Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 12,5 mg di ombitasvir, 75 mg di paritaprevir e 50 mg di ritonavir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse rivestite con film di colore rosa, oblunghe, biconvesse, di dimensioni pari a 18,8 mm x 10,0 mm, con la scritta 'AV1' impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Viekirax è indicato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C cronica (*chronic hepatitis C*, CHC) negli adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica per il genotipo del virus dell'epatite C (HCV), vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Viekirax deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione dell'epatite C cronica.

Posologia

La dose orale raccomandata di Viekirax è di due compresse da 12,5 mg /75 mg /50 mg una volta al giorno, con il cibo.

Viekirax deve essere usato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'infezione da HCV (vedere la Tabella 1).

Medicinale non più autorizzato

Tabella 1. Medicinale(i) raccomandato(i) co-somministrato(i) e durata del trattamento con Viekirax in base alla popolazione di pazienti

Popolazione di pazienti	Trattamento*	Durata
Genotipo 1b, senza cirrosi o con cirrosi compensata	Viekirax + dasabuvir	12 settimane 8 settimane possono essere prese in considerazione per i pazienti con infezione da genotipo 1b non trattati in precedenza con fibrosi di intensità da minima a moderata** (vedere sezione 5.1, studio GARNET)
Genotipo 1a, senza cirrosi	Viekirax + dasabuvir + ribavirina*	12 settimane
Genotipo 1a, con cirrosi compensata	Viekirax + dasabuvir + ribavirina*	24 settimane (vedere paragrafo 5.1)
Genotipo 4, senza cirrosi o con cirrosi compensata	Viekirax + ribavirina	12 settimane
*Nota: Seguire le raccomandazioni posologiche per il genotipo 1a nei pazienti con infezione da sottotipo non noto del genotipo 1 o con infezione da genotipo 1 misto. ** Durante la valutazione della gravità della malattia epatica tramite metodologie non invasive, la combinazione di biomarcatori del sangue o una combinazione della misurazione della rigidità epatica e dell'esame del sangue migliorano l'accuratezza e devono essere tenuti in considerazione in tutti i pazienti con fibrosi di intensità moderata prima del trattamento per 8 settimane.		

Per istruzioni specifiche sul dosaggio di dasabuvir e ribavirina, comprese le modifiche della dose, si rimanda al rispettivo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Dosi dimenticate
Nel caso in cui una dose di Viekirax venga dimenticata, la dose prescritta può essere assunta entro 12 ore. Se sono trascorse più di 12 ore dall'orario abituale di assunzione di Viekirax, la dose dimenticata NON deve essere assunta e il paziente deve assumere la dose successiva in base allo schema posologico abituale. I pazienti devono essere istruiti a non assumere una dose doppia.

Popolazioni speciali

Co-infezione da HIV-1

Devono essere seguite le raccomandazioni posologiche riportate nella Tabella 1. Per raccomandazioni posologiche relative a medicinali antivirali anti-HIV, fare riferimento ai paragrafi 4.4 e 4.5. Vedere i paragrafi 4.8 e 5.1 per informazioni aggiuntive.

Pazienti trapiantati di fegato

Si raccomanda un trattamento di associazione di Viekirax e dasabuvir con ribavirina di durata pari a 24 settimane nei pazienti trapiantati di fegato con infezione da HCV di genotipo 1. Viekirax in associazione

Medicinale non più autorizzato

con ribavirina è raccomandato nell'infezione di genotipo 4. Può essere appropriato l'impiego di una dose iniziale ridotta di ribavirina. Nello studio su pazienti dopo trapianto di fegato, la posologia di ribavirina è stata personalizzata e la maggior parte dei soggetti ha ricevuto una dose compresa tra 600 e 800 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Per le raccomandazioni posologiche con gli inibitori della calcineurina, vedere il paragrafo 4.5.

Anziani

Un aggiustamento della dose di Viekirax nei pazienti anziani non è giustificato (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave, o malattia renale allo stadio terminale in dialisi non è necessario alcun aggiustamento della dose di Viekirax (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti che necessitano di ribavirina, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina per le informazioni sull'uso in pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A secondo Child-Pugh) non è necessario alcun aggiustamento della dose di Viekirax. Viekirax è controindicato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (Classe B o C secondo Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Viekirax nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film sono per uso orale. I pazienti devono essere istruiti a deglutire le compresse intere (ovvero i pazienti non devono masticare, frantumare o sciogliere la compressa). Per ottimizzare l'assorbimento, le compresse di Viekirax devono essere assunte con il cibo, indipendentemente dal contenuto di grassi o di calorie del cibo stesso (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (Classe B o C secondo Child-Pugh) (vedere paragrafo 5.2).

Impiego di medicinali contenenti etinilestradiolo, quali la maggior parte dei contraccettivi orali di tipo combinato o degli anelli vaginali contraccettivi (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

I medicinali la cui eliminazione è altamente dipendente dal CYP3A e per i quali elevati livelli plasmatici sono associati a eventi gravi non devono essere co-somministrati con Viekirax (vedere paragrafo 4.5). Alcuni esempi di tali medicinali sono elencati di seguito.

Substrati del CYP3A4:

- alfuzosina cloridrato

Medicinale non più autorizzato

- amiodarone, disopiramide, dronedarone, chinidina, ranolazina
- astemizolo, terfenadina
- cisapride
- colchicina in pazienti con insufficienza renale o epatica
- ergotamina, diidroergotamina, ergonovina, metilergometrina
- acido fusidico
- lomitapide
- lovastatina, simvastatina, atorvastatina
- lurasidone
- midazolam per uso orale, triazolam
- pimozide
- quetiapina
- salmeterolo
- sildenafil (quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare)
- ticagrelor

Si prevede che la co-somministrazione di Viekirax con o senza dasabuvir con medicinali che sono induttori enzimatici forti o moderati riduca le concentrazioni plasmatiche di ombitasvir, paritaprevir e ritonavir e il loro effetto terapeutico; tale co-somministrazione deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5). Esempi di induttori enzimatici forti o moderati controindicati sono elencati di seguito.

Induttori enzimatici:

- carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale
- efavirenz, nevirapina, etravirina
- apalutamide, enzalutamide
- mitotane
- rifampicina
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

Si prevede che la co-somministrazione di Viekirax con o senza dasabuvir con medicinali che sono inibitori forti del CYP3A4 aumenti le concentrazioni plasmatiche di paritaprevir e non devono essere co-somministrati con Viekirax (vedere paragrafo 4.5). Esempi di induttori forti del CYP3A4 controindicati sono elencati sotto.

Inibitori del CYP3A4:

- cobicistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir,
- itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo
- claritromicina, telitromicina
- conivaptan

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze generali

Viekirax non è raccomandato per la somministrazione in monoterapia e deve essere utilizzato in associazione ad altri medicinali per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Medicinale non più autorizzato

Rischio di scompenso epatico e insufficienza epatica in pazienti con cirrosi

Lo scompenso epatico e l'insufficienza epatica, inclusi il trapianto di fegato o gli esiti fatali, sono stati riportati successivamente all'immissione in commercio in pazienti trattati con Viekirax con o senza dasabuvir e con o senza ribavirina. La maggior parte dei pazienti, che ha manifestato tali esiti gravi, presentava evidenza di cirrosi avanzata o scompensata prima di iniziare la terapia. Sebbene a causa della malattia epatica avanzata di base sia difficile determinarne la causalità, non è possibile escludere un potenziale rischio.

Viekirax è controindicato nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (Classe B o C secondo Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.8 e 5.2).

Per i pazienti con cirrosi:

- I segni e sintomi clinici di scompenso epatico (come ascite, encefalopatia epatica, emorragia da varici) devono essere monitorati.
- Le analisi di laboratorio sulla funzione epatica, compresi i livelli della bilirubina diretta, devono essere eseguite al basale, entro le prime 4 settimane dall'inizio del trattamento e, successivamente, laddove clinicamente indicato.
- Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano evidenza di scompenso epatico

Aumento dei livelli di ALT

Nel corso degli studi clinici con Viekirax e dasabuvir con o senza ribavirina, innalzamenti transitori di ALT a livelli fino a 5 volte superiori il limite superiore di normalità si sono verificati in circa l'1% dei soggetti (35 su 3039). Gli aumenti dei livelli di ALT sono stati asintomatici e si sono verificati in genere nel corso delle prime 4 settimane di trattamento, senza innalzamenti concomitanti della bilirubina, scendendo entro circa due settimane dall'esordio con la prosecuzione della somministrazione di Viekirax e dasabuvir con o senza ribavirina.

Questi aumenti dei livelli di ALT sono stati significativamente più frequenti nel sottogruppo dei soggetti che stava utilizzando medicinali contenenti etinilestradiolo, quali contraccettivi orali di tipo combinato o anelli vaginali contraccettivi (6 soggetti su 25); (vedere paragrafo 4.3). Al contrario, il tasso di aumento dei livelli di ALT in soggetti che utilizzavano altri tipi di estrogeni, come quelli tipicamente impiegati nella terapia ormonale sostitutiva (ad es., estradiolo per uso orale e topico ed estrogeni coniugati), è stato simile al tasso osservato in soggetti che non stavano assumendo prodotti contenenti estrogeni (circa l'1% in ciascun gruppo).

I pazienti che stanno assumendo medicinali contenenti etinilestradiolo (ovvero, la maggior parte dei contraccettivi orali di tipo combinato o degli anelli vaginali contraccettivi) devono passare a un metodo contraccettivo alternativo (ad es., contraccezione con solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con Viekirax con o senza dasabuvir (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Sebbene gli aumenti dei livelli di ALT associati a Viekirax e dasabuvir siano stati asintomatici, i pazienti devono porre attenzione ai primi segnali di infiammazione del fegato, quali affaticamento, debolezza, mancanza di appetito, nausea e vomito, così come a segni più tardivi come ittero e ipocolia (colore chiaro delle feci), e a consultare il prima possibile un medico in caso di comparsa di tali sintomi. Non è necessario un monitoraggio di routine degli enzimi epatici. L'interruzione precoce può condurre a resistenza farmacologica, ma le implicazioni per la terapia successiva non sono note.

Medicinale non più autorizzato

Gravidanza e uso concomitante di ribavirina

Si rimanda anche al paragrafo 4.6.

Quando Viekirax è utilizzato in associazione con ribavirina, deve essere usata estrema cautela per evitare una gravidanza nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner dei pazienti di sesso maschile, vedere paragrafo 4.6 e fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina per informazioni aggiuntive.

Utilizzo con tacrolimus, sirolimus e everolimus

La co-somministrazione di Viekirax e dasabuvir con tacrolimus sistemico, sirolimus o everolimus aumenta le concentrazioni dell'immunosoppressore a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir (vedere paragrafo 4.5). Eventi gravi e/o potenzialmente letali sono stati osservati con la co-somministrazione di Viekirax e dasabuvir con tacrolimus sistemico, e un rischio analogo è previsto con sirolimus e everolimus.

Evitare l'uso concomitante di tacrolimus o sirolimus con Viekirax e dasabuvir a meno che i benefici non superino i rischi. Se tacrolimus o sirolimus sono utilizzati insieme a Viekirax e dasabuvir, si raccomanda cautela, consultare il paragrafo 4.5 per le dosi consigliate e le strategie di monitoraggio. Everolimus non può essere utilizzato a causa della mancanza di dosaggi adeguati ad un eventuale aggiustamento della dose.

Le concentrazioni ematiche di tacrolimus o sirolimus devono essere monitorate dopo l'inizio e durante la co-somministrazione con Viekirax e dasabuvir e la dose e/o la frequenza di somministrazione deve essere regolata in base alle necessità. I pazienti devono essere monitorati frequentemente per eventuali variazioni nella funzionalità renale o reazioni avverse associate a tacrolimus o sirolimus. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tacrolimus o sirolimus per istruzioni di dosaggio e di monitoraggio aggiuntive.

Attività specifica per genotipo

Per i regimi raccomandati con i diversi genotipi di HCV, vedere il paragrafo 4.2. Per l'attività virologica e clinica specifica per genotipo, vedere il paragrafo 5.1.

L'efficacia di Viekirax non è stata stabilita in pazienti con infezione da HCV di genotipo 2, 3, 5 e 6; pertanto, Viekirax non deve essere usato per trattare pazienti infetti con questi genotipi.

Co-somministrazione con altri antivirali ad azione diretta nei confronti dell'HCV

La sicurezza e l'efficacia di Viekirax sono state stabilite in associazione con dasabuvir e/o ribavirina. La co-somministrazione di Viekirax con altri antivirali non è stata studiata e, quindi, non può essere raccomandata.

Medicinale non più autorizzato

Ri-trattamento

L'efficacia di Viekirax in pazienti precedentemente esposti a Viekirax o a medicinali delle stesse classi di Viekirax (inibitori di NS3/4A o inibitori di NS5A) non è stata dimostrata. In merito alla resistenza crociata, vedere anche il paragrafo 5.1.

Uso con glucocorticoidi metabolizzati dal CYP3A (ad es., fluticasone)

È necessario prestare cautela quando Viekirax viene somministrato con fluticasone o altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4. L'uso concomitante di glucocorticoidi per via inalatoria metabolizzati dal CYP3A può aumentare l'esposizione sistemica ai glucocorticoidi, e sono stati riportati casi di sindrome di Cushing e successiva soppressione surrenalica con regimi contenenti ritonavir. L'uso concomitante di Viekirax e glucocorticoidi, in particolare per periodi di tempo prolungati, deve essere iniziato solo se i potenziali benefici del trattamento superano i rischi di effetti sistemici corticosteroidei (vedere paragrafo 4.5).

Uso con colchicina

L'interazione tra Viekirax con o senza dasabuvir e colchicina non è stata valutata. Nei pazienti con funzione renale o epatica nella norma, si raccomanda di ridurre la dose di colchicina o interromperne la somministrazione nel caso in cui sia richiesto un trattamento con Viekirax con o senza dasabuvir (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica, l'uso di colchicina in concomitanza a Viekirax con o senza dasabuvir è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Uso con statine

Simvastatina, lovastatina e atorvastatina sono controindicate (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Rosuvastatina
Si prevede che Viekirax con dasabuvir aumenti l'esposizione a rosuvastatina di oltre 3 volte. Se durante il periodo di trattamento è richiesta una terapia con rosuvastatina, la dose giornaliera massima raccomandata deve essere pari a 5 mg (vedere paragrafo 4.5, Tabella 2). L'aumento dell'esposizione a rosuvastatina quando associata con Viekirax senza dasabuvir è meno pronunciato. In tale associazione, la dose massima giornaliera di rosuvastatina deve essere di 10 mg (vedere paragrafo 4.5, Tabella 2).

Pitavastatina e fluvastatina
Le interazioni tra pitavastatina e fluvastatina e Viekirax non sono state studiate. Teoricamente, Viekirax con e senza dasabuvir dovrebbe aumentare l'esposizione a pitavastatina e fluvastatina. Una sospensione temporanea dell'assunzione di pitavastatina/fluvastatina è raccomandata per la durata del trattamento con Viekirax. Se durante il periodo di trattamento è richiesta una terapia con statine, è possibile passare a una dose ridotta di pravastatina/rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5, Tabella 2).

Trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV

Ritonavir a dose bassa, che è un componente della combinazione a dose fissa di Viekirax, può indurre una resistenza agli inibitori delle proteasi (*protease inhibitors,* PI) nei pazienti con co-infezione da HIV che non stanno ricevendo una terapia antiretrovirale. I pazienti con co-infezione da HIV che non stanno ricevendo una terapia antiretrovirale soppressiva non devono essere trattati con Viekirax.

La possibilità di interazioni farmacologiche deve essere presa in attenta considerazione nel contesto della co-infezione da HIV (per i dettagli, vedere paragrafo 4.5, Tabella 2).

Medicinale non più autorizzato

Atazanavir può essere impiegato in associazione con Viekirax e dasabuvir, se somministrato contemporaneamente. È importante osservare che atazanavir deve essere assunto senza ritonavir, poiché ritonavir 100 mg una volta al giorno è fornito come componente di Viekirax. L'associazione causa un aumento del rischio di iperbilirubinemia (incluso ittero sclerale), soprattutto quando il regime di trattamento dell'epatite C comprende la ribavirina.

Darunavir, alla dose di 800 mg una volta al giorno, se somministrato contemporaneamente a Viekirax e dasabuvir, può essere usato in assenza di resistenza estesa ai PI (riduzione dell'esposizione a darunavir). È importante osservare che darunavir deve essere assunto senza ritonavir, poiché ritonavir 100 mg una volta al giorno è fornito come componente di Viekirax.

La somministrazione di inibitori delle proteasi dell'HIV diversi da atazanavir e darunavir (ad es., indinavir, saquinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

L'esposizione a raltegravir aumenta in modo rilevante (di 2 volte). L'associazione non era legata ad alcun problema particolare di sicurezza in un gruppo limitato di pazienti trattati per 12-24 settimane.

L'esposizione a rilpivirina aumenta in modo rilevante (di 3 volte) quando rilpivirina viene somministrata in associazione con Viekirax e dasabuvir, con conseguente possibilità di un prolungamento del QT. Se viene aggiunto un inibitore delle proteasi dell'HIV (atazanavir, darunavir), l'esposizione a rilpivirina può ulteriormente aumentare, pertanto tale aggiunta non è raccomandata. Rilpivirina deve essere impiegata con cautela, nel contesto di un monitoraggio ECG ripetuto.

Gli di inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (*non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors,* NNRTI) diversi da rilpivirina (efavirenz, etravirina e nevirapina) sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).

Riattivazione del virus dell'epatite B

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati segnalati durante o dopo il trattamento con medicinali antivirali ad azione diretta. Il test di accertamento dell'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento. I pazienti con co-infezione HBV/HCV sono a rischio di riattivazione di HBV e devono, quindi, essere controllati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

Depressione o malattia psichiatrica

Casi di depressione e più raramente di ideazione suicidaria e tentativi di suicidio sono stati segnalati con il trattamento con Viekirax con o senza dasabuvir nella maggior parte dei casi in combinazione con ribavirina. Sebbene alcuni casi avessero una precedente anamnesi di depressione, malattia psichiatrica e/o abuso di sostanze stupefacenti, non può essere esclusa una relazione causale con il trattamento con Viekirax con o senza dasabuvir. Si raccomanda cautela nei pazienti con una preesistente anamnesi di depressione o malattia psichiatrica. I pazienti e coloro che li assistono devono essere istruiti a segnalare al medico prescrittore ogni alterazione del comportamento o dell'umore e qualsiasi ideazione suicidaria.

Uso nei pazienti diabetici

I pazienti diabetici possono presentare un miglioramento nel controllo del glucosio, che potenzialmente può causare ipoglicemia sintomatica, dopo l'inizio del trattamento per il virus dell'epatite C con un antivirale ad azione diretta. I livelli di glucosio dei pazienti diabetici che iniziano la terapia con un antivirale ad azione diretta devono essere attentamente monitorati, in particolare nei primi 3 mesi, e il medicinale antidiabetico deve essere sostituito qualora necessario. Il medico che ha in cura il paziente

Medicinale non più autorizzato

diabetico deve essere informato nel momento in cui viene iniziata la terapia con un antivirale ad azione diretta.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Viekirax può essere somministrato con o senza dasabuvir. Quando co-somministrati, essi esercitano effetti reciproci l'uno sull'altro (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, il profilo di interazione dei composti deve essere considerato come una combinazione.

Interazioni farmacodinamiche

La co-somministrazione con induttori enzimatici può aumentare il rischio di reazioni avverse e di aumento dei livelli di ALT (vedere la Tabella 2). La co-somministrazione con etinilestradiolo può aumentare il rischio di aumento dei livelli di ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Alcuni esempi di induttori enzimatici che sono controindicati sono elencati nel paragrafo 4.3.

Interazioni farmacocinetiche

Potenziale di Viekirax di influenzare la farmacocinetica di altri medicinali
Gli studi di interazione farmacologica *in vivo* hanno valutato l'effetto netto del trattamento di associazione, incluso quello con ritonavir.

La sezione che segue descrive gli specifici trasportatori ed enzimi metabolizzanti che sono influenzati da Viekirax con o senza dasabuvir. Vedere la Tabella 2 per una guida alle interazioni potenziali con altri medicinali e alle raccomandazioni posologiche.

Medicinali metabolizzati dal CYP3A4
Ritonavir è un inibitore forte del CYP3A. La co-somministrazione di Viekirax con o senza dasabuvir con medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A può condurre a un incremento delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali. I medicinali la cui eliminazione è altamente dipendente dal CYP3A e per i quali la presenza di livelli plasmatici elevati si associa a eventi gravi sono controindicati (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 2).

I substrati del CYP3A valutati in studi di interazione farmacologica che possono richiedere aggiustamenti della dose e/o un monitoraggio clinico includono (vedere la Tabella 2) ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, amlodipina, rilpivirina e alprazolam. Esempi di altri substrati del CYP3A4 che possono richiedere un aggiustamento della dose e/o un monitoraggio clinico includono calcio-antagonisti (ad es., nifedipina) e trazodone. Sebbene anche buprenorfina e zolpidem siano metabolizzati dal CYP3A, gli studi di interazione farmacologica indicano che non è richiesto alcun aggiustamento della dose quando questi medicinali sono co-somministrati con Viekirax con o senza dasabuvir (vedere la Tabella 2).

Medicinali trasportati dalla famiglia dei polipeptidi trasportatori di anioni organici (organic anion transporting polypeptides, OATP) e dal trasportatore di cationi organici (organic cation transporter, OCT) OCT1
Paritaprevir è un inibitore dei trasportatori di captazione epatica OATP1B1 e OATP1B3 e paritaprevir e ritonavir sono inibitori di OATP2B1. Ritonavir è un inibitore *in vitro* di OCT1, ma la rilevanza clinica del riscontro non è nota. La co-somministrazione di Viekirax con o senza dasabuvir con medicinali che sono substrati di OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 o OCT1 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tali substrati trasportatori, con possibile necessità di un aggiustamento della dose/di un monitoraggio clinico. Tali medicinali includono alcune statine (vedere la Tabella 2), fexofenadina, repaglinide e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ad es., valsartan).

Medicinale non più autorizzato

I substrati di OATP1B1/3 valutati in studi di interazione farmacologica includono pravastatina e rosuvastatina (vedere la Tabella 2).

Medicinali trasportati dalla proteina di resistenza del cancro al seno (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)
Paritaprevir, ritonavir e dasabuvir sono inibitori di BCRP *in vivo*. La co-somministrazione di Viekirax con o senza dasabuvir insieme a medicinali che sono substrati di BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi substrati, con possibile necessità di un aggiustamento della dose/di un monitoraggio clinico. Tali medicinali includono sulfasalazina, imatinib e alcune statine (vedere la Tabella 2).

Rosuvastatina rientra tra i substrati di BCRP valutati in studi di interazione farmacologica (vedere Tabella 2).

Medicinali trasportati dalla P-gp a livello intestinale
Sebbene paritaprevir, ritonavir e dasabuvir siano inibitori *in vitro* della P-gp, non si è osservata alcuna variazione significativa nell'esposizione al substrato della P-gp, digossina, quando somministrato con Viekirax e dasabuvir. Tuttavia, la co-somministrazione di digossina con Viekirax senza dasabuvir può condurre a un aumento delle concentrazioni plasmatiche (vedere la Tabella 2). Viekirax può aumentare l'esposizione plasmatica a medicinali sensibili a variazioni dell'attività di P-gp a livello intestinale (come ad esempio dabigatran etexilato).

Medicinali metabolizzati per glucuronidazione (UGT1A1)
Paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir sono inibitori di UGT1A1. La co-somministrazione di Viekirax con o senza dasabuvir con medicinali che sono principalmente metabolizzati da UGT1A1 conduce a un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali medicinali; un monitoraggio clinico di routine è raccomandato per i medicinali con indice terapeutico ristretto (ad es., levotiroxina). Vedere anche la Tabella 2 per le avvertenze specifiche relative a raltegravir e buprenorfina, che sono stati valutati in studi di interazione farmacologica.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C19
La co-somministrazione di Viekirax con o senza dasabuvir può ridurre l'esposizione ai medicinali che sono metabolizzati dal CYP2C19 (ad es., lansoprazolo, esomeprazolo, s-mefenitoina), tale effetto può richiedere un aggiustamento della dose/di monitoraggio clinico. I substrati del CYP2C19 valutati in studi di interazione farmacologica includono omeprazolo ed escitalopram (vedere la Tabella 2).

Medicinali metabolizzati dal CYP2C9
Viekirax somministrato con o senza dasabuvir non ha influenzato l'esposizione al substrato del CYP2C9, warfarin. Altri substrati del CYP2C9 (FANS [ad es., ibuprofene], antidiabetici [ad es., glimepiride, glipizide]) non dovrebbero richiedere aggiustamenti della dose.

Medicinali metabolizzati dal CYP2D6 o dal CYP1A2
Viekirax somministrato con o senza dasabuvir non ha influenzato l'esposizione al substrato del CYP2D6/CYP1A2, duloxetina. L'esposizione alla ciclobenzaprina, un substrato del CYP1A2 diminuisce. Un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose possono essere necessari per altri substrati del CYP1A2 (ad es., ciprofloxacina, ciclobenzaprina, teofillina e caffeina). I substrati del CYP2D6 (ad es., desipramina, metoprololo e destrometorfano) non dovrebbero richiedere aggiustamenti della dose.

Medicinali escreti per via renale mediante proteine di trasporto
Ombitasvir, paritaprevir e ritonavir non inibiscono *in vivo* il trasportatore di anioni organici (OAT1), come dimostrato dall'assenza di interazione con tenofovir (substrato di OAT1). Studi *in vitro* dimostrano che ombitasvir, paritaprevir e ritonavir non sono inibitori dei trasportatori di cationi organici (OCT2), dei

Medicinale non più autorizzato

trasportatori di anioni organici (OAT3) o delle proteine di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE1 e MATE2K) a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Pertanto, Viekirax con o senza dasabuvir non dovrebbe influire sui medicinali che sono principalmente escreti per via renale, attraverso questi trasportatori (vedere paragrafo 5.2).

Potenziale di altri medicinali di influenzare la farmacocinetica di ombitasvir, paritaprevir e dasabuvir

Medicinali che inibiscono il CYP3A4
La co-somministrazione di Viekirax con o senza dasabuvir con inibitori forti del CYP3A può aumentare le concentrazioni di paritaprevir (vedere paragrafo 4.3 e Tabella 2).

Induttori enzimatici
Si prevede che la co-somministrazione di Viekirax e dasabuvir con medicinali che sono induttori enzimatici moderati o forti riduca le concentrazioni plasmatiche di ombitasvir, paritaprevir, ritonavir e dasabuvir e il loro effetto terapeutico. Gli induttori enzimatici controindicati sono elencati nel paragrafo 4.3 e nella Tabella 2.

Medicinali che inibiscono il CYP3A4 e le proteine di trasporto
Paritaprevir viene eliminato attraverso il metabolismo mediato dal CYP3A4 e per escrezione biliare (substrato dei trasportatori epatici OATP1B1, P-gp e BCRP). Si consiglia cautela nel caso di co-somministrazione di Viekirax con medicinali che sono entrambi inibitori moderati del CYP3A4 e inibitori dei trasportatori multipli (P-gp, BCRP e/o OATP1B1/OATP1B3). Tali medicinali possono mostrare aumenti clinicamente rilevanti dell'esposizione a paritaprevir (ad es., ritonavir con atazanavir, eritromicina, diltiazem o verapamile).

Medicinali che inibiscono le proteine di trasporto
Inibitori potenti di P-gp, BCRP, OATP1B1 e/o OATP1B3 possono aumentare l'esposizione a paritaprevir. L'inibizione di tali trasportatori non dovrebbe associarsi ad aumenti clinicamente rilevanti dell'esposizione a ombitasvir e dasabuvir.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (International Normalised Ratio, INR), poichè possono verificarsi alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Viekirax somministrato con o senza dasabuvir.

Studi di interazione farmacologica

Le raccomandazioni per la co-somministrazione di Viekirax con o senza dasabuvir per diversi medicinali sono riportate nella Tabella 2.

Se un paziente, mentre sta assumendo Viekirax con o senza dasabuvir, è già in trattamento o sta iniziando un trattamento con uno o più medicinali per i quali è attesa una potenziale interazione farmacologica, deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose del medicinale(i) somministrato(i) in concomitanza o un appropriato monitoraggio clinico (Tabella 2).

Se sono stati effettuati aggiustamenti della dose dei medicinali co-somministrati a causa del trattamento con Viekirax o Viekirax con dasabuvir, le dosi devono essere aggiustate nuovamente una volta che il trattamento con Viekirax o Viekirax con dasabuvir è stato completato.

Medicinale non più autorizzato

La Tabella 2 riporta l'effetto del rapporto delle medie dei minimi quadrati (intervallo di confidenza al 90%) sulla concentrazione di Viekirax con o senza dasabuvir e dei medicinali concomitanti.

L'entità delle interazioni in caso di somministrazione con i medicinali elencati nella Tabella 2 è simile (differenza ≤ al 25% nel rapporto delle medie dei minimi quadrati) per Viekirax con o senza dasabuvir, se non diversamente specificato. Le interazioni con altri medicinali sono state valutate per il regime di Viekirax con dasabuvir, ma non per Viekirax senza dasabuvir, somministrati insieme a carbamazepina, furosemide, zolpidem, darunavir due volte al giorno, darunavir (somministrazione serale), atazanavir (somministrazione serale), rilpivirina, abacavir/lamivudina, dolutegravir, metformina, sulfametossazolo/trimetoprim, ciclobenzaprina, carisoprodolo, idrocodone/paracetamolo o diazepam. Di conseguenza, per questi medicinali, i risultati e le raccomandazioni posologiche del regime di Viekirax con dasabuvir possono essere estrapolate a Viekirax senza dasabuvir.

La direzione della freccia indica la direzione della variazione nell'esposizione (C_{max} e AUC) a paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir e al medicinale co-somministrato (↑ = *aumento [maggiore del* 20%], ↓ = *diminuzione [maggiore del 20%],* ↔ = *nessun cambiamento* o *cambiamento inferiore al 20%*). Questo elenco non è esaustivo.

Tabella 2. Interazioni tra Viekirax con o senza dasabuvir e altri medicinali

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	**SOMMINISTRATO CON**	**EFFETTI**	**C_{max}**	**AUC**	**C_{trough}**	**Commenti clinici**
ANTAGONISTA DEI RECETTORI ALFA 1 ADRENERGICI						
Alfuzosina Meccanismo: inibizione del CYP3A da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ alfuzosina				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
AMINOSALICILATI						
Sulfasalazina Meccanismo: inibizione di BCRP da parte di paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ sulfasalazina				Deve essere prestata cautela quando sulfasalazina è co-somministrata con Viekirax con o senza dasabuvir.
INIBITORE DEI RECETTORI DELL'ANGIOTENSINA						
Valsartan Losartan Candesartan Meccanismo: inibizione di CYP3A4 e/o OATP1B da parte di paritaprevir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ valsartan ↑ losartan ↑ candesartan				Si raccomandano il monitoraggio clinico e la riduzione della dose per gli inibitori dei recettori dell'angiotensina quando co-somministrati con

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
						Viekirax con o senza dasabuvir.
ANTIANGINOSI/ANTIARITMICI						
Amiodarone Disopiramide Dronedarone Chinidina Ranolazina Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ amiodarone ↑ disopiramide ↑ dronedarone ↑ chinidina ↑ ranolazina				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Digossina 0,5 mg in dose singola Meccanismo: inibizione della P-gp da parte di paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↔ digossina	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Sebbene non sia necessario un aggiustamento della dose di digossina, è raccomandato un appropriato monitoraggio dei livelli sierici di digossina.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax senza dasabuvir	↑ digossina	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Diminuire del 30-50% la dose di digossina. Si raccomanda un appropriato monitoraggio dei livelli sierici di digossina.
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
ANTIBIOTICI (SOMMINISTRAZIONE SISTEMICA)						
Claritromicina Telitromicina Meccanismo: inibizione del CYP3A4/P-gp da parte di claritromicina e ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ claritromicina ↑ telitromicina ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Eritromicina	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:				La somministrazione

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
Meccanismo: inibizione del CYP3A4/P-gp da parte di eritromicina, paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.		↑ eritromicina ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				di Viekirax con o senza dasabuvir con eritromicina può causare aumenti delle concentrazioni di eritromicina e paritaprevir. Si consiglia cautela.
Acido fusidico Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ acido fusidico				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Sulfametossazolo, Trimetoprim 800/160 mg due volte al giorno Meccanismo: aumento del dasabuvir probabilmente dovuto all'inibizione del CYP2C8 da parte di trimetoprim	Viekirax + dasabuvir	↑ Sulfametossa-zolo,	1, 21 (1, 15 – 1, 28)	1, 17 (1, 14 – 1, 20)	1, 15 (1, 10– 1, 20)	Non è necessario un aggiustamento della dose per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↑ trimetoprim	1, 17 (1, 12 – 1, 22)	1, 22 (1, 18 – 1, 26)	1, 25 (1, 19– 1, 31)	
		↔ ombitasvir	0, 88 (0, 83 – 0, 94)	0, 85 (0, 80 – 0, 90)	NA	
		↓ paritaprevir	0, 78 (0, 61 – 1, 01)	0, 87 (0, 72 – 1, 06)	NA	
		↑ dasabuvir	1, 15 (1, 02 – 1, 31)	1, 33 (1, 23 – 1, 44)	NA	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
AGENTI ANTITUMORALI/INIBITORI DELLA CHINASI						
Encorafenib Meccanismo: inibizione di CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ encorafenib				La co-somministrazione può determinare un aumento del rischio di eventi avversi. Fare

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
						riferimento alle informazioni prescrittive di encorafenib per dettagli sulla co-somministrazione con forti inibitori di CYP3A.
Apalutamide Enzalutamide Mitotane Meccanismo: induzione di CYP3A4 da parte di apalutamide, enzalutamide o mitotane.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Fostamatinib Meccanismo: inibizione di CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ fostamatinib				La co-somministrazione può determinare un aumento del rischio di eventi avversi. Fare riferimento alle informazioni prescrittive di fostamatinib per dettagli sulla co-somministrazione con forti inibitori di CYP3A.
Ibrutinib Meccanismo: inibizione di CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ ibrutinib				La co-somministrazione può determinare un aumento del rischio di eventi avversi. Fare riferimento alle informazioni prescrittive di ibrutinib per dettagli sulla co-somministrazione

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
						con forti inibitori di CYP3A.
Imatinib Meccanismo: inibizione di BCRP da parte di paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ imatinib				Si raccomandano il monitoraggio clinico e dosi più basse di imatinib.
ANTICOAGULANTI						
Warfarin 5 mg in dose singola e altri antagonisti della vitamina K	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Sebbene non siano attese variazioni della farmacocinetica di warfarin, si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Viekirax ± dasabuvir.
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
	Viekirax senza dasabuvir	↔ R-warfarin	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ S-warfarin				
		↔ paritaprevir				
		↔ ombitasvir				
Dabigatran etexilato Meccanismo: inibizione della P-gp a livello intestinale da parte di paritaprevir e ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ dabigatran etexilato				Viekirax senza dasabuvir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di dabigatran etexilato. Usare con cautela.
ANTICONVULSIVANTI						
Carbamazepina	Viekirax + dasabuvir	↔ carbamazepina	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	L'uso concomitante è controindicato

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
200 mg una volta al giorno, seguita da 200 mg due volte al giorno Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte di carbamazepina		↓ carbamazepina 10, 11-epossido	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	(vedere paragrafo 4.3).
		↓ ombitasvir	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	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	NA	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Fenobarbitale Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte di fenobarbitale.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Fenitoina Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte di fenitoina.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
S-mefenitoina Meccanismo: induzione del CYP2C19 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↓ S-mefenitoina				Monitoraggio clinico e aggiustamento della dose possono rendersi necessari per s-mefenitoina.
ANTIDEPRESSIVI						
Escitalopram 10 mg in dose singola	Viekirax + dasabuvir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per escitalopram.
		↑ S-dismetil citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
	Viekirax senza dasabuvir	↓ escitalopram	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir			
		↔ S-desmetil citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	NA	
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
Duloxetina 60 mg in dose singola	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetina	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per duloxetina. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
	Viekirax senza dasabuvir	↔ duloxetina	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)	
Tradozone Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ trazodone				Tradozone deve essere usato con cautela e dosi inferiori di tradozone possono essere prese in considerazione.
ORMONE ANTIDIURETICO						
Conivaptan Meccanismo: inibizione di CYP3A4/P-gp da parte di conivaptan e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑conivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
ANTIFUNGINI						
Ketoconazolo 400 mg una volta al giorno Meccanismo: inibizione di CYP3A4/P-gp da parte di ketoconazolo e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax con dasabuvir	↑ keto-conazolo	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
		↔ ombitasvir	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	
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
	Viekirax senza dasabuvir	↑ keto-conazolo	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	NA	
Itraconazolo Posaconazolo Meccanismo: inibizione di CYP3A4 e/o P-gp da parte di itraconazolo, posaconazolo e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax + dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ itraconazolo ↑ posaconazolo ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
	Viekirax senza dasabuvir					
Voriconazolo Meccanismo: induzione del CYP2C19 e inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi nei metabolizzatori estensivi del CYP2C19: ↓ voriconazolo ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir Non studiato. Attesi nei metabolizzatori scarsi del CYP2C19: ↑ voriconazolo ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
ANTI-GOTTA						
Colchicina Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ colchicina				Una riduzione del dosaggio di colchicina o una interruzione del trattamento con colchicina è raccomandato nei pazienti con funzione renale o epatica normale se il trattamento Viekirax con o senza dasabuvir si rende necessario. L'uso di colchicina è controindicato con Viekirax con o senza dasabuvir nei pazienti con insufficienza renale o epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
ANTISTAMINICI						
Astemizolo Terfenadina Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ astemizolo/terfenadina				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Fexofenadina Meccanismo: inibizione di OATP1B1 da parte di paritaprevir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ fexofenadina				Deve essere prestata cautela quando Viekirax con o senza dasabuvir è co-somministrato con fexofenadina.
IPOLIPEMIZZANTI						
Gemfibrozil 600 mg due volte al giorno Meccanismo: l'aumento dell'esposizione a dasabuvir è	paritaprevir/ ritonavir + dasabivur	↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	L'uso concomitante di Viekirax con dasabuvir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
dovuto probabilmente all'inibizione del CYP2C8 e l'aumento dell'esposizione a paritaprevir è potenzialmente dovuto all'inibizione di OATP1B1 da parte di gemfibrozil.	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato; nessuna interazione attesa quando gemfibrozil è usato in associazione con Viekirax senza dasabuvir.				Non è necessario alcun aggiustamento della dose di gemfibrozil. Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax.
Lomitapide Meccanismo: inibizione di CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ lomitapide				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
ANTIMICOBATTERICI						
Rifampicina Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte di rifampicina.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
ANTIPSICOTICI						
Lurasidone Pimozide Quetiapina Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ pimozide ↑ quetiapina ↑ lurasidone				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
AGENTI ANTIPIASTRINICI						
Ticagrelor Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ ticagrelor				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
IPOGLICEMIZZANTI ORALI BIGUANIDI						
Metformina 500 mg in dose singola	Viekirax + dasabuvir	↓ metformina	0.77 (0.71-0.83)	0.90 (0.84-0.97)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
		↔ ombitasvir	0.92 (0.87-0.98)	1.01 (0.97-1.05)	1.01 (0.98-1.04)	metformina quando co-somministrata con Viekirax con o senza dasabuvir.
		↓ paritaprevir	0.63 (0.44-0.91)	0.80 (0.61-1.03)	1.22 (1.13-1.31)	
		↔ dasabuvir	0.83 (0.74-0.93)	0.86 (0.78-0.94)	0.95 (0.84-1.07)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
CALCIOANTAGONISTI						
Amlodipina 5 mg in dose singola Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipina	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Ridurre la dose di amlodipina del 50% e monitorare i pazienti per gli effetti clinici.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Diltiazem Verapamil Meccanismo: inibizione del CYP3A4.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ diltiazem, verapamil ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir				Si consiglia cautela a causa del previsto aumento dell' esposizione a paritaprevir. Si raccomanda la diminuzione della dose e il monitoraggio clinico dei calcio-antagonisti quando co-somministrati con Viekirax con e senza dasabuvir.
Nifedipina Meccanismo: inibizione del CYP3A4.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ nifedipina				Si raccomanda la diminuzione della dose e il monitoraggio clinico dei calcio-antagonisti quando co-

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
						somministrati con Viekirax con e senza dasabuvir.
CONTRACCETTIVI						
Etinilestradiolo/Nor-gestimato 0,035/0,25 mg una volta al giorno Meccanismo: dovuto probabilmente all'inibizione di UGT da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Viekirax con o senza dasabuvir	↔ etinilestradiolo	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	I contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).
		Metaboliti del norgestimato:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ norelgestromina	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88- 1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30- 0,95)	
Noretindrone (pillola contenente solo progestinico) 0,35 mg una volta al giorno	Viekirax + dasabuvir	↔ noretindrone	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per noretindrone o Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
DIURETICI						
Furosemide 20 mg in dose singola Meccanismo: dovuto probabilmente all'inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir,	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemide	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	I pazienti dovranno essere monitorati per gli effetti clinici; può essere richiesta una riduzione della dose di
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
ombitasvir e dasabuvir.	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				furosemide fino al 50%. Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
ALCALOIDI DELL'ERGOT						
Ergotamina Diidroergotamina Ergonovina Metilergometrina Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ derivati dell'ergot				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
GLUCOCORTICOIDI (PER INALAZIONE)						
Fluticasone Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ fluticasone				L'uso concomitante di fluticasone può aumentare l'esposizione sistemica a fluticasone. L'uso concomitante di Viekirax e fluticasone, in particolare per l'uso a lungo termine, deve essere avviato solo se il beneficio potenziale derivante dal trattamento supera il rischio degli effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4).
PRODOTTI GASTROINTESTINALI (PROPULSIVI)						
Cisapride Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ cisapride				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HCV						

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
Sofosbuvir 400 mg una volta al giorno Meccanismo: inibizione del BCRP e P-gp da parte di paritaprevir, ritonavir e dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir quando somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
	Viekirax senza dasabuvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
PRODOTTI ERBORISTICI						
Erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*) Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte dell'erba di San Giovanni.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLA PROTEASI Per un commento generale sul trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV, tra cui una discussione sui diversi regimi antiretrovirali che possono essere adottati, si rimanda al paragrafo 4.4 (Trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV).						
Atazanavir 300 mg una volta al giorno (somministrato contemporaneamente) Meccanismo: l'incremento nell'esposizione a paritaprevir può	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	La dose raccomandata di atazanavir è di 300 mg, senza ritonavir, in associazione a Viekirax con dasabuvir. Atazanavir deve essere somministrato contemporaneame
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
essere dovuto all'inibizione di OATP1B1/B3 e CYP3A da parte di atazanavir.	Viekirax senza dasabuvir	↔ atazanavir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			nte a Viekirax con dasabuvir.La dose di ritonavir all'interno di Viekirax produrrà un potenziamento farmacocinetico di atazanavir. Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con dasabuvir. Il trattamento con atazanavir + Viekirax senza dasabuvir non è raccomandato (↑ paritaprevir). L'associazione di atazanavir e Viekirax + dasabuvir aumenta i livelli di bilirubina, soprattutto quando il regime di trattamento dell'HCV include la ribavirina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg una volta al giorno (somministrato a distanza di 12 ore) Meccanismo: l'aumento nell'esposizione a paritaprevir può essere dovuto all'inibizione di OATP1B1/B3 e CYP3A da parte di atazanavir e del CYP3A da parte della dose addizionale di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ 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 senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Darunavir 800 mg una volta al giorno (somministrato contemporaneamente) Meccanismo: non noto	Viekirax + dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	La dose raccomandata di darunavir è di 800 mg una volta al giorno, senza ritonavir, quando somministrato contemporaneamente con Viekirax + dasabuvir (la dose di ritonavir
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ darunavir	0,99	0,92	0,74	

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
	Viekirax senza dasabuvir		(0,92-1,08)	(0,84-1,00)	(0,63-0,88)	all'interno di Viekirax produrrà un potenziamento farmacocinetico di darunavir). Questo regime può essere impiegato in assenza di resistenza estesa ai PI (ovvero, assenza di mutazioni di resistenza [*resistance associated mutations,* RAM] associate a darunavir), vedere anche paragrafo 4.4. Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con dasabuvir. Darunavir associato con Viekirax + dasabuvir non è raccomandato in pazienti con resistenza estesa ai PI. Il trattamento con darunavir + Viekirax senza dasabuvir non è raccomandato (↑ paritaprevir).
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)	
Darunavir/ ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ ombitasvir	0,76	0,73	0,73	

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
600/100 mg due volte al giorno Meccanismo: non noto			(0,65-0,88)	(0,66-0,80)	(0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
darunavir/ ritonavir 800/100 mg una volta al giorno (somministrato a distanza di 12 ore) Meccanismo: non noto.	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno[1] Meccanismo: l'aumento dell'esposizione a paritaprevir può essere dovuto all'inibizione del CYP3A/dei trasportatori di efflusso da parte di lopinavir e di dosi più alte di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax senza dasabuvir	↔ lopinavir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)	
Indinavir Saquinavir Tipranavir Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte degli inibitori della proteasi.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ paritaprevir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRITTASI INVERSA						
Rilpivirina[2] 25 mg una volta al giorno, al mattino, con il cibo Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirina	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	La co-somministrazione di Viekirax con rilpivirina una volta al giorno deve essere considerata solo nei pazienti senza prolungamento noto del QT e che non stiano assumendo in concomitanza altri farmaci che prolungano il QT. In caso di impiego dell'associazione, è necessario effettuare monitoraggi ECG ripetuti, vedere paragrafo 4.4. Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato 600/300/200 mg	Viekirax con o senza dasabuvir	La co-somministrazione di regimi a base di efavirenz (induttore enzimatico) con paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ha portato a un aumento dei livelli di ALT e quindi a un'interruzione precoce dello studio.				L'impiego concomitante con efavirenz è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
una volta al giorno Meccanismo: possibile induzione del CYP3A4 da parte di efavirenz.						
Nevirapina Etravirina	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI						
Dolutegravir 50 mg una volta al giorno Meccanismo: probabilmente dovuto all'inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir, dasabuvir e ombitasvir e all'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per dolutegravir quando somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Raltegravir 400 mg due volte al giorno Meccanismo: l'aumento dell'esposizione a raltegravir può essere dovuto all'inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per raltegravir o Viekirax con o senza dasabuvir.
		Durante la co-somministrazione non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione a dasabuvir, paritaprevir e ombitasvir (in base al confronto con dati storici).				
	Viekirax senza dasabuvir	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Durante la co-somministrazione non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione a dasabuvir, paritaprevir e ombitasvir (in base al confronto con dati storici).				
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI NUCLEOSIDICI						

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
Abacavir/ Lamivudina 600/300 mg una volta al giorno	Viekirax + dasabuvir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per abacavir o lamivudina quando somministrati con Viekirax con o senza dasabuvir.
		↓ lamivudine	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
Emtricitabina/ Tenofovir 200 mg una volta al giorno/300 mg una volta al giorno	Viekirax + dasabuvir	↔ emtricitabina	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per emtricitabina/tenofovir con o senza dasabuvir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax senza dasabuvir	↔ emtricitabina	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)	
MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: POTENZIATORI FARMACOCINETICI						
Regime a base di cobicistat	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:				L'uso concomitante è

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di cobicistat		↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				controindicato (vedere paragrafo 4.3).
INIBITORI DELLA HMG CoA REDUTTASI						
Rosuvastatina 5 mg una volta al giorno Meccanismo: inibizione di OATP1B da parte di paritaprevir e inibizione di BCRP da parte di paritaprevir, ritonavir o dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatina	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	La dose massima giornaliera di rosuvastatina deve essere di 5 mg (vedere paragrafo 4.4). Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
	Viekirax senza dasabuvir	↑ rosuvastatina	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	La dose massima giornaliera di rosuvastatina deve essere di 10 mg (vedere paragrafo 4.4). Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax.
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	
Pravastatina 10 mg una volta al giorno Meccanismo: inibizione di OATP1B1 da parte di paritaprevir.	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatina	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Ridurre la dose di pravastatina del 50%. Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
	Viekirax senza dasabuvir	↑ pravastatina	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
Fluvastatina Meccanismo: inibizione di OATP1B/BCRP da parte di paritaprevir Pitavastatina Meccanismo: inibizione di OATP1B da parte di paritaprevir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato; attesi: ↑ fluvastatina ↑ pitavastatina				L'uso concomitante con fluvastatina e pitavastatina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Una sospensione temporanea della terapia con fluvastatina e pitavastatina è raccomandata per la durata del trattamento con Viekirax. Se durante il periodo di trattamento è richiesta una terapia con statine, è possibile passare a pravastatina o rosuvastatina a dose ridotta.
Lovastatina Simvastatina Atorvastatina Meccanismo: inibizione di CYP3A4/OATP1B	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ lovastatina, simvastatina, atorvastatina				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
IMMUNOSOPPRESSORI						
Ciclosporina 30 mg una volta al giorno in dose singola[3]	Viekirax + dasabuvir	↑ ciclosporina	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Quando si inizia la co-somministrazione con Viekirax, somministrare un quinto della dose giornaliera totale
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44	1,72	1,85	

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
Meccanismo: gli effetti sulla ciclosporina sono dovuti all'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir e l'aumento dell'esposizione a paritaprevir può essere dovuto all'inibizione di OATP/BCRP/P-gp da parte di ciclosporina.			(1,16-1,78)	(1,49-1,99)	(1,58-2,18)	di ciclosporina una volta al giorno con Viekirax. Monitorare i livelli di ciclosporina e, se necessario, aggiustare la dose e/o la frequenza di somministrazione. Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax senza dasabuvir	↑ ciclosporina	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)	
Everolimus 0,75 mg in dose singola Meccanismo: l'effetto su everolimus è dovuto alla inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5- 17,9)[4]	La co-somministrazione di Viekirax con everolimus non è raccomandata a causa di un aumento significativo delle esposizioni a everolimus, che non possono essere adeguatamente aggiustate con i dosaggi disponibili (vedere paragrafo 4.4).
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99- 1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97- 1,16)	
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05- 1,23)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: si prevede un effetto analogo a quello osservato con Viekirax + dasabuvir.				
Sirolimus 0.5 mg in dose singola[5] Meccanismo: l'effetto su sirolimus è dovuto alla inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5_ 45,8)	19,6 (16,7- 22,9)[6]	L'uso concomitante di sirolimus con Viekirax e dasabuvir non è raccomandato a meno che i benefici non superino i rischi (vedere paragrafo 4.4). Se sirolimus viene utilizzato con Viekirax + dasabuvir, somministrare 0,2 mg di sirolimus due volte
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98- 1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00- 1,34)	
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01- 1,25)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: si prevede un effetto analogo a quello osservato con Viekirax + dasabuvir				

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
						a settimana (ogni 3 o 4 giorni sempre negli stessi due giorni ogni settimana). Le concentrazioni ematiche di sirolimus devono essere monitorate ogni 4 - 7 giorni finché le concentrazioni di sirolimus non risultino stabili per 3 rilevazioni ematiche consecutive. La dose di sirolimus e/o la frequenza delle somministrazionid evono essere aggiustate in base alle necessità. 5 giorni dopo il completamento del trattamento con Viekirax + dasabuvir, devono essere riprese la dose e la frequenza delle somministrazioni di sirolimus stabilite prima dell'inizio della somministrazione di Viekirax, insieme al monitoraggio di routine delle concentrazioni ematiche di sirolimus.
Tacrolimus	Viekirax + dasabuvir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	L'uso concomitante di

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
2 mg in dose singola[7] Meccanismo: gli effetti su tacrolimus sono dovuti all'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	tacrolimus con Viekirax e dasabuvir non è raccomandato a meno che i benefici non superino i rischi (vedere paragrafo 4.4). Se si utilizzano in concomitanza tacrolimus con Viekirax e dasabuvir, tacrolimus non deve essere somministrato il giorno dell'inizio della somministrazione di Viekirax e dasabuvir. Iniziare la somministrazione il giorno dopo l'inizio della somministrazione di Viekirax e dasabuvir; riprendere la somministrazione di tacrolimus ad un dosaggio ridotto in base alle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Il dosaggio raccomandato di tacrolimus è di 0,5 mg ogni 7 giorni. Le concentrazioni ematiche di tacrolimus devono essere monitorate dopo l'avvio della
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
	Viekirax senza dasabuvir	↑ tacrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24.6 (19,7-30,8)	
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↓ paritaprevir				

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
						somministrazione e durante la co-somministrazione con Viekirax e dasabuvir e la dose e/o frequenza di somministrazione deve essere aggiustata in base alle necessità. Al completamento del trattamento con Viekirax e dasabuvir, la dose e la frequenza di somministrazioni appropriate per tacrolimus devono essere valutate in base alle concentrazioni ematiche di tacrolimus
BETA AGONISTI PER INALAZIONE						
Salmeterolo Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ salmeterolo				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
SECRETAGOGHI DELL'INSULINA						
Repaglinide Meccanismo: inibizione di OATP1B1 da parte di paritaprevir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ repaglinide				Occorre usare cautela e una diminuzione della dose può rendersi necessaria per repaglinide quando somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir.
MIORILASSANTI						
Carisoprodolo 250 mg dose singola Meccanismo:	Viekirax con dasabuvir	↓ Carisoprodolo	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per carisoprodolo;
		↔ ombitasvir	0,98	0,95	0,96 (0,92-0,99)	

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
induzione di CYP2C19 da parte di ritonavir			(0,92-1,04)	(0,92-0,97)		incrementare la dose se clinicamente indicato.
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Ciclobenzaprina 5 mg dose singola Meccanismo: diminuzione probabilmente dovuta all'induzione di CYP1A2 da parte di ritonavir	Viekirax con dasabuvir	↓ ciclobenzaprina	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ciclobenzaprina; incrementare la dose se clinicamente indicato.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
ANALGESICI NARCOTICI						
Paracetamolo (somministrato in dose fissa idrocodone/ paracetamolo) 300 mg dose singola	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamolo	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per paracetamolo quando somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Idrocodone	Viekirax + dasabuvir	↑ idrocodone	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	Deve essere presa in considerazione una riduzione della

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
(somministrato in dose fissa idrocodone/ paracetamolo) 5 mg dose singola Meccanismo: inibizione di CYP3A4 da parte di ritonavir		Le variazioni per ombitasvir, paritaprevir e dasabuvir sono le stesse descritte sopra per il paracetamolo.				dose di idrocodone pari al 50% e/o un monitoraggio clinico quando somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir.
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
OPPIOIDI						
Metadone 20-120 mg una volta al giorno[8]	Viekirax + dasabuvir	↔ R-metadone	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per metadone o Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ S-metadone	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (in base ad un confronto incrociato tra studi)				
	Viekirax senza dasabuvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
Buprenorfina/ Naloxone 4-24 mg/1-6 mg una volta al giorno[8] Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir e inibizione di UGT da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ buprenorfina	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per buprenorfina o Viekirax con o senza dasabuvir.
		↑ norbuprenorfina	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49- 2,97)	
		↑ naloxone	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA	
		↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (in base a un confronto incrociato tra studi)				
	Viekirax senza dasabuvir	↑ buprenorfina	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	
		↑ norbuprenorfina	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ naloxone				
		↔ ombitasvir/paritaprevir (in base a un confronto incrociato tra studi)				
INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI-(PDE-5)						
Sildenafil (quando usato per il trattamento	Viekirax con e senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ sildenafil				L'uso concomitante è controindicato

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
dell'ipertensione polmonare) Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.						(vedere paragrafo 4.3).
INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA						
Omeprazolo 40 mg una volta al giorno Meccanismo: induzione del CYP2C19 da parte di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazolo	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Dosi più elevate di omeprazolo devono essere usate, se clinicamente indicato. Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax senza dasabuvir	↓ omeprazolo	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NA	
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
Esomeprazolo Lansoprazolo Meccanismo: induzione del CYP2C19 da parte di ritonavir.	Viekirax con e senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↓ esomeprazolo, lansoprazolo				Possonoessere necessarie dosi più elevate di esomeprazolo/lansoprazolo, se clinicamente indicato.
SEDATIVI / IPNOTICI						
Zolpidem 5 mg in dose singola	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per zolpidem Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
Alprazolam 0,5 mg in dose singola Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	È raccomandato un monitoraggio clinico dei pazienti. In base alla risposta clinica, si può considerare una riduzione della dose di alprazolam. Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Midazolam orale Triazolam Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ midazolam o triazolam				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Se midazolam per via parenterale è co-somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir, deve essere praticato un attento monitoraggio clinico per depressione respiratoria e/o sedazione prolungata e deve essere preso in considerazione l'aggiustamento della dose.
Diazepam 2 mg in dose singola	Viekirax + dasabuvir	↓diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per diazepam:
		↓ nordiazepam	1,10	0,56	NA	

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
Meccanismo: Induzione di CYP2C19 da parte del ritonavir			(1,03-1,19)	(0,45-0,70)		incrementare la dose se clinicamente indicato.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
ORMONI TIROIDEI						
Levotiroxina Meccanismo: inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ levotiroxina				Monitoraggio clinico e aggiustamento della dose possono rendersi necessari per levotiroxina.

1. Anche Lopinavir/ritonavir 800/200 mg una volta al giorno (somministrato alla sera) è stato somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir. Gli effetti su C_{max} e AUC dei DAA e di lopinavir sono stati simili a quelli osservati quando lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno è stato somministrato insieme a Viekirax con o senza dasabuvir.

2. In altri due bracci dello studio, rilpivirina è stata somministrata anche alla sera con il cibo e di notte 4 ore dopo la cena insieme a Viekirax + dasabuvir. Gli effetti sull'esposizione a rilpivirina sono stati simili a quelli osservati quando rilpivirina è stata somministrata al mattino con il cibo con Viekirax + dasabuvir (illustrati nella tabella sopra).

3. Ciclosporina 100 mg somministrata da sola, 10 mg somministrata con Viekirax e 30 mg somministrata con Viekirax + dasabuvir. Sono mostrati i rapporti normalizzati per la dose di ciclosporina per l'interazione con Viekirax con o senza dasabuvir.

4. C_{12}:= concentrazione 12 ore dopo la somministrazione di una singola dose di everolimus.

5. Sirolimus 2 mg è stato somministrato da solo, 0,5 mg somministrato con Viekirax + dasabuvir. I rapporti normalizzati tra le dosi di sirolimus sono indicati per l'interazione con Viekirax + dasabuvir.

6. C_{24}:= concentrazione 24 ore dopo la somministrazione di una singola dose di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C_{max}	AUC	C_{trough}	Commenti clinici
7. Tacrolimus 2 mg è stato somministrato da solo, Tacrolimus 0,5 mg è stato somministrato con Viekirax e tacrolimus 2 mg è stato somministrato con Viekirax + dasabuvir. Sono mostrati i rapporti normalizzati per la dose di tacrolimus relativi all'interazione con Viekirax con o senza dasabuvir. 8. Per metadone, buprenorfina e naloxone sono riportati i parametri normalizzati per la dose Nota: Le dosi utilizzate per Viekirax e dasabuvir sono state: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg una volta al giorno e dasabuvir 400 mg due volte al giorno o 250 mg due volte al giorno. L'esposizione a dasabuvir riscontrata con la formulazione da 400 mg e la compressa da 250 mg è simile. Viekirax con o senza dasabuvir è stato somministrato come dosi multiple in tutti gli studi di interazione farmacologica, ad eccezione degli studi di interazione farmacologica con carbamazepina, gemfibrozil, ketoconazolo e sulfametossazolo/trimetoprim.						

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Quando Viekirax è utilizzato in associazione con ribavirina, deve essere usata estrema cautela per evitare una gravidanza nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner dei pazienti di sesso maschile. Sono stati dimostrati effetti teratogeni e/o embriocidi significativi in tutte le specie animali esposte a ribavirina; pertanto, ribavirina è controindicata nelle donne in stato di gravidanza e nei partner di sesso maschile di donne in stato di gravidanza. Si rimanda al riassunto delle caratteristiche del prodotto ribavirina per informazioni aggiuntive.

Pazienti di sesso femminile: le donne in età fertile non devono assumere ribavirina a meno che non utilizzino un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e per 4 mesi dopo la fine del trattamento. Etinilestradiolo è controindicato in associazione con Viekirax (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

Pazienti di sesso maschile e relative partner di sesso femminile: sia i pazienti di sesso maschile che le rispettive partner in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con ribavirina e per 7 mesi dopo la fine del trattamento.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Viekirax in donne in stato di gravidanza sono molto limitati. Gli studi con ombitasvir e paritaprevir/ritonavir condotti sugli animali hanno dimostrato l'insorgenza di malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Viekirax non deve essere impiegato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non stiano utilizzando misure contraccettive efficaci.

In caso di co-somministrazione di ribavirina e Viekirax si applicano le controindicazioni relative all'uso di ribavirina durante la gravidanza (vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina).

Allattamento

Medicinale non più autorizzato

Non è noto se paritaprevir/ritonavir o ombitasvir e i loro metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati farmacocinetici disponibili sugli animali hanno dimostrato un'escrezione del principio attivo e dei suoi metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). A causa dei potenziali effetti indesiderati del medicinale nei bambini allattati al seno, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere il trattamento con Viekirax, tenendo in considerazione l'importanza del trattamento per la madre. Per le pazienti cui viene co-somministrata ribavirina si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di Viekirax sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Viekirax non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che un senso di affaticamento è stato segnalato durante il trattamento con Viekirax in associazione con dasabuvir e ribavirina (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate (più del 20% dei soggetti) in soggetti in trattamento con Viekirax e dasabuvir con ribavirina sono state affaticamento e nausea. La percentuale di soggetti che ha sospeso definitivamente il trattamento a causa di reazioni avverse è stata dello 0,2% (5/2044) e la dose di ribavirina è stata ridotta a causa dell'insorgenza di reazioni avverse nel 4,8% (99/2044) dei soggetti.

Tabella delle reazioni avverse

Il riassunto delle informazioni di sicurezza è basato sui dati aggregati raccolti dagli studi clinici di fase 2 e 3 in soggetti che hanno ricevuto Viekirax e dasabuvir con o senza ribavirina.
La maggior parte delle reazioni avverse presentate nella Tabella 3 è stata di grado 1 per i regimi contenenti Viekirax e dasabuvir.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1000) o molto raro (<1/10.000).

Medicinale non più autorizzato

Tabella 3. Reazioni avverse da farmaco riscontrate con Viekirax in associazione a dasabuvir con o senza ribavirina

Frequenza	Viekirax + dasabuvir + ribavirina* N = 2044	Viekirax + dasabuvir N = 588
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Comune	Anemia	
Disturbi del sistema immunitario		
Frequenza non nota	Reazioni anafilattiche	Reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Non comune	Disidratazione	
Disturbi psichiatrici		
Molto comune	Insonnia	
Patologie gastrointestinali		
Molto comune	Nausea, Diarrea	
Patologie epatobiliari		
Frequenza non nota	Scompenso epatico e insufficienza epatica	Scompenso epatico e insufficienza epatica
Comune	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune	Prurito	
Comune		Prurito
Raro	Angioedema	Angioedema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune	Astenia Affaticamento	

* Il set di dati include tutti i soggetti con infezione da genotipo 1 in studi clinici di fase 2 e 3, inclusi i soggetti con cirrosi.
Nota: Per le anomalie di laboratorio, si rimanda alla Tabella 4

Medicinale non più autorizzato

Descrizione di reazioni avverse selezionate

È stato riscontrato un aumento del tasso di iperbilirubinemia indiretta nei soggetti con cirrosi compensata rispetto ai soggetti senza cirrosi, quando la ribavirina era inclusa nel regime terapeutico.

Anomalie di laboratorio

Alterazioni in parametri di laboratorio selezionati sono descritte nella Tabella 4. Si fornisce una tabella comparativa per facilitare la presentazione dei dati; si sconsiglia un confronto diretto tra gli studi a causa delle differenze nei disegni sperimentali.

Tabella 4. Anomalie di laboratorio selezionate emergenti dal trattamento

Parametri di laboratorio	SAPPHIRE I e II	PEARL II, III e IV	TURQUOISE II (soggetti con cirrosi)
	Viekirax e dasabuvir + ribavirina 12 settimane N = 770 n (%)	Viekirax e dasabuvir 12 settimane N = 509 n (%)	Viekirax e dasabuvir + ribavirina 12 o 24 settimane N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × ULN* (grado 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ULN (grado 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Emoglobina			
<100-80 g/l (grado 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (grado 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (grado 4)	0	0	1/380 (0,3%)
Bilirubina totale			
>3-10 × ULN (grado 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ULN (grado 4)	1/765 (0,1%)	0	0
*ULN: limite superiore di normalità in base ai test di laboratorio			

Aumento dei livelli sierici di ALT

In un'analisi aggregata degli studi clinici con Viekirax e dasabuvir con e senza ribavirina, l'1% dei soggetti ha mostrato livelli sierici di ALT superiori a 5 volte il limite superiore di normalità (ULN) dopo l'inizio del trattamento. Dal momento che l'incidenza di tali aumenti è stata del 26% nelle donne che assumevano in concomitanza medicinali contenenti etinilestradiolo, tali medicinali sono controindicati con Viekirax con o senza dasabuvir. Nessun incremento nell'incidenza degli aumenti di ALT è stato osservato con altri tipi di estrogeni comunemente impiegati per la terapia ormonale sostitutiva (ad es., estradiolo ed estrogeni coniugati). Gli aumenti dei livelli di ALT sono stati tipicamente asintomatici, si sono verificati in genere durante le prime 4 settimane di trattamento (media di 20 giorni, intervallo 8-57 giorni) e per la maggior parte si sono risolti nel corso della prosecuzione della terapia. Due pazienti hanno sospeso Viekirax e dasabuvir a causa di un aumento dei livelli di ALT, inclusa una paziente in terapia con etinilestradiolo. Tre pazienti hanno interrotto Viekirax e dasabuvir per un periodo da uno a sette giorni, inclusa una paziente in terapia con etinilestradiolo. La maggior parte di questi aumenti di ALT è stata transitoria e valutata come correlata al farmaco. Gli aumenti di ALT non si sono associati in genere a innalzamenti della bilirubina. La cirrosi non è stata un fattore di rischio per l'aumento dei livelli di ALT (vedere paragrafo 4.4).

Aumento dei livelli sierici di bilirubina

Innalzamenti transitori dei livelli sierici di bilirubina (in predominanza indiretta) sono stati osservati in soggetti che ricevevano Viekirax e dasabuvir con ribavirina, correlati all'inibizione dei trasportatori della bilirubina OATP1B1/1B3 da parte di paritaprevir e all'emolisi indotta da ribavirina. Gli innalzamenti della bilirubina si sono verificati dopo l'inizio del trattamento, hanno raggiunto il picco entro la settimana 1 dello studio e si sono generalmente risolti nel corso della prosecuzione della terapia. Gli innalzamenti della bilirubina non si sono associati ad aumenti delle aminotransferasi. La frequenza degli innalzamenti della bilirubina indiretta è stata minore nei soggetti che non ricevevano ribavirina.

Medicinale non più autorizzato

Pazienti trapiantati di fegato

Il profilo complessivo di sicurezza in soggetti trapiantati di fegato con infezione da HCV che hanno ricevuto Viekirax, dasabuvir e ribavirina (in aggiunta ai loro farmaci immunosoppressori) è stato simile a quello dei soggetti trattati con Viekirax, dasabuvir e ribavirina in studi clinici di fase 3, sebbene la frequenza di alcune reazioni avverse sia stata superiore. Dieci soggetti (29,4%) hanno presentato almeno un valore post-basale di emoglobina inferiore a 10 g/dl. Dieci soggetti su 34 (29,4%) hanno modificato la dose di ribavirina a causa di una riduzione dei livelli di emoglobina e il 2,9% (1/34) ha avuto un'interruzione del trattamento con ribavirina. La modifica della dose di ribavirina non ha influito sui tassi di risposta virologica sostenuta (*sustained virological response,* SVR). Cinque soggetti hanno richiesto la somministrazione di eritropoietina, in tutti i casi il trattamento era stato avviato con una dose di partenza pari a 1000-1200 mg al giorno. Nessun soggetto è stato sottoposto a trasfusione di sangue.

Pazienti con co-infezione da HIV/HCV

Il profilo complessivo di sicurezza in soggetti con co-infezione da HCV/HIV-1 è stato simile a quello osservato in soggetti con sola infezione da HCV. Aumenti transitori dei livelli di bilirubina totale superiori a 3 volte l'ULN (prevalentemente indiretta) si sono verificati in 17 (27,0%) soggetti; 15 di questi stavano ricevendo atazanavir. Nessuno dei soggetti con iperbilirubinemia ha mostrato aumenti concomitanti delle amminotransferasi.

Soggetti con infezione da genotipo 1 con o senza cirrosi con insufficienza renale grave o malattia renale allo stadio terminale (ESRD)

Viekirax e dasabuvir con o senza ribavirina sono stati studiati in 68 soggetti con infezione da genotipo 1 con o senza cirrosi con insufficienza renale grave o malattia renale allo stadio terminale o ESRD (vedere paragrafo 5.1). Il profilo complessivo di sicurezza in soggetti con insufficienza renale grave era simile a quello osservato nei precedenti studi di fase 3 in soggetti senza insufficienza renale grave eccetto il fatto che un numero maggiore di soggetti ha richiesto un intervento dovuto alla diminuzione dei livelli sierici di emoglobina associata all'uso di ribavirina. Il valore medio al basale di emoglobina era di 12,1 g/dl e la diminuzione media di emoglobina al termine del trattamento nei soggetti che assumevano ribavirina era di 1,2 g/dl. Trentanove dei 50 soggetti che assumevano ribavirina hanno richiesto l'interruzione della ribavirina, e 11 di questi pazienti hanno richiesto trattamento anche con eritropoietina. Quattro soggetti hanno manifestato un livello di emoglobina < 8 g/dl. Due soggetti hanno ricevuto una trasfusione di sangue. Gli eventi avversi ascrivibili all'anemia non sono stati riscontrati nei 18 soggetti con infezione da genotipo 1b che non hanno ricevuto ribavirina. In 18 pazienti con infezione da genotipo 1a e genotipo 4 è stato valutato anche Viekirax con o senza dasabuvir senza l'uso di ribavirina; in questi soggetti non sono stati riscontrati eventi avversi ascrivibili all'anemia.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di Viekirax in bambini e adolescenti di età < 18 anni non è stata ancora stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Medicinale non più autorizzato

4.9 Sovradosaggio

La più alta dose documentata somministrata a volontari sani è stata una singola dose di 400 mg di paritaprevir (con 100 mg di ritonavir), 200 mg di ritonavir (con 100 mg di paritaprevir) e 350 mg di ombitasvir. Non sono state osservate reazioni avverse correlate allo studio con paritaprevir, ritonavir o ombitasvir. Aumenti transitori della bilirubina indiretta sono stati osservati alle dosi più alte di paritaprevir/ritonavir. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per eventuali segni e sintomi di reazioni o effetti avversi e deve essere istituito immediatamente un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta; codice ATC: J05AP53

Meccanismo d'azione

Viekirax, quando co-somministrato con dasabuvir, combina tre medicinali antivirali ad azione diretta, con meccanismi d'azione distinti e con profili di resistenza non sovrapposti per colpire l'HCV a livelli multipli del suo ciclo di vita. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di dasabuvir per le sue proprietà farmacologiche.

Ritonavir

Ritonavir non è attivo contro l'HCV. Ritonavir è un inibitore del CYP3A che aumenta l'esposizione sistemica al substrato del CYP3A paritaprevir.

Ombitasvir

Ombitasvir è un inibitore dell'NS5A dell'HCV, essenziale per la replicazione virale.

Paritaprevir

Paritaprevir è un inibitore della proteasi NS3/4A dell'HCV, necessaria per il clivaggio proteolitico della poliproteina codificata da HCV (nelle forme mature delle proteine NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) ed essenziale per la replicazione virale.

Medicinale non più autorizzato

Attività in colture cellulari e/o negli studi biochimici

Ombitasvir

L'EC_{50} di ombitasvir contro i ceppi di genotipo 1a-H77 e 1b-Con1 nei saggi di coltura cellulare del replicone HCV è stata rispettivamente di 14,1 e 5 pM. L'attività di ombitasvir è risultata attenuata da 11 a 13 volte in presenza del 40% di plasma umano. La EC_{50} media di ombitasvir contro repliconi contenenti NS5A derivatida un gruppo di isolati di genotipo 1a e 1b naïve al trattamento nel saggio di coltura cellulare del replicone HCV è stata rispettivamente di 0,66 pM (intervallo 0,35 – 0,88 pM; n = 11) e 1,0 pM (intervallo 0,74 – 1,5 pM; n = 11). Ombitasvir ha valori di EC_{50} pari a 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2, e 366 pM contro le linee cellulari del replicone costruite con NS5A da isolati singoli rappresentativi dei genotipi 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a, rispettivamente.

Paritaprevir

L'EC_{50} di paritaprevir contro i ceppi di genotipo 1a-H77 e 1b-Con1 nel saggio di coltura cellulare del replicone HCV è stata rispettivamente di 1,0 e 0,21 nM. L'attività di paritaprevir è risultata attenuata da 24 a 27 volte in presenza del 40% di plasma umano. La EC_{50} media di paritaprevir contro repliconi contenenti NS3derivati da un gruppo di isolati di genotipo 1a e 1b naïve al trattamento nel saggio di coltura cellulare del replicone HCV è stata rispettivamente di 0,86 nM (intervallo 0,43 – 1,87 nM; n = 11) e 0,06 nM (intervallo 0,03 – 0,09 nM, n = 9). Paritaprevir ha mostrato un valore di EC_{50} pari a 5,3 nM contro la linea cellulare del replicone 2a-JFH-1 e valori di EC_{50} pari a 19, 0,09 e 0,68 nM contro le linee cellulari del replicone contenenti NS3 da un isolato singolo ciascuno di genotipo 3a, 4a e 6a rispettivamente.
Ritonavir non ha mostrato un effetto antivirale diretto sulla replicazione di repliconi subgenomici dell'HCV e la presenza di ritonavir non ha influito sull'attività antivirale *in vitro* di paritaprevir.

Resistenza

In coltura cellulare

Genotipo 1

La resistenza a paritaprevir e ombitasvir conferita da varianti rispettivamente delle proteine NS3 e NS5A, selezionate in colture cellulari o identificate in studi clinici di fase 2b e 3, è stata caratterizzata fenotipicamente negli appropriati repliconi di genotipo 1a o 1b.

Nel genotipo 1a, le sostituzioni F43L, R155K, A156T e D168A/H/V/Y nell'NS3 di HCV hanno ridotto la sensibilità a paritaprevir. Nel replicone con genotipo 1a, l'attività di paritaprevir è apparsa ridotta di 20, 37 e 17 volte dalle sostituzioni F43L, R155K e A156T, rispettivamente. L'attività di paritaprevir è apparsa ridotta di 96 volte dalla sostituzione D168V e da 50 a 219 volte da ciascuna delle altre sostituzioni D168. L'attività di paritaprevir nel genotipo 1a non è stata influenzata significativamente (minore o uguale a 3 volte) dalle singole sostituzioni V36A/M, V55I, Y56H, Q80K o E357K. Varianti doppie che includono combinazioni di V36LM, F43L, Y56H, Q80K o E357K con la sostituzione R155K o D168 hanno ulteriormente ridotto l'attività di paritaprevir di 2-3 volte rispetto alla singola sostituzione R155K o D168. Nel replicone con genotipo 1b, l'attività di paritaprevir è apparsa ridotta rispettivamente di 76, 159 e 337 volte da D168A, D168H, D168V e D168Y. Non è stato possibile valutare isolatamente Y56H a causa della scarsa capacità di replicazione, tuttavia, la combinazione di Y56H e D168A/V/Y ha ridotto l'attività di paritaprevir di 700-4118 volte.

Nel genotipo 1a, le sostituzioni M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N e M28V + Q30R nella NS5A di HCV hanno ridotto la sensibilità a ombitasvir. Nel replicone con genotipo 1a, l'attività di ombitasvir è

Medicinale non più autorizzato

apparsa ridotta di 896, 58 e 243 volte rispettivamente dalle sostituzioni M28T/V e H58D e di 1326, 800, 155 e 1675-66.740 volte rispettivamente dalle sostituzioni Q30E/R, L31V e Y93C/H/N. Y93H, Y93N o M28V in combinazione con Q30R hanno ridotto l'attività di ombitasvir di oltre 42.802 volte. Nel genotipo 1b, le sostituzioni L28T e L31F/V, così come la sostituzione Y93H da sola o in combinazione con L28M, R30Q, L31F/M/V o P58S nella NS5A di HCV hanno ridotto la sensibilità a ombitasvir. Nel replicone con genotipo 1b, l'attività di ombitasvir è stata ridotta di meno di 10 volte dalle varianti amminoacidiche in posizione 30 e 31. L'attività di ombitasvir è stata ridotta di 661, 77, 284 e 142 volte dalle sostituzioni del genotipo 1b L28T, Y93H, R30Q in combinazione con Y93H e L31M in combinazione con Y93H, rispettivamente. Tutte le altre sostituzioni doppie di Y93H in combinazione con le sostituzioni in posizione 28, 31 o 58 hanno ridotto l'attività di ombitasvir di oltre 400 volte.

Genotipo 4

Nel genotipo 4a, la resistenza a paritaprevir o ombitasvir conferita dalle varianti di NS3 o NS5A, rispettivamente, selezionate in coltura cellulare, è stata caratterizzata fenotipicamente. Le sostituzioni R155C, A156T/V e D168H/V nella NS3 di HCV hanno ridotto la sensibilità a paritaprevir da 40 a 323 volte. La sostituzione L28V nella NS5A di HCV ha ridotto la sensibilità a ombitasvir di 21 volte.

Effetto delle sostituzioni/polimorfismi di HCV al basale sull'esito del trattamento

Un'analisi dei dati aggregati dei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 trattati con ombitasvir, paritaprevir e dasabuvir (un inibitore non nucleotidico di NS5B) con o senza ribavirina negli studi clinici di fase 2b e 3 è stata condotta per esplorare l'associazione tra sostituzioni/polimorfismi di NS3/4A, NS5A o NS5B al basale e l'esito del trattamento con regimi raccomandati.

Negli oltre 500 campioni basali di genotipo 1a considerati in questa analisi, le varianti associate a resistenza più frequentemente osservate sono state M28V (7,4%) per NS5A e S556G (2,9%) per NS5B. Q80K, nonostante rappresenti un polimorfismo altamente prevalente in NS3 (41,2% dei campioni), conferisce una resistenza minima a paritaprevir. Le varianti associate a resistenza nelle posizioni amminoacidiche R155 e D168 di NS3 sono state osservate raramente (meno dell'1% dei casi) al basale. Negli oltre 200 campioni basali di genotipo 1b considerati in questa analisi, le varianti associate a resistenza più frequentemente osservate sono state Y93H (7,5%) per NS5A e C316N (17,0%) e S556G (15%) per NS5B. Dati i bassi tassi di fallimento virologico osservati con i regimi di trattamento consigliati in soggetti con infezione da HCV di genotipo 1a e 1b, la presenza di varianti al basale sembra avere scarso impatto sulla probabilità di ottenere una SVR.

In studi clinici

Dei 2510 soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 trattati con regimi contenenti ombitasvir, paritaprevir e dasabuvir, con o senza ribavirina (per 8, 12, o 24 settimane) in studi clinici di fase 2b e 3, un totale di 74 soggetti (3%) ha mostrato un fallimento virologico (essenzialmente recidiva post-trattamento). Nella Tabella 5 sono mostrate le varianti emergenti dal trattamento e la loro prevalenza in queste popolazioni con fallimento virologico. Nei 67 soggetti con infezione da HCV di genotipo 1a, varianti di NS3 sono state osservate in 50 soggetti, varianti di NS5A in 46 soggetti, varianti di NS5b in 37 soggetti e varianti emergenti dal trattamento di tutti e 3 i bersagli farmacologici in 30 soggetti. Nei 7 soggetti con infezione da HCV di genotipo 1b, varianti emergenti dal trattamento sono state osservate in NS3 in 4 soggetti, in NS5A in 2 soggetti e sia in NS3 che in NS5A in 1 soggetto. Nessun soggetto con infezione da HCV di genotipo 1b ha mostrato varianti emergenti dal trattamento in tutti e 3 i bersagli farmacologici.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 5. Sostituzioni amminoacidiche emergenti dal trattamento nell'analisi dei dati aggregati di Viekirax e dasabuvir, in regimi con e senza RBV, negli studi clinici di fase 2b e 3 (N =2510)

Bersaglio	Sostituzioni amminoacidiche emergenti[a]	Genotipo 1a N=67[b] % (n)	Genotipo 1b N=7 % (n)
NS3	V55I[c]	6 (4)	--
	Y56H[c]	9 (6)	42,9 (3)[d]
	I132V[c]	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3)[d]
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A[c], V36M[c], F43L[c], D168H, E357K[c]	< 5%	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V[e]	9 (6)	--
	Q30R[e]	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5%	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	--

a. Osservata in almeno 2 soggetti dello stesso sottotipo.
b. N = 66 per il bersaglio NS5B.
c. Sono state osservate sostituzioni in combinazione con altre sostituzioni emergenti nella posizione R155 o D168 di NS3.
d. Osservata in combinazione in soggetti con infezione di genotipo 1b.
e. Osservat a in combinazione nel 6% (4/67) dei soggetti.

Nota: Le seguenti varianti sono state selezionate in coltura cellulare, ma non sono state varianti emergenti dal trattamento: NS3, varianti A156T nel genotipo 1a e R155Q e D168H nel genotipo 1b; NS5A, varianti Y93C/H nel genotipo 1a e L31F/V o Y93H in combinazione con L28M, L31F/V o P58S nel genotipo 1b; e NS5B, varianti Y448H nel genotipo 1a e M414T e Y448H nel genotipo 1b.

Medicinale non più autorizzato

Persistenza delle sostituzioni associate a resistenza

La persistenza delle sostituzioni amminoacidiche in NS3, NS5A, e NS5B, rispettivamente, associate a resistenza a paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir è stata valutata in studi di fase 2b in soggetti con infezione da HCV di genotipo 1a. Le varianti di NS3 emergenti dal trattamento con paritaprevir V36A/M, R155K o D168V sono state osservate in 47 soggetti. Le varianti di NS5A emergenti dal trattamento con ombitasvir M28T, M28V o Q30R sono state osservate in 32 soggetti. Le varianti di NS5B emergenti dal trattamento con dasabuvir M414T, G554S, S556G, G558R o D559G/N sono state osservate in 34 soggetti.

Le varianti V36A/ M e R155K di NS3e le varianti M414T e S556G di NS5B sono risultate rilevabili alla settimana 48 post-trattamento, mentre la variante D168V di NS3 e tutte le altre varianti di NS5B non sono state osservate alla settimana 48 post- trattamento. Tutte le varianti di NS5A emergenti dal trattamento sono rimaste rilevabili alla settimana 48 post-trattamento. Dati gli alti tassi di SVR nel genotipo 1b, non è stato possibile stabilire l'andamento della persistenza delle varianti emergenti dal trattamento in questo genotipo.

La mancata rilevazione del virus contenente una sostituzione associata a resistenza non indica che il virus

resistente non è più presente a livelli clinicamente significativi. Non è noto l'impatto clinico a lungo termine della comparsa o della persistenza del virus con sostituzioni associate a resistenza a Viekirax e dasabuvir sulle terapie successive.

Resistenza crociata

Una resistenza crociata è attesa tra le classi degli inibitori di NS5A, degli inibitori della proteasi NS3/4A e degli inibitori non nucleosidici di NS5B. Non è stato studiato l'impatto di un pregresso trattamento con ombitasvir, paritaprevir o dasabuvir sull'efficacia di altri inibitori di NS5A, della proteasi NS3/4A o di NS5B.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici in soggetti con infezione da virus dell'epatite C di genotipo 1

L'efficacia e la sicurezza di Viekirax in combinazione con dasabuvir con o senza ribavirina sono state valutate in otto studi clinici di fase 3, tra cui due studi condotti esclusivamente su soggetti con cirrosi (Classe A secondo Child-Pugh), su oltre 2360 soggetti con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1, come riassunto nella Tabella 6.

Tabella 6. Studi multicentrici globali, di fase 3, condotti con Viekirax e dasabuvir con o senza ribavirina (RBV).

Studio	Numero di soggetti trattati	Genotipo (GT) dell'HCV	Riassunto del disegno sperimentale
Soggetti naïve al trattamento, senza cirrosi			
SAPPHIRE I	631	GT1	Braccio A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braccio B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Braccio A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braccio B: Viekirax e dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Braccio A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braccio B: Viekirax e dasabuvir
GARNET (in aperto)	166	GT1b	Viekirax e dasabuvir (8 settimane)
Soggetti già trattati in precedenza con peginterferone + ribavirina, senza cirrosi			
SAPPHIRE II	394	GT1	Braccio A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braccio B: Placebo
PEARL II (in aperto)	179	GT1b	Braccio A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braccio B: Viekirax e dasabuvir
Soggetti naïve al trattamento e soggetti già trattati in precedenza con peginterferone + ribavirina, con cirrosi compensata			
TURQUOISE II (in aperto)	380	GT1	Braccio A: Viekirax e dasabuvir + RBV (12 settimane) Braccio B: Viekirax e dasabuvir + RBV (24 settimane)
TURQUOISE III (in aperto)	60	GT1b	Viekirax e dasabuvir (12 settimane)

Medicinale non più autorizzato

In tutti e otto gli studi, la dose di Viekirax era di 25 mg/150 mg/100 mg una volta al giorno e la dose di dasabuvir era di 250 mg due volte al giorno. Nei soggetti che hanno ricevuto ribavirina, la dose di ribavirina è stata di 1000 mg al giorno per i soggetti di peso inferiore a 75 kg o di 1200 mg al giorno per i soggetti di peso eguale o superiore a 75 kg.

La risposta virologica sostenuta (SVR) è stata l'endpoint primario per la determinazione del tasso di guarigione dell'infezione da HCV negli studi di fase 3; essa è stata definita come HCV RNA non quantificabile o non rilevabile alla settimana 12 dopo la fine del trattamento (SVR12). La durata del trattamento era prefissata in ognuno degli studi e non è stata guidata dai livelli di HCV RNA dei soggetti (nessun algoritmo basato sulla risposta). I valori plasmatici di HCV RNA sono stati misurati negli studi clinici mediante il test COBAS TaqMan HCV (versione 2.0), utilizzato con il sistema High Pure (ad eccezione dello studio GARNET che ha utilizzato il test COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV v2.0). Il saggio del sistema High Pure aveva un limite inferiore di quantificazione (LLOQ) di 25 IU per ml ed il saggio AmpliPrep aveva un LLOQ di 15 IU per ml.

Studi clinici in adulti naïve al trattamento

SAPPHIRE-I – genotipo 1, naïve al trattamento, senza cirrosi

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in doppio cieco, controllato con placebo
Trattamento: Viekirax e dasabuvir con ribavirina in base al peso corporeo per 12 settimane

I soggetti trattati (N = 631) avevano un'età mediana di 52 anni (intervallo: 18-70); il 54,5% era di sesso maschile; il 5,4% era di etnia nera; il 15,2% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 79,1% presentava livelli di HCV RNA al basale pari almeno a 800.000 UI/ml; il 15,4% mostrava fibrosi portale (F2) e l'8,7% fibrosi a ponte (F3); il 67,7% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a, il 32,3% da HCV di genotipo 1b.

Tabella 7. SVR12 nei soggetti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1 dello studio SAPPHIRE-I

Esito del trattamento	**Viekirax e dasabuvir con RBV per 12 settimane**		
	n/N	**%**	**95% IC**
SVR12 complessiva	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV di genotipo 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV di genotipo 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
Esito per i soggetti senza SVR12			
VF in trattamento	1/473	0,2	
Recidiva	7/463	1,5	
Altro[b]	9/473	1,9	

a. Valore confermato di HCV ≥ 25 UI/ml dopo HCV RNA < 25 UI/ml durante il trattamento, aumento confermato di HCV RNA rispetto al nadir pari a 1 $\log_{10}$ UI/ml, o HCV RNA persistentemente ≥ 25 UI/ml con almeno 6 settimane di trattamento.

b. Altro include l'interruzione precoce del trattamento con il medicinale non dovuta a fallimento virologico evalori mancanti di HCV RNA entro la finestra SVR12).

Nessun soggetto con infezione da HCV di genotipo 1b ha sperimentato un fallimento virologico in corso di trattamento e un soggetto con infezione da HCV di genotipo 1b ha avuto una recidiva.

Medicinale non più autorizzato

PEARL-III – genotipo 1b, naïve al trattamento, senza cirrosi

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in doppio cieco, regime controllato
Trattamento: Viekirax e dasabuvir senza ribavirina o con ribavirina in base al peso corporeo per 12 settimane

I soggetti trattati (N = 419) avevano un'età mediana di 50 anni (intervallo: 19-70); il 45,8% era di sesso maschile; il 4,8% era di etnia nera; il 9,3% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 73,3% presentava livelli di HCV RNA al basale pari almeno a 800.000 UI/ml; il 20,3% mostrava fibrosi portale (F2) e il 10,0% fibrosi a ponte (F3).

Tabella 8. SVR12 nei soggetti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1b dello studio PEARL III

Esito del trattamento	Viekirax e dasabuvir per 12 settimane					
	con RBV			senza RBV		
	n/N	%	95% IC	n/N	%	95% IC
SVR12 complessiva	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Esito per i soggetti senza SVR12						
VF in trattamento	1/210	0,5		0/209	0	
Recidiva	0/210	0		0/209	0	
Altro	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV– genotipo 1a, naïve al trattamento, senza cirrosi

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in doppio cieco, regime controllato
Trattamento: Viekirax e dasabuvir senza ribavirina o con ribavirina in base al peso corporeo per 12 settimane

I soggetti trattati (N = 305) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: 19-70); il 65,2% era di sesso maschile; l'11,8% era di etnia nera; il 20,7% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; l'86,6% mostrava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 IU/ml; il 18,4% presentava fibrosi portale (F2), il 17,7% fibrosi a ponte (F3).

Tabella 9. SVR12 nei soggetti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1a dello studio PEARL IV

Esito del trattamento	Viekirax e dasabuvir per 12 settimane					
	con RBV			senza RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
SVR12 complessiva	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Esito per i soggetti senza SVR12						
VF in trattamento	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidiva	1/98	1,0		10/194	5,2	
Altro	1/100	1,0		4/205	2,0	

Medicinale non più autorizzato

GARNET – genotipo 1b, naïve al trattamento e senza cirrosi.

Disegno dello studio: in aperto, a braccio singolo, multicentrico globale
Trattamento: Viekirax e dasabuvir per 8 settimane

I soggetti trattati (N=166) avevano un'età mediana di 53 anni (intervallo: da 22 a 82); il 56,6% era di sesso femminile; il 3,0% erano asiatici; lo 0,6% era di etnia nera; il 7,2% aveva livelli basali di HCV RNA pari almeno a 6.000.000 UI per ml; il 9% aveva una fibrosi avanzata (F3) e il 98,2% aveva infezione da HCV di genotipo 1b (tre pazienti restanti avevano infezione rispettivamente da genotipo 1a, genotipo 1d e genotipo 6).

Tabella 10. SVR12 nei soggetti naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1b senza cirrosi

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

a. Calcolato utilizzando la normale approssimazione della distribuzione binomiale
b. Trattamento interrotto in 1 paziente a causa di mancata aderenza
c. Recidiva in 2 pazienti su 15 (confermato HCV RNA ≥ 15 UI/ml post trattamento prima o durante il periodo SVR12 tra i soggetti con HCV RNA < 15 UI/ml nell'ultima osservazione con almeno 51 giorni di trattamento).

Studi clinici in adulti già precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina

SAPPHIRE-II – genotipo 1, soggetti precedentemente trattati con pegIFN + RBV, senza cirrosi

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in doppio cieco, controllato con placebo
Trattamento: Viekirax e dasabuvir con ribavirina in base al peso corporeo per 12 settimane

I soggetti trattati (N = 394) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: 19-71); il 49,0% era null responder al precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 21,8 % era partial responder al precedente trattamento con pegIFN/RBV e il 29,2% era relapser al precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 57,6% era di sesso maschile; l'8,1% era di etnia nera; il 20,6% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; l'87,1% mostrava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 UI/ml; il 17,8% presentava fibrosi portale (F2), il 14,5% fibrosi a ponte (F3); il 58,4% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a, il 41,4% da HCV di genotipo 1b.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 11. SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina dello studio SAPPHIRE-II

	Viekirax e dasabuvir con RBV per 12 settimane		
Esito del trattamento	**n/N**	**%**	**95% IC**
SVR12 complessiva	286/297	96,3	94,1; 98,4
HCV di genotipo 1a	166/173	96,0	93,0; 98,9
Null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
HCV di genotipo 1b	119/123	96,7	93,6; 99,9
Null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
Esito per i soggetti senza SVR12			
VF in trattamento	0/297	0	
Recidiva	7/293	2,4	
Altro	4/297	1,3	

Nessun soggetto con infezione da HCV di genotipo 1b ha avuto un fallimento virologico durante il trattamento e 2 soggetti con infezione da HCV di genotipo 1b hanno mostrato una recidiva.

PEARL-II – genotipo 1b, soggetti precedentemente trattati con pegIFN+ RBV, senza cirrosi

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in aperto
Trattamento: Viekirax e dasabuvir senza ribavirina o con ribavirina in base al peso corporeo per 12 settimane

I soggetti trattati (N = 179) avevano un'età mediana di 57 anni (intervallo: 26-70); il 35,2% era null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 28,5% era partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV; e il 36,3% era relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 54,2% era di sesso maschile; il 3,9% era di etnia nera; il 12,8% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; l'87,7% mostrava livelli di HCV RNA al basale pari almeno a 800.000 UI/ml; il 17,9% presentava fibrosi portale (F2), il 14,0% fibrosi a ponte (F3).

Medicinale non più autorizzato

Tabella 12. SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1b precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina nello studio PEARL II

Esito del trattamento	Viekirax e dasabuvir per 12 settimane					
	con RBV			senza RBV		
	n/N	%	95% IC	n/N	%	95% IC
SVR12 complessiva	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Esito per soggetti senza SVR12						
VF in trattamento	0/88	0		0/91	0	
Recidiva	0/88	0		0/91	0	
Altro	2/88	2,3		0/91	0	

Studi clinici in soggetti con cirrosi compensata

TURQUOISE-II– soggetti naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegIFN + RBV con cirrosi compensata

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in aperto
Trattamento: Viekirax e dasabuvir con ribavirina in base al peso corporeo per 12 o 24 settimane

I soggetti trattati (N = 380) avevano un'età mediana di 58 anni (intervallo: 21-71); il 42,1% era naïve al trattamento, il 36,1% era null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV; l'8,2% era partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV, il 13,7% era relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 70,3% era di sesso maschile; il 3,2% era di etnia nera; il 14,7% aveva una conta piastrinica inferiore a $90x10^9$/l; il 49,7% aveva valori di albumina inferiori a 40 g/l; l'86,1% mostrava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 UI/ml; il 24,7% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 68,7% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a, il 31,3% da HCV di genotipo 1b.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 13. SVR12 per soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 con cirrosi compensata e che erano naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegIFN/RBV

Esito del trattamento	Viekirax e dasabuvir con RBV					
	12 settimane			24 settimane		
	n/N	%	IC[a]	n/N	%	IC[a]
SVR12 complessiva	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
HCV di genotipo 1a	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Naïve al trattamento	59/64	92,2		53/56	94,6	
Null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV di genotipo 1b	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Naïve al trattamento	22/22	100		18/18	100	
Null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Esito per i soggetti senza SVR12						
VF in trattamento	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidiva	12/203	5,9		1/164	0,6	
Altro	4/208	1,9		2/172	1,21	

a. Intervalli di confidenza al 97,5% sono utilizzati per gli endpoint primari di efficacia (tasso complessivo di SVR12); intervalli di confidenza al 95% sono utilizzati per gli endpoint di efficacia aggiuntivi (tassi SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1a e 1b).

I tassi di recidiva in funzione dei valori di laboratorio al basale nei soggetti cirrotici con infezione da genotipo GT1a sono presentati nella Tabella 14.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 14. TURQUOISE-II: Tassi di recidiva in funzione dei valori di laboratorio al basale dopo 12 e 24 settimane di trattamento nei soggetti con infezione da genotipo 1a e cirrosi compensata

	Viekirax e dasabuvir con RBV braccio con durata di trattamento di 12 settimane	**Viekirax e dasabuvir con RBV braccio con durata di trattamento di 24 settimane**
Numero di responder alla fine del trattamento	135	113
AFP* < 20 ng/ml, piastrine ≥ 90 x 10^9/l E albumina ≥ 35 g/l prima del trattamento		
Sì (per tutti i parametri di cui sopra)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
No (per qualsiasi dei parametri di cui sopra)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
**AFP= alfafetoproteina sierica*		

Nei soggetti con valori basali favorevoli per tutti e tre i parametri di laboratorio (AFP < 20 ng/ml, piastrine ≥ 90 x 10^9/l e albumina ≥ 35 g/l), i tassi di recidiva sono stati simili con una durata di trattamento di 12 o 24 settimane.

TURQUOISE-III: soggetti naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegIFN + RBV con cirrosi compensata

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in aperto
Trattamento: Viekirax e dasabuvir senza ribavirina per 12 settimane

60 pazienti sono stati randomizzati e trattati, e 60 pazienti su 60 (100%) hanno ottenuto una SVR12.

Tabella 15. Caratteristiche demografiche principali dello studio TURQUOISE-III

Caratteristiche	**N = 60**
Età, mediana degli anni (intervallo)	60,5 (26-78)
Genere maschile, n (%)	37 (61)
Precedente trattamento per infezione da HCV:	
naïve, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Valore basale di albumina, mediana g/L	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Valore basale della conta piastrinica, mediana	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Analisi dei dati aggregati degli studi clinici

Durata della risposta

Complessivamente, sono disponibili i risultati dell'HCV RNA per entrambi i time point, SVR12 e SVR24, di 660 soggetti arruolati in studi clinici di fase 2 e 3. In questi soggetti, il valore predittivo positivo di SVR12 su SVR24 è stato del 99,8%.

Medicinale non più autorizzato

Analisi dei dati aggregati di efficacia

Negli studi clinici di fase 3, 1075 soggetti (inclusi 181 soggetti con cirrosi compensata) con infezione da HCV di genotipo 1 hanno ricevuto i dosaggi raccomandati (vedere paragrafo 4.2). La Tabella 16 mostra i tassi di SVR in questi soggetti.

Nei soggetti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati, complessivamente il 97% ha ottenuto una SVR (dei 181 soggetti con cirrosi compensata il 97% ha ottenuto l'SVR), mentre lo 0,5% ha sperimentato un breakthrough virologico e l'1,2% una recidiva post-trattamento.

Tabella 16. Tassi di SVR12 per i regimi di trattamento raccomandati in base alla popolazione di pazienti

	HCV di genotipo 1b Viekirax e dasabuvir		**HCV di genotipo 1a Viekirax e dasabuvir con RBV**	
	Senza cirrosi	**Con cirrosi compensata**	**Senza cirrosi**	**Con cirrosi compensata**
Durata del trattamento	**12 settimane**	**12 settimane**	**12 settimane**	**24settimane**
Naïve al trattamento	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Precedentemente trattati con pegINF + RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Precedente recidiva	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Precedente partial response	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Precedente null response	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Altri fallimenti di pegIFN/RBV	0	100% (18/18)[+]	0	0
TOTALE	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+Altri tipi di fallimento di pegIFN/RBV includono mancata risposta non altrettanto bene documentata, recidiva/breakthrough o altri fallimenti di pegIFN.

Inoltre, Viekirax senza ribavirina e senza dasabuvir è stato valutato in soggetti con infezione da genotipo 1b negli studi clinici di fase 2 M13-393 (PEARL-I) e M12-536. PEARL I è stato condotto negli Stati Uniti e in Europa, M12-536 in Giappone. I soggetti precedentemente trattati erano prevalentemente null responder a pegIFN/RBV. Le dosi di ombitasvir, paritaprevir, ritonavir sono state di 25 mg, 150 mg, 100 mg una volta al giorno nello studio PEARL-I, mentre la dose di paritaprevir è stata di 100 mg o 150 mg nello studio M12-536. La durata di trattamento è stata di 12 settimane per i soggetti naïve alla terapia, di 12-24 settimane per i soggetti già precedentemente trattati e di 24 settimane per i soggetti con cirrosi. Complessivamente, 107 dei 113 soggetti senza cirrosi e 147 dei 155 soggetti con cirrosi hanno ottenuto una SVR12 dopo 12-24 settimane di trattamento.

Viekirax con ribavirina e senza dasabuvir è stato valutato per 12 settimane in soggetti non cirrotici di genotipo 1 naïve al trattamento e precedentemente trattati in uno studio di fase 2 M11-652 (AVIATOR). Le dosi di paritaprevir erano 100 mg e 200 mg e di 25 mg per ombitasvir. Ribavirina è stata dosata in base al peso (1000 – 1200 mg al giorno). Nel complesso, 72 soggetti naive al trattamento su 79 (45 su 52 GT1a

Medicinale non più autorizzato

e 27 su 27 GT1b) e 40 soggetti precedentemente trattati su 45 (21 su 26 GT1a e 19 su 19 GT1b) hanno ottenuto una SVR12 dopo 12 settimane di trattamento.

Impatto dell'aggiustamento della dose di ribavirina sulla probabilità di SVR

Negli studi clinici di fase 3, il 91,5% dei soggetti non ha richiesto aggiustamenti del dosaggio di ribavirina durante la terapia. Nell'8,5% dei soggetti che hanno ricevuto aggiustamenti della dose di ribavirina durante la terapia, il tasso di SVR (98,5%) è stato paragonabile a quello dei soggetti che hanno mantenuto la dose iniziale di ribavirina nel corso di tutto il trattamento.

TURQUOISE-I: soggetti con co-infezione da HCV GT1 o GT4/HIV-1 naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegIFN + RBV, senza cirrosi o con cirrosi compensata

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in aperto
Trattamento: Viekirax con o senza dasabuvir co-somministrato con osenza ribavirina in base al peso corporeo per 12 o 24 settimane

Vedere il paragrafo 4.2 per le raccomandazioni posologiche nei pazienti con co-infezione da HCV/HIV-1. I soggetti HCV GT1 o GT4 con co-infezione HIV-1 seguivano un regime stabile di terapia antiretrovirale (ART) anti-HIV-1, comprendente atazanavir potenziato con ritonavir, raltegravir, dolutegravir (Parte 2), o darunavir (solo Parte 1b e Parte 2 solo GT4), co-somministrati con un backbone di tenofovir più emtricitabina o lamivudina.

La Parte 1 dello studio era una coorte pilota di Fase 2 che consisteva in 2 parti, la Parte 1a (63 soggetti) e la Parte 1b (22 soggetti). La Parte 2 era una coorte di Fase 3 che consisteva di 233 soggetti.

Nella Parte 1a tutti i soggetti hanno ricevuto Viekirax e dasabuvir con ribavirina per 12 o 24 settimane.I soggetti trattati (N = 63) avevano un'età mediana di 51 anni (intervallo: 31-69); il 24% era di etnia nera; il 19% aveva una cirrosi compensata; il 67% era naïve al trattamento per infezione da HCV; il 33% aveva fallito un precedente trattamento con pegIFN/RBV; l'89% presentava un'infezione da HCV di genotipo 1a.

Nella Parte 1b, tutti i soggetti hanno ricevuto Viekirax e dasabuvir con ribavirina per 12 settimane. I soggetti trattati (N=22) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: da 34 a 68); il 41% era di etnia nera, il 14% aveva cirrosi compensata; l'86% era naïve al trattamento per HCV; il 14% aveva fallito un precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 68% aveva infezione da genotipo 1a.

Nella parte 2, soggetti con HCV GT1 hanno ricevuto Viekirax e dasabuvir con o senza ribavirina per 12 o 24 settimane. I soggetti con HCV GT4 hanno ricevuto Viekirax con ribavirina per 12 o 24 settimane. I soggetti trattati (N=233) avevano un'età mediana di 49 anni (intervallo: da 26 a 69); il 10% era di etnia nera, il 12% aveva cirrosi compensata; il 66% era naïve al trattamento; il 32% aveva avuto un fallimento al precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 2% aveva avuto un fallimento al precedente trattamento con sofosbuvir.

Nella Tabella 17 è riportata l'analisi di efficacia primaria di SVR12 condotta su soggetti con HCV GT1/co-infezione GT4/HIV-1 che hanno ricevuto il trattamento raccomandato nella Parte 2 dello studio TURQUOISE-I.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 17. Valutazione primaria della SVR12 della parte 2, soggetti con co-infezione HCV GT1/HIV-1 nello studio TURQUOISE-I

Endpoint	Viekirax e dasabuvir con o senza ribavirina per 12 o 24 Settimane N = 200[a]
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97,0) [93,6 - 98,6]
Esito per soggetti senza SVR12	
Fallimento virologico in trattamento	1
Recidiva post-trattamento	1
Altro[b]	4

a. Include tutti i soggetti con HCV GT1 nella Parte 2 ad esclusione dei soggetti del Braccio G che non hanno ricevuto il trattamento raccomandato.

b. Include i soggetti che hanno interrotto a causa di eventi avversi, persi al follow-up o soggetti che hanno abbandonato, e soggetti con reinfezione

Le analisi di efficacia condotte su altre parti dello studio hanno dimostrato tassi di SVR12 altrettanto elevati. Nella Parte 1a, SVR12 è stata raggiunta da 29/31 (93,5%) soggetti nel braccio a 12 settimane (95% CI: 79,3% – 98,2%) e da 29/32 (90,6%) soggetti nel braccio a 24 settimane (95% CI: 75,8% – 96,8%). Si è verificata una recidiva nel braccio a 12 settimane e un fallimento virologico in trattamento nel braccio a 24 settimane. Nella Parte 1b, SVR12 è stata raggiunta da 22/22 (100%) soggetti (95% CI: 85,1%, 100%). Nella Parte 2, SVR12 è stata raggiunta da 27/28 (96,4%) soggetti con HCV GT4/ co-infezione HIV-1 (95% CI: 82,3%, 99,4%) senza fallimenti virologici.

I tassi di SVR12 nei soggetti con co-infezione da HCV/HIV-1 sono stati quindi coerenti con i tassi di SVR12 osservati negli studi di fase 3 in soggetti con sola infezione da HCV.

CORAL-I: naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegIFN + RBV, almeno 3 mesi dopo il trapianto di fegato o 12 mesi dopo il trapianto di rene

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in aperto
Trattamento: Viekirax e dasabuvir per 12 o 24 settimane con o senza ribavirina (dose a discrezione dello sperimentatore) per infezione GT1 e GT4

In soggetti trapiantati di fegato, senza cirrosi e con infezione da GT1, ai pazienti è stato somministrato un dosaggio di Viekirax e dasabuvir per 12-24 settimane, con o senza RBV. Ai soggetti con trapianto di fegato con cirrosi è stato somministrato Viekirax e dasabuvir con RBV (GT1a per 24 settimane [n=4], GT1b per 12 settimane [n=2]). A soggetti con trapianto di reni e senza cirrosi è stato somministrato per 12 settimane (con RBV per GT1a [n=9], senza RBV per GT1b [n=3]). A soggetti con trapianto di fegato e infezione da GT4 è stato somministrato Viekirax con RBV (ai non cirrotici per 12 settimane [n=2] e ai cirrotici per 24 settimane [n=1]). Il dosaggio di ribavirina è stato personalizzato a discrezione dello sperimentatore, con la maggior parte dei pazienti che ha ricevuto da 600 a 800 mg come dosaggio iniziale, e la maggior parte dei soggetti ha ricevuto da 600 a 800 mg al giorno alla fine del trattamento.

In totale sono stati trattati 129 soggetti, 84 con infezione da GT1a, 41 da GT1b, 1 da un altro tipo di GT1, 3 da GT4. Complessivamente, il 61% aveva fibrosi di stadio F0-F1, il 26% F2, il 9% F3, e 4% F4. Il 61% era stato sottoposto a precedente trattamento per l'HCV prima del trapianto. Come terapia immunosoppressiva, la maggior parte dei pazienti stava assumendo tacrolimus (81%), mentre il resto assumeva ciclosporina.

Medicinale non più autorizzato

Di tutti i soggetti GT1 sottoposti a trapianto di fegato, 111/114 (97,4%) hanno raggiunto SVR12; due hanno avuto una recidiva post trattamento e 1 un fallimento virologico in trattamento. Tra i soggetti GT1 che avevano subito un trapianto di rene, 9/12 (75%) hanno raggiunto SVR12; comunque non si sono verificati fallimenti virologici. Tutti e 3 i soggetti (100%) con infezione da GT4 sottoposti a trapianto di fegato hanno raggiunto una SVR12.

Studio clinico in pazienti in corso di terapia sostitutiva degli oppiacei

In uno studio di fase 2, multicentrico, in aperto, a braccio singolo, 38 soggetti con infezione da genotipo 1, non cirrotici, naïve al trattamento o già precedentemente trattati con pegIFN/RBV, in terapia con dosi stabili di metadone (N=19) o buprenorfina +/- naloxone (N=19) hanno ricevuto 12 settimane di Viekirax e dasabuvir con ribavirina. I soggetti trattati avevano un'età mediana di 51 anni (intervallo: 26-64); il 65,8% era di sesso maschile e il 5,3% di etnia nera. Una maggioranza (86,8%) presentava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 UI/ml e una maggioranza (84,2%) aveva un'infezione da genotipo 1a; il 15,8% mostrava fibrosi portale (F2) e il 5,3% fibrosi a ponte (F3); il 94,7% era naïve a precedente trattamento per infezione da HCV.

Complessivamente, 37 (97,4%) su 38 soggetti hanno ottenuto una SVR12. Nessun soggetto ha avuto un fallimento virologico in trattamento o una recidiva.

RUBY-I; naïve al trattamento o trattati in precedenza con pegINF + RBV con o senza cirrosi che hanno insufficienza renale grave o malattia renale allo stadio terminale (ESRD)

Disegno dello studio: in aperto, multicentrico
Trattamento: Viekirax e dasabuvir con o senza RBV per 12 o 24 settimane

L'insufficienza renale grave o ERSD include la malattia renale cronica di stadio 4 definita come stima della velocità di filtrazione glomerulare compresa tra 30 e 15 mL/min/1.73 m^2 (eGFR <30-15 mL/min/1.73 m^2) e la malattia renale cronica di stadio 5 definita come eGFR<15 mL/min/1.73 m^2 o che richiede emodialisi. I soggetti trattati (n=68) avevano un'età mediana di 58 anni (intervallo: 32-77 anni); l'83,8% erano di sesso maschile; il 58,8% erano di etnia nera; il 73,5% dei soggetti aveva infezione da HCV di genotipo 1a; il 75,0% aveva malattia renale cronica di stadio 5 e il 69,1% era in emodialisi.

Sessanta quattro dei 68 (94,1%) soggetti hanno raggiunto SVR12. Un soggetto ha avuto una recidiva alla settimana 4 dopo la fine del trattamento, 2 soggetti hanno interrotto precocemente lo studio del medicinale e per 1 soggetto mancano i dati di SVR12.

Vedere anche il paragrafo 4.8 per la discussione sulle informazioni di sicurezza per lo studio RUBY-I.

In un altro studio in aperto di fase 3b che valutava 12 settimane di Viekirax con o senza dasabuvir e senza RBV in pazienti con genotipo 1a e genotipo 4 non cirrotici naïve al trattamento con insufficienza renale cronica di stadio 4 o 5, i tassi di SVR12 erano di 94,4% (17/18), e nessun soggetto ha avuto un fallimento virologico in trattamento o una recidiva.

Medicinale non più autorizzato

Studi clinici in soggetti con epatite C cronica di genotipo 4

PEARL-I-genotipo 4, soggetti naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegIFN + RBV senza cirrosi

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in aperto
Trattamento: naïve al trattamento: Viekirax senza ribavirina o con ribavirina in base al peso corporeo per 12 settimane
precedentemente trattati con peg-IFN + RBV: Viekirax con ribavirina in base al peso corporeo per 12 settimane

I soggetti (N = 135) avevano un'età mediana di 51 anni (intervallo: 19-70); il 63,7% era naïve al trattamento, il 17,0% era null responder al precedente trattamento con pegIFN/RBV, il 6,7% era partial responder al precedente trattamento con pegIFN/RBV, il 12,6% era relapser al precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 65,2% era di sesso maschile; l'8,9% era di etnia nera, il 69,6% presentava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 UI /ml; il 6,7% mostrava fibrosi a ponte (F3).

Tabella 18. SVR12 per i soggetti con infezione da HCV di genotipo 4 naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegINF/RBV dello studio PEARL I

Esito del trattamento	**Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* per 12 settimane**					
	Naïve al trattamento con RBV		**Naïve al trattamento senza RBV**		**Precedentemente trattati con pegINF/ RBV con RBV**	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
SVR12 complessiva	42/42	100%	40/44	90,9%	49/49	100%
Esito per i soggetti senza SVR12						
VF in trattamento	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0
Recidiva	0/42	0	2/44	4,5%	0/49	0
Altro	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0

***** Compresse di ombitasvir, compresse di paritaprevir e capsule di ritonavir somministrate separatamente.

AGATE-I – pazienti naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegIFN + RBV con cirrosi compensata

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in aperto
Trattamento: Viekirax con ribavirina in base al peso corporeo per 12 o 16 settimane

I soggetti avevano un'età mediana di 56 anni (intervallo: 32-81); il 50% era naïve al trattamento, il 28% era null responder al precedente trattamento con pegIFN/RBV, il 10% era partial responder al precedente trattamento con pegIFN/RBV, il 13% era relapser al precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 70% era di sesso maschile; il 17% era di etnia nera; il 73% presentava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 UI /ml; il 17% aveva una conta piastrinica minore di 90 x 10^9/L; e il 4% aveva un'albumina inferiore a 3.5 mg/dl.

Medicinale non più autorizzato

Tabella 19. SVR12 per i soggetti con infezione da HCV di genotipo 4 con cirrosi compensata

	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir con RBV	
	12 Settimane	**16 Settimane**
SVR12 % (n/N)	97% (57/59)	98% (60/61)
Esito per i soggetti senza SVR12		
Fallimento virologico in trattamento	2 (1/59)	0 (0/61)
Recidiva post-trattamento	0 (0/57)	0 (0/59)
Altro	2 (1/59)	2 (1/61)

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Viekirax in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'epatite cronica C (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dell'associazione di Viekirax con dasabuvir sono state valutate in soggetti adulti sani e in soggetti con epatite C cronica. La Tabella 20 mostra la media dei valori di Cmax e AUC di Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg una volta al giorno con dasabuvir 250 mg due volte al giorno dopo somministrazioni multiple con il cibo in volontari sani.

Tabella 20 Medie geometriche di C_{max} e AUC per Viekirax 150 mg/100 mg /25 mg una volta al giorno con dasabuvir 250 mg due volte al giorno dopo somministrazione multiple con il cibo in volontari sani

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

Assorbimento

Ombitasvir, paritaprevir e ritonavir sono stati assorbiti dopo somministrazione orale con un T_{max} medio di circa 4-5 ore. Mentre l'esposizione a ombitasvir è aumentata in maniera proporzionale alla dose, l'esposizione a paritaprevir e ritonavir è aumentata in misura più che proporzionale rispetto alla dose. L'accumulo è minimo per ombitasvir e di circa 1,5-2 volte per ritonavir e paritaprevir. Lo stato stazionario farmacocinetico per l'associazione è raggiunto dopo circa 12 giorni di somministrazione.

La biodisponibilità assoluta di ombitasvir e paritaprevir è stata del 50% circa quando somministrati con il cibo come Viekirax.

Effetti di paritaprevir/ritonavir su ombitasvir e dasabuvir

In presenza di paritaprevir/ritonavir, l'esposizione a dasabuvir si è ridotta di circa il 50%-60%, mentre l'esposizione a ombitasvir è aumentata del 31-47%.

Medicinale non più autorizzato

Effetti di ombitasvir su paritaprevir/ritonavir e dasabuvir

In presenza di ombitasvir, l'esposizione a paritaprevir è stata influenzata in misura minima (variazione tra il 5% e il 27%), mentre l'esposizione a dasabuvir è aumentata di circa il 30%.

Effetti di dasabuvir su paritaprevir/ritonavir e ombitasvir

In presenza di dasabuvir, l'esposizione a paritaprevir è aumentata del 50%-65%, mentre non vi è stata alcuna variazione nell'esposizione a ombitasvir.

Effetti dovuti all'assunzione di cibo

Ombitasvir, paritaprevir e ritonavir devono essere somministrati con il cibo. Tutti gli studi clinici con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir e dasabuvir sono stati condotti dopo somministrazione con il cibo.

Rispetto all'assunzione a digiuno, l'assunzione con il cibo ha aumentato l'esposizione (AUC) a ombitasvir, paritaprevir e ritonavir fino all'82%, 211% e 49%, rispettivamente. L'aumento nell'esposizione è stato simile indipendentemente dal tipo di pasto (ad es., alto contenuto di grassi rispetto a moderato contenuto di grassi) o dal contenuto calorico (circa 600 Kcal rispetto a circa 1000 Kcal). Per massimizzarne l'assorbimento, Viekirax deve essere assunto con il cibo, indipendentemente dal contenuto di grassi o calorie.

Distribuzione

Ombitasvir, paritaprevir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine plasmatiche non è significativamente alterato nei soggetti con compromissione della funzione renale o epatica. Nell'uomo, i rapporti tra concentrazione ematica e plasmatica sono apparsi variabili da 0,6 a 0,8, a indicare che ombitasvir e paritaprevir si distribuivano preferenzialmente nel compartimento plasmatico del sangue intero. Ombitasvir è risultato legato per circa il 99,9% alle proteine plasmatiche umane. Paritaprevir è risultato legato per circa il 97-98,6% alle proteine plasmatiche umane. Ritonavir è risultato legato per oltre il 99% alle proteine plasmatiche umane.

Dati *in vitro* indicano che paritaprevir è un substrato per i trasportatori umani di captazione epatica OATP1B1 e OATP1B3.

Biotrasformazione

Ombitasvir

Ombitasvir è metabolizzato tramite idrolisi ammidica seguita da metabolismo ossidativo. A seguito di una singola dose da 25 mg di ^{14}C-ombitasvir somministrato da solo, la quantità di farmaco parentale immodificato ha rappresentato l'8,9% della radioattività totale nel plasma umano; in quest'ultimo sono stati identificati in tutto 13 metaboliti. Questi metaboliti non dovrebbero avere attività antivirale o attività farmacologica off-target.

Paritaprevir

Paritaprevir è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e, in misura minore, dal CYP3A5. Dopo la somministrazione di una singola dose orale da 200 mg/100 mg di ^{14}C-paritaprevir/ritonavir nell'uomo, il farmaco parentale è stato il principale componente presente in circolo, rappresentando circa il 90% della radioattività plasmatica. Almeno 5 metaboliti minori di paritaprevir, responsabili di circa il 10% della

Medicinale non più autorizzato

radioattività plasmatica, sono stati individuati in circolo. Questi metaboliti non dovrebbero avere attività antivirale.

Ritonavir

Ritonavir è metabolizzato prevalentemente dal CYP3A e, in misura minore, dal CYP2D6. Nell'uomo, quasi tutta la radioattività plasmatica dopo una singola dose di soluzione orale da 600 mg di ^{14}C-ritonavir è stata attribuita al farmaco immodificato.

Eliminazione

Ombitasvir

Dopo somministrazione di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir, l'emivita plasmatica media di ombitasvir è stata di circa 21-25 ore. Dopo una singola dose da 25 mg di ^{14}C- ombitasvir, circa il 90% della radioattività è stata rilevata nelle feci e il 2% nelle urine. Il farmaco parentale immodificato ha determinato l'88% della radioattività totale rilevata nelle feci, a indicare che l'escrezione biliare è la principale via di eliminazione di ombitasvir.

Paritaprevir

Dopo somministrazione di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir, l'emivita plasmatica media di paritaprevir è stata di circa 5,5 ore. A seguito di una dose da 200 mg di ^{14}C-paritaprevir con 100 mg di ritonavir, circa l'88% della radioattività è stata rilevata nelle feci, con una radioattività limitata (8,8%) rilevata nelle urine. La trasformazione metabolica così come l'escrezione biliare del farmaco parentale contribuisce all'eliminazione di paritaprevir.

Ritonavir

Dopo somministrazione di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, l'emivita plasmatica media di ritonavir è stata di circa 4 ore. A seguito di una dose di soluzione orale da 600 mg di ^{14}C -ritonavir, l'86,4% della radioattività è stata rilevata nelle feci, mentre l'11,3% della dose è stata escreta nelle urine.

Dati di interazione *in vitro*

Ombitasvir e paritaprevir non inibiscono il trasportatore degli anioni organici (OAT1) *in vivo* e non si prevede che inibiscano i trasportatori dei cationi organici (OCT1 e OCT2), i trasportatori degli anioni organici (OAT3) o le proteine di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE1 e MATE2K) a concentrazioni clinicamente rilevanti. Ritonavir non inibisce OAT1 e non dovrebbe inibire OCT2, OAT3, MATE1 e MATE2K a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Popolazioni speciali

Anziani

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici di fase 3, un aumento o un decremento di 10 anni rispetto all'età di 54 anni (mediana dell'età negli studi di fase 3) produrrebbe una variazione di circa il 10% nell'esposizione a dasabuvir e una variazione di ≤20% nell'esposizione a paritaprevir. Non vi sono informazioni di farmacocinetica per i pazienti di età >75 anni.

Medicinale non più autorizzato

Sesso o peso corporeo

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici di fase 3, i soggetti di sesso femminile avrebbero esposizioni a ombitasvir, paritaprevir and ritonavir di circa il 55% più elevate, il 100% più elevate e il 15% più elevate rispetto ai soggetti di sesso maschile. Tuttavia, un aggiustamento della dose in base al sesso non è giustificata. Una variazione di 10 kg rispetto a un peso corporeo di 76 kg (mediana del peso negli studi di fase 3) produrrebbe una variazione <10% nell'esposizione a ombitasvir e nessuna variazione nell'esposizione a paritaprevir. Il peso corporeo non costituisce un fattore predittivo significativo dell'esposizione a ritonavir.

Razza o etnia

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici di fase 3, i soggetti asiatici hanno mostrato esposizione a ombitasvir del 18-21% più elevata e esposizione a paritaprevir del 37-39% più elevata rispetto ai soggetti non asiatici. L'esposizione a ritonavir era comparabile tra asiatici e non asiatici.

Compromissione renale

Le variazioni nell'esposizione a ombitasvir, paritaprevir e dasabuvir nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave non sono considerate clinicamente significative. Dati limitati nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale non indicano un cambiamento clinicamente significativo nell'esposizione anche in questo gruppo di pazienti. Nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata o grave, o malattia renale allo stadio terminale in dialisi non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Viekirax con e senza dasabuvir (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica dell'associazione di ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg e ritonavir 100 mg, con o senza dasabuvir 400 mg è stata valutata in soggetti con insufficienza renale lieve (CrCl: 60-89 ml/min), moderata (CrCl: 30-59 ml/min) e grave (CrCl: 15-29 ml/min).

Dopo somministrazione di Viekirax e dasabuvir

Rispetto ai soggetti con funzione renale normale, l'esposizione a ombitasvir è stata confrontabile in soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave. Rispetto ai soggetti con funzione renale normale, i valori medi di Cmax di paritaprevir sono stati confrontabili, ma i valori di AUC sono stati del 19%, 33% e 45% più alti in caso di insufficienza renale lieve, moderata e grave, rispettivamente. Le concentrazioni plasmatiche di ritonavir sono aumentate in presenza di una funzione renale ridotta: i valori medi di C_{max} e AUC sono stati del 26%-42%**,** 48%-80% e 66%-114% più elevati in soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, rispettivamente.

Dopo somministrazione di Viekirax

Le variazioni nell'esposizione a ombitasvir, paritaprevir e ritonavir dopo somministrazione di Viekirax in soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave sono state simili a quelle osservate quando Viekirax è stato somministrato con dasabuvir e non sono considerate clinicamente significative.

Compromissione epatica

Dopo somministrazione di Viekirax e dasabuvir

La farmacocinetica dell'associazione di ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg e ritonavir 100 mg con dasabuvir 400 mg è stata valutata in soggetti senza infezione da HCV con insufficienza epatica lieve

Medicinale non più autorizzato

(Classe A secondo Child-Pugh), moderata (Classe B secondo Child-Pugh) e grave (Classe C secondo Child-Pugh).

In soggetti con insufficienza epatica lieve, i valori medi di C_{max} e AUC di paritaprevir, ritonavir e ombitasvir sono rispettivamente diminuiti in percentuale tra il 29% e il 48%, tra il 34% e il 38% e fino all'8%, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

In soggetti con insufficienza epatica moderata, i valori medi di C_{max} e AUC di ombitasvir e ritonavir sono diminuiti in percentuale tra il 29% e il 30% e tra il 30% e il 33%, rispettivamente, mentre i valori medi di C_{max} e AUC di paritaprevir sono aumentati dal 26% al 62% rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

In soggetti con insufficienza epatica grave, i valori medi di C_{max} e AUC di paritaprevir sono aumentati di 3,2-9,5 volte; i valori medi di C_{max} di ritonavir sono stati più bassi del 35% e i valori di AUC sono stati più alti del 13%, mentre i valori medi di C_{max} e AUC di ombitasvir sono diminuiti, rispettivamente, del 68% e del 54%, , rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale; pertanto, Viekirax non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

In soggetti con infezione da HCV, rispetto a quelli senza cirrosi, i valori di AUC di paritaprevir sono aumentati di 2,2-2,4 volte per quelli con cirrosi compensata (Child-Pugh A) e da 3 a 4 volte per quelli con cirrosi Child-Pugh B.

Dopo somministrazione di Viekirax

Non è stata valutata la farmacocinetica dell'associazione di ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg e ritonavir 100 mg in soggetti con insufficienza epatica lieve (Classe A secondo Child-Pugh), moderata (Classe B secondo Child-Pugh) e grave (Classe C secondo Child-Pugh). I risultati ottenuti dalla valutazione farmacocinetica dell'associazione di ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg e ritonavir 100 mg con dasabuvir 400 mg possono essere estrapolati per l'associazione di ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg e ritonavir 100 mg.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di Viekirax nei pazienti pediatrici non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ombitasvir

Ombitasvir e i suoi principali metaboliti umani attivi (M29, M36) non sono risultati genotossici in una batteria di saggi *in vitro* o *in vivo,* inclusi saggi di mutagenicità batterica, saggi di aberrazione cromosomica con impiego di linfociti umani da sangue periferico e test del micronucleo nel topo *in vivo*.

In uno studio di 6 mesi su topi transgenici, ombitasvir non è risultato carcinogeno fino al più alto dosaggio testato (150 mg/kg/die), risultante in esposizioni AUC ad ombitasvir di circa 26 volte superiori a quelle nell'uomo alla dose clinica raccomandata di 25 mg.

In maniera analoga, in uno studio di 2 anni su ratti, ombitasvir non è risultato carcinogeno fino al più alto dosaggio testato (30 mg/kg/die), risultante in esposizioni ad ombitasvir di circa 16 volte superiori a quelle nell'uomo alla dose di 25 mg.

Medicinale non più autorizzato

Ombitasvir ha mostratomalformazioni nei conigli per esposizioni massimali possibili 4 volte superiori rispetto all'esposizione AUC alla dose clinica raccomandata. Malformazioni con bassa incidenza sono state osservate prevalentemente a carico degli occhi (microftalmia) e dei denti (assenza degli incisivi). Nei topi, un aumento dell'incidenza di malformazioni palpebrali è stato riscontrato in feti di madri che avevano ricevuto ombitasvir; tuttavia, la relazione con la somministrazione di ombitasvir è incerta. I principali metaboliti umani inattivi di ombitasvir non sono risultati teratogeni nel topo a dosi circa 26 volte più alte rispetto alla dose clinica raccomandata nell'uomo. Ombitasvir non ha avuto alcun effetto sulla fertilità valutatanei topi.
Ombitasvir immodificato è stato il principale componente osservato nel latte di femmine di ratto in allattamento, senza effetti sui cuccioli allattati. I derivati di ombitasvir hanno attraversato in minima parte la placenta in femmine di ratto gravide.

Paritaprevir/ritonavir

Paritaprevir ha dato risultati positivi in un test di aberrazione cromosomica condotto *in vitro* su cellule umane. Paritaprevir è risultato negativo in un saggio di mutazione batterica e in due saggi di tossicologia genetica *in vivo* (micronucleo del midollo osseo di ratto e test della cometa nel fegato di ratto).

In uno studio di 6 mesi su topi transgenici, paritaprevir/ritonavir non è risultato cancerogeno fino al dosaggio più alto testato (300 mg/30 mg/kg/die), risultante in un valore di esposizioni AUC a paritaprevir di circa 38 volte più alto rispetto a quello osservato nell'uomo alla dose raccomandata di 150 mg. Allo stesso modo, paritaprevir/ritonavir non è risultato cancerogeno in uno studio di 2 anni sui ratti fino al dosaggio più alto testato (300 mg/30 mg/kg /die), risultante in un valore di esposizioni AUC a paritaprevir di circa 8 volte più alto rispetto a quello osservato nell'uomo alla dose di 150 mg.

Nei topi, paritaprevir/ritonavir si è associato a malformazioni (palpebre aperte) con bassa incidenza per esposizioni 32 volte superiori per paritaprevir e 8 volte superiori per ritonavir rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata. Paritaprevir/ritonavir non ha avuto alcun effetto sulla vitalità embriofetale o sulla fertilità quando valutato nei ratti a esposizioni da 2 a 8 volte superiori rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Paritaprevir e il suo prodotto di idrolisi M13 sono stati i principali componenti osservati nel latte di femmine di ratto in allattamento, senza effetti sui cuccioli allattati. I derivati di paritaprevir hanno attraversato in minima parte la placenta in femmine di ratto gravide.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Copovidone
Tocofersolan
Glicole propilenico monolaurato
Sorbitan monolaurato
Silice colloidale anidra (E551)
Sodio stearil fumarato

Film di rivestimento:
Alcool polivinilico (E1203)
Macrogol(3350)
Talco (E553b)

Medicinale non più autorizzato

Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PCTFE, rivestiti con foglio di alluminio.
Confezione contenente 56 compresse (confezione multipla contenente 4 astucci interni da 14 compresse ognuno).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/982/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 gennaio 2015
Data del rinnovo più recente: 19 settembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
GERMANIA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSURs per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elencoEURD) di cui all'Articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno di una confezione multipla contenente 56 (4 confezioni da 14) compresse rivestite con film – inclusa la blue box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg compresse rivestite con film
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 12,5 mg di ombitasvir, 75 mg di paritaprevir e 50 mg di ritonavir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 56 (4 confezioni da 14) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Assumere **due** compresse al mattino

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Medicinale non più autorizzato

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/982/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

viekirax

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio interno contenente 14 compresse rivestite con film – esclusa la blue box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg compresse rivestite con film
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 12,5 mg di ombitasvir, 75 mg di paritaprevir e 50 mg di ritonavir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
Parte di una confezione multipla, non può essere venduta singolarmente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Assumere **due** compresse al mattino.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Medicinale non più autorizzato

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/982/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Viekirax

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER IN ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie (logo)

3. DATA DI SCADENZA

EXP.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg compresse rivestite con film
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Viekirax e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Viekirax
3. Come prendere Viekirax
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Viekirax
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Medicinale non più autorizzato

1. Cos'è Viekirax e a cosa serve

Viekirax contiene i principi attivi ombitasvir, paritaprevir e ritonavir. E' un medicinale antivirale usato per il trattamento degli adulti con epatite C (una malattia infettiva che colpisce il fegato, causata dal virus dell'epatite C) cronica (a lungo termine).
L'azione combinata delle tre sostanze attive impedisce al virus dell'epatite C di moltiplicarsi e infettare nuove cellule, eliminando così il virus dal sangue dopo un certo periodo di tempo. Ombitasvir e paritaprevir bloccano due proteine essenziali alla replicazione del virus. Ritonavir agisce come "potenziatore" per prolungare l'attività di paritaprevir nel sangue.

Le compresse di Viekirax vengono assunte con altri medicinali antivirali quali dasabuvir e ribavirina. Il medico illustrerà quali di questi medicinali assumere con Viekirax.

È molto importante leggere anche i fogli illustrativi degli altri medicinali antivirali che assumerà insieme a Viekirax. Per qualsiasi dubbio sui medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Viekirax

Non prenda Viekirax
- Se è allergico a ombitasvir, paritaprevir, ritonavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se ha problemi al fegato da moderati a gravi diversi dall'epatite C.
- Se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati nella seguente tabella. Questo perché possono verificarsi effetti gravi o potenzialmente fatali quando Viekirax viene assunto con questi medicinali. Questi medicinali possono influenzare il meccanismo d'azione di Viekirax e Viekirax può influenzare il meccanismo d'azione di questi medicinali.

Medicinali che non deve assumere con Viekirax	
Medicinale o sostanza attiva	**Scopo del medicinale**
alfuzosina	per l'ingrossamento della prostata
amiodarone, disopiramide, dronedarone	usato per correggere il battito cardiaco irregolare
astemizolo, terfenadina	per i sintomi allergici. Questi medicinali possono essere disponibili senza una prescrizione medica
atorvastatina, lovastatina, simvastatina, lomitapide	per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue
carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale	per l'epilessia
cisapride	per alleviare alcuni disturbi gastrici
claritromicina, acido fusidico, rifampicina, telitromicina	per le infezioni batteriche
colchicina in pazienti che hanno problemi epatici o renali gravi	per trattare gli attacchi di gotta
conivaptan	per normalizzare i livelli di sodio nel sangue
efavirenz, etravirina, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, nevirapina, indinavir, cobicistat	per l'infezione da HIV
apalutamide, enzalutamide	per il tumore prostatico
ergotamina, diidroergotamina	per il mal di testa emicranico
ergonovina, metilergometrina	usato durante il parto
medicinali contenenti etinilestradiolo, come la maggior parte delle pillole anticoncezionali e degli anelli vaginali utilizzati a scopo contraccettivo	per la contraccezione
itraconozolo, ketoconozolo, posaconazolo, voriconazolo	per le infezioni micotiche
midazolam, triazolam (quando assunti per via orale)	per l'ansia o i disturbi del sonno
mitotano	per i sintomi dei tumori maligni delle ghiandole surrenaliche
pimozide, lurasidone	per la schizofrenia
quetiapina	per la schizofrenia, il disturbo bipolare e il disturbo depressivo maggiore
chinidina	usata per correggere il ritmo cardiaco irregolare o per la malaria
ranolazina	per l'angina cronica (dolore al torace)
salmeterolo	per l'asma
sildenafil	quando usato per trattare una malattia di cuore e polmoni chiamata "ipertensione arteriosa polmonare"
erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*)	medicinale fitoterapico per l'ansia e la depressione moderata. Questo medicinale è disponibile senza prescrizione medica
ticagrelor	impedisce al sangue di coagulare

Non prenda Viekirax se sta assumendo uno dei medicinali elencati sopra. Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Viekirax.

Medicinale non più autorizzato

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale se:
- ha una malattia del fegato diversa dall'epatite C;
- ha in corso o ha avuto un'infezione con il virus dell'epatite B, in quanto il medico può desiderare di monitorarla più da vicino.
- ha il diabete. Dopo l'inizio della terapia con Viekirax, protrebbe essere necessario un monitoraggio più attento dei livelli di glucosio nel sangue e/o una modifica dei medicinali antidiabetici. Alcuni pazienti diabetici hanno manifestato bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) dopo aver iniziato il trattamento con medicinali quali Viekirax.

Durante il trattamento con Viekirax e dasabuvir, informi il medico se manifesta i seguenti sintomi, in quanto possono indicare un peggioramento dei problemi al fegato:
- manifesta nausea, vomito o perdita dell'appetito
- nota un ingiallimento della pelle o degli occhi
- le urine appaiono più scure del normale
- confusione
- nota gonfiore all'area dello stomaco

Se una delle situazioni descritte la riguarda (o non è sicuro), informi il medico o il farmacista prima di prendere Viekirax.

Informi il medico se ha avuto in passato depressione o malattia psichiatrica. Sono stati riportati casi di depressione, associata a ideazione e comportamenti suicidari, in pazienti che assumevano questo medicinale, in particolare nei pazienti con una storia preesistente di depressione o malattia psichiatrica o nei pazienti che assumevano ribavirina insieme a questo medicinale. Inoltre lei, o chi si prende cura di lei, deve segnalare immediatamente al medico ogni modifica del comportamento o dell'umore e qualsiasi idea suicida che lei possa avere.

Analisi del sangue
Il medico le prescriverà delle analisi del sangue prima, durante e dopo il trattamento con Viekirax. In questo modo il medico potrà:
- Decidere quali altri medicinali deve assumere insieme a Viekirax e per quanto tempo.
- Confermare che il trattamento è stato efficace e in lei non è più presente il virus dell'epatite C.
- Verificare gli effetti indesiderati di Viekirax o di altri medicinali antivirali che il medico le ha prescritto di assumere insieme a Viekirax (come "dasabuvir" e "ribavirina").

Bambini e adolescenti
Non dia Viekirax a bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età. L'uso di Viekirax nei bambini e negli adolescenti non è ancora stato studiato.

Altri medicinali e Viekirax
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Ci sono alcuni medicinali che **non deve assumere** con Viekirax - vedere la tabella precedente "Medicinali che non deve assumere con Viekirax".

Se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali elencati nella tabella sottostante, **informi il medico o il farmacista** prima di assumere Viekirax. Il medico può dover modificare la dose di questi medicinali. Prima di assumere Viekirax, informi il medico o il farmacista anche nel caso in cui stia utilizzando contraccettivi ormonali. Vedere sotto la sezione relativa alla contraccezione.

Medicinale non più autorizzato

Informi il medico se sta assumendo questi medicinali prima di assumere Viekirax	
Medicinale o sostanza attiva	**Scopo del medicinale**
alprazolam, diazepam	per l'ansia, gli attacchi di panico e i disturbi del sonno
ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus	per sopprimere il sistema immunitario
ciclobenzaprina, carisoprodolo	per trattare gli spasmi muscolari
colchicina per pazienti con valori normali dei test di funzionalità renale ed epatica	per trattare gli attacchi di gotta o la Febbre Mediterranea Familiare
digossina, amlodipina, nifedipina, valsartan, diltiazem, verapamil, candesartan, losartan	per problemi cardiaci o per la pressione arteriosa del sangue elevata
encorafenib	per il tumore della pelle
furosemide	per l'accumulo di liquidi in eccesso nel corpo
fostamatinib	per un numero di piastrine basso
idrocodone	per il dolore
levotiroxina	per problemi alla tiroide
rilpivirina, darunavir, atazanavir	per l'infezione da HIV
omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo	per le ulcere gastriche e altri problemi allo stomaco
ibrutinib, imatinib	per il trattamento di alcuni tumori del sangue
fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue
dabigatran	per fluidificare il sangue
fexofenadina	per la febbre da fieno
s-mefenitoina	per l'epilessia
sulfasalazina	per le malattie infiammatorie intestinali
repaglinide	per abbassare i livelli dello zucchero nel sangue
eritromicina	per le infezioni batteriche
medicinali steroidei o corticosteroidei (come fluticasone)	per numerose condizioni patologiche diverse, incluse malattie gravi e allergie
trazodone	per l'ansia e la depressione
warfarin e altri medicinali simili denominati antagonisti della vitamina K*	per fluidificare il sangue

*Il medico potrà aumentare la frequenza delle analisi del sangue per controllare che la coagulazione avvenga correttamente.

Se sta assumendo uno dei medicinali elencati sopra (o se ha dubbi), si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere Viekirax.

Gravidanza e contraccezione

Gli effetti di Viekirax durante la gravidanza non sono noti. Viekirax non deve essere usato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.

Medicinale non più autorizzato

- Lei o il suo partner dovete usare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento. I medicinali contenenti etinilestradiolo non possono essere usati in associazione a Viekirax. Chieda consiglio al medico su quali possono essere le misure contraccettive ottimali per lei.

Se Viekirax è usato insieme a ribavirina sono necessarie ulteriori precauzioni. Ribavirina può causare malformazioni congenite. Dopo l'interruzione del trattamento la ribavirina rimane a lungo nel corpo, quindi sono necessarie delle misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per un periodo di tempo ad esso successivo.

- C'è il rischio di malformazioni congenite quando la ribavirina è somministrata a donne che intraprendono una gravidanza.

- Ci può anche essere il rischio di malformazioni congenite se la ribavirina è usata da un paziente di sesso maschile la cui partner femminile intraprende una gravidanza.

- Legga molto attentamente il paragrafo 'Contraccezione' del foglio illustrativo della ribavirina. È importante che sia gli uomini che le donne leggano tali informazioni.

- Se lei o la sua partner inizia una gravidanza durante o nei mesi successivi al trattamento con Viekirax e ribavirina deve contattare immediatamente il medico.

Allattamento
Non deve allattare al seno durante il trattamento con Viekirax. Non è noto se i principi attivi di Viekirax (ombitasvir, paritaprevir e ritonavir) siano escreti nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Alcuni pazienti hanno segnalato di sentirsi molto stanchi durante l'assunzione di Viekirax insieme ad altri medicinali per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C. Se si sente stanco, non guidi o non utilizzi macchinari.

3. Come prendere Viekirax

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Le compresse di Viekirax sono generalmente assunte con altri medicinali antivirali quali "dasabuvir" e "ribavirina".

Quanto medicinale prendere
La dose raccomandata è di due compresse assunte insieme al mattino.

Come prendere il medicinale
- Assumere le compresse al mattino con il cibo. Il tipo di cibo non è rilevante.
- Deglutire le compresse intere con acqua.
- Non masticare, spezzare o frantumare le compresse perché possono avere un sapore amaro.

Per quanto tempo prendere Viekirax
Prenderà Viekirax per 8, 12 o 24 settimane. Il medico le dirà quanto durerà il suo trattamento. Non smetta di prendere Viekirax fino a quando non glielo dirà il medico. È molto importante che completi l'intero

Medicinale non più autorizzato

ciclo di trattamento, in modo da dare al medicinale la miglior possibilità di eliminare l'infezione da virus dell'epatite C.

Se prende più Viekirax di quanto deve
Se accidentalmente assume una dose maggiore di quella raccomandata, consulti immediatamente il medico o si rechi presso l'ospedale più vicino. Porti con sé la confezione del medicinale, in modo da poter spiegare facilmente cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Viekirax
È importante non dimenticare alcuna dose di questo medicinale. Se dimentica una dose e:
- **Mancano più di 12 ore** prima della dose successiva - prenda la dose dimenticata il prima possibile con del cibo.
- **Mancano meno di 12 ore** alla dose successiva - non assuma la dose dimenticata, prenda la dose successiva come al solito insieme al cibo.

Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Smetta di prendere Viekirax e informi il medico o consulti immediatamente un medico se si verifica una delle seguenti situazioni:

Effetti indesiderati quando si assume Viekirax con o senza dasabuvir e con o senza ribavirina:
Frequenza non nota: non può essere definita sulla base dei dati disponibili
- Reazioni allergiche gravi, i segni possono includere:
    - Difficoltà a respirare o a deglutire
    - Capogiri o stordimento, che possono essere dovuti ad una diminuita pressione sanguigna
    - Gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola
    - Eruzione cutanea e prurito della pelle
- Peggioramento dei problemi al fegato. I sintomi includono:
    - Nausea, vomito o perdita dell'appetito
    - Ingiallimento della pelle o degli occhi
    - Le urine appaiono più scure del normale
    - Confusione
    - Gonfiore nell'area dello stomaco

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi il medico o il farmacista se manifesta qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.

Effetti indesiderati che si possono manifestare quando assume Viekirax con dasabuvir:
Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- Prurito.

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1000

Medicinale non più autorizzato

- Tumefazione degli strati della pelle che può interessare qualsiasi parte del corpo inclusa la faccia, la lingua o la gola e che può provocare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione (angioedema).

Effetti indesiderati che si possono manifestare quando assume Viekirax con dasabuvir e ribavirina:

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- Sensazione di stanchezza (affaticamento)
- Sensazione di malessere (nausea)
- Prurito
- Difficoltà a dormire (insonnia)
- Sensazione di debolezza o perdita di energia (astenia)
- Diarrea

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- Anemia (basso numero di globuli rossi)
- Vomito

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- Disidratazione

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1000
- Tumefazione degli strati della pelle che può interessare qualsiasi parte del corpo inclusa la faccia, la lingua o la gola e che può provocare difficoltà nella deglutizione o nella respirazione (angioedema).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Viekirax

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo 'Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Viekirax
- Ogni compressa contiene 12,5 mg di ombitasvir, 75 mg di paritaprevir e 50 mg di ritonavir.
- Gli altri componenti sono:
  - Nucleo della compressa: copovidone, tocofersolan, glicole propilenico monolaurato, sorbitan monolaurato, silice colloidale anidra (E551), sodio stearil fumarato.

Medicinale non più autorizzato

– Film di rivestimento: alcool polivinilico (E1203), macrogol (3350), talco (E553b), biossido di titanio (E171) e ossido di ferro rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Viekirax e contenuto della confezione
Le compresse di Viekirax sono compresse rivestite con film di forma oblunga e di colore rosa, di dimensioni pari a 18,8 mm x 10,0 mm, contrassegnate con la scritta "AV1". Le compresse di Viekirax sono confezionate in blister di alluminio contenenti 2 compresse. Ogni confezione contiene 56 compresse (confezione multipla contenente 4 astucci interni da 14 compresse ognuno).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

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

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

Medicinale non più autorizzato

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

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

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

Medicinale non più autorizzato