lehetnek:
- émelyeg (hányingere van), hány, vagy elveszti az étvágyát
- azt veszi észre, hogy sárgul a bőre vagy a szeme
- vizelete a szokásosnál sötétebb
- zavartságot észlel
- a haskörfogat megnagyobbodását tapasztalja

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre (vagy ha bizonytalan ebben), beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt bevenné a Viekirax-ot.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel. Depressziót, ideértve öngyilkossági gondolatokat és magatartást jelentettek egyes, ezt a gyógyszert szedő betegeknél, különösen azoknál, akiknek kórelőzményében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepelt, vagy ribavirinnel együtt szedték ezt a gyógyszert. Ön vagy gondozója tájékoztassa kezelőorvosát azonnal, ha bármilyen viselkedési vagy hangulati változást tapasztal.

Vérvizsgálatok
Kezelőorvosa vérvizsgálatot végez a Viekirax-kezelés előtt, alatt és után. Ez azért történik, mert a kezelőorvos így:
- Eldöntheti, milyen egyéb gyógyszereket szedjen a Viekirax mellett és mennyi ideig.
- Megerősítheti, hogy a kezelés működött-e és szervezete mentes-e a hepatitisz C-vírustól.
- Ellenőrizheti a Viekirax vagy azon egyéb vírusellenes gyógyszerek mellékhatásait, amelyeket kezelőorvosa a Viekirax-szal együttes alkalmazásra írt fel (pl. „daszaburvir” és „ribavirin”).

Gyermekek és serdülők
Ne adjon Viekirax-ot 18 évesnél fiatalabb gyermeknek vagy serdülőnek. A Viekirax alkalmazását gyermekeknél és serdülőknél még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Viekirax
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Létezik néhány gyógyszer, amelyeket **tilos szedni** Viekirax-kezelés mellett – lásd a „Gyógyszerek, melyeket tilos a Viekirax-szal együtt szedni” című fenti táblázatot.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gyógyszerészét, mielőtt bevenné a Viekirax-ot, ha az alábbi táblázatban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi. Előfordulhat, hogy a kezelőorvosnak módosítania kell ezen gyógyszerek adagolását. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha hormonális fogamzásgátlókat szed. Lásd alább a fogamzásgátlókkal kapcsolatos részt.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Gyógyszerek, amelyekről feltétlenül tájékoztatnia kell kezelőorvosát, mielőtt elkezdi a Viekirax-ot szedni	
Gyógyszer vagy hatóanyag	**A gyógyszer rendeltetése**
alprazolám, diazepám	szorongásra, pánikrohamokra és alvási nehézségre
ciklosporin, everolimusz, szirolimusz, takrolimusz	az immunrendszer elnyomására
ciklobenzaprin, karizoprodol	izomgörcsökre
kolchicin normál vese- és májfunkciós vizsgálati eredményű betegeknél	köszvényrohamok vagy familiáris mediterrán láz kezelésére
digoxin, amlodipin, nifedipin, valzartán, diltiázem, verapamil, kandezartán, lozartán	szívproblémákra vagy magas vérnyomásra
enkorafenib	bőrrákra
furoszemid	túl sok folyadékfelhalmozódás ellen a szervezetben
fosztamatinib	alacsony vérlemezkeszám kezelésére
hidrokodon	fájdalomra
levotiroxin	pajzsmirigy rendellenességekre
rilpivirin, darunavir, atazanavir	HIV-fertőzésre
omeprazol, lanzoprazol, ezomeprazol	gyomorfekélyre és egyéb gyomorproblémákra
ibrutinib, imatinib	bizonyos vérrákok kezelésére
fluvasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin	a vér koleszterinszintjének csökkentésére
dabigatrán	vérhígításra
fexofenadin	szénanáthára
s-mefenitoin	epilepsziára
szulfaszalazin	gyulladásos bélbetegségre
repaglinid	vércukorszint csökkentésére
eritromicin	baktérium fertőzésekre
szteroid vagy kortikoszteroid gyógyszerek (pl. flutikazon)	számos eltérő betegség esetén, beleértve a súlyos betegségeket és allergiákat
trazodon	szorongás és depresszió kezelésére
warfarin és egyéb hasonló, K-vitamin antagonistának nevezett gyógyszerek*	vérhígításra

*Kezelőorvosa gyakrabban rendelhet vérvételt, hogy ellenőrizze a véralvadását.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre nézve (vagy ha bizonytalan ebben), beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt elkezdené szedni a Viekirax-ot.

Terhesség és fogamzásgátlás

A Viekirax terhesség alatti hatásai nem ismertek. A Viekirax nem alkalmazható terhesség alatt, illetve olyan fogamzóképes korú nőknél, akik nem használnak hatásos fogamzásgátlást.

- Önnek és partnerének hatásos fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kezelés alatt. Etinilösztradiolt tartalmazó fogamzásgátló gyógyszereket nem lehet a Viekirax-szal kombinációban alkalmazni. Kérdezze meg kezelőorvosát az Önnek legjobban megfelelő fogamzásgátló módszerről.

Különleges elővigyázatosság szükséges, ha a Viekirax-ot ribavirinnel együtt alkalmazzák. A ribavirin súlyos születési rendellenességeket okozhat. A ribavirin a kezelés abbahagyása után még hosszú ideig a szervezetben marad, ezért hatásos fogamzásgátlást kell használni a kezelés alatt és azt követően bizonyos ideig.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- Fennáll a születési rendellenességek kockázata, ha a ribavirint kapó női beteg teherbe esik.

- Akkor is fennáll a születési rendellenességek kockázata, ha a ribavirint kapó férfi beteg női partnere teherbe esik.

- Nagyon figyelmesen olvassa el a „Fogamzásgátlás” szakaszt a ribavirin betegtájékoztatójában. Fontos, hogy a férfiak és nők is elolvassák a tájékoztatót.

- Ha Ön vagy partnere teherbe esik a Viekirax és ribavirin kezelés ideje alatt vagy az azt követő hónapokban, azonnal keresse fel kezelőorvosát.

Szoptatás
Viekirax kezelés alatt nem szabad szoptatni. Nem ismert, hogy a Viekirax hatóanyaga (ombitaszvir, paritaprevir és ritonavir) kiválasztódik-e az anyatejbe.

A Viekirax hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A betegek közül néhányan rendkívüli fáradtságról számoltak be a Viekirax és a hepatitisz C-fertőzésre szedett egyéb gyógyszerek szedése alatt. Ha fáradtnak érzi magát, ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Viekirax-ot?

Ezt a gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Viekirax tablettát rendszerint más vírusellenes gyógyszerekkel, például daszabuvirral vagy ribavirinnel kell bevenni.

Mennyit kell bevenni?
A készítmény ajánlott adagja két tabletta, reggel egyszerre bevéve.

Hogyan kell bevenni?
- A tablettákat reggel, étkezés közben vegye be. Az étel típusa nem fontos.
- A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni.
- A tablettákat ne rágja meg, ne porítsa vagy ne törje szét, mert keserű íze lehet.

Mennyi ideig kell szedni a Viekirax-ot?
Ön 8, 12 vagy 24 hétig fogja szedni a Viekirax-ot. Kezelőorvosa tájékoztatja majd, hogy mennyi ideig tart a kezelése. Ne hagyja abba a Viekirax szedését, kivéve, ha kezelőorvosa mondja ezt Önnek. Nagyon fontos, hogy a teljes kezelési időszakot teljesítse. Így van a legnagyobb esélye, hogy a gyógyszerek elmulasszák a hepatitisz C-vírusfertőzést.

Ha az előírtnál több Viekirax-ot vett be
Ha véletlenül többet vett be az ajánlott dózisnál, lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, vagy azonnal menjen be a legközelebbi kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását, így könnyen el tudja mondani, mit vett be.

Ha elfelejtette bevenni a Viekirax-ot
Fontos, hogy ne maradjon ki a gyógyszer egyetlen adagja sem. Ha kimarad egy adag és:
- **Több mint 12 óra van hátra** a következő adag bevételéig – amilyen hamar csak lehet, étellel vegye be a kimaradt adagot.
- **Kevesebb mint 12 óra** van a következő adag bevételéig – ne vegye be a kimaradt adagot, a következő adagot a szokásos módon vegye be étellel.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Hagyja abba a Viekirax szedését, és azonnal keresse fel kezelőorvosát vagy kérjen orvosi segítséget, ha az alábbiak bármelyike előfordul Önnél:

Mellékhatások a Viekirax daszabuvirral vagy anélkül, és ribavirinnel vagy anélkül történő alkalmazásakor:

Gyakoriság nem ismert: a rendelkezésekre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg

- Súlyos allergiás reakció, melynek a tünetei közé tartozhat:
  - Légzési vagy nyelési nehézség
  - Szédülés vagy szédelgés, melyet okozhat alacsony vérnyomás
  - Az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata
  - Kiütés és bőrviszketés

- Rosszabbodó májproblémák. A tünetek közé tartozhat:
  - Hányinger, hányás, vagy étvágytalanság
  - A bőr vagy a szemek sárgás elszíneződése
  - A szokásosnál sötétebb vizelet
  - Zavartság
  - A gyomortájék duzzanata

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi mellékhatásokat tapasztalja.

Mellékhatások, ha a Viekirax-ot daszabuvirral együtt alkalmazza:

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- Viszketés.

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- A bőr rétegeinek duzzanata, ami a test bármely részét érintheti, beleértve az arcot, a nyelvet vagy a garatot, és nyelési vagy légzési nehézségeket okozhat (angioödéma)

Mellékhatások, ha a Viekirax-ot daszabuvirral és ribavirinnel együtt alkalmazza:

Nagyon gyakori: 10 beteg közül 1-nél többet érinthet

- Erős fáradtságérzés
- Émelygés (hányinger)
- Viszketés
- Alvási nehézség (álmatlanság)
- Gyengeség, erőtlenség
- Hasmenés

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- Anémia (alacsony vörösvértestszám)
- Hányás

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

- Kiszáradás

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

- A bőr rétegeinek duzzanata, ami a test bármely részét érintheti, beleértve az arcot, a nyelvet vagy a garatot, és nyelési vagy légzési nehézségeket okozhat (angioödéma)

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell tárolni a Viekirax-ot?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő {EXP} után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Viekirax?
- Tablettánként 12,5 mg ombitaszvirt, 75 mg paritaprevirt és 50 mg ritonavirt tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
  - Tablettamag: kopovidon, tokoferszolán, propilén-glikol-monolaurát, szorbitán-monolaurát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E 551), nátrium-sztearil-fumarát.
  - A tabletta filmbevonata: poli(vinil-alkohol) (E 1203), makrogol (3350), talkum (E 553b), titán-dioxid (E 171) és vörös vas-oxid (E 172).

Milyen a Viekirax külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
A Viekirax tabletta rózsaszín, hosszúkás, domború, 18,8 mm × 10,0 mm méretű filmtabletta, „AV1” jelzéssel. A Viekirax tabletta 2 db tablettát tartalmazó buborékcsomagolásban kerül kiszerelésre. Dobozonként 56 db tablettát tartalmaz (gyűjtőcsomagolás - benne 4 belső doboz egyenként 14 db tablettával).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt