

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 12,5 mg омбитасвир (ombitasvir), 75 mg паритапревир (paritaprevir) и 50 mg ритонавир (ritonavir).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Розови, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери 18,8 mm x 10 mm с вдлъбнато релефно означение „AV1“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Viekirax е показан за лечение на хроничен хепатит С (chronic hepatitis C, СНС) в комбинация с други лекарствени продукти при възрастни (вж. точки 4.2, 4.4, и 5.1).

За специфичната активност в зависимост от генотипа на вируса на хепатит С (hepatitis C virus, HCV), вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Viekirax трябва да се започне и да се проследява от лекар с опит в лечението на хроничен хепатит С.

Дозировка

Препоръчителната перорална доза на Viekirax е две таблетки от 12,5 mg/75 mg/50 mg веднъж дневно, приети заедно с храна.

Viekirax трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на HCV (вж. Табл. 1).

Таблица 1. Препоръчан(и) лекарствен(и) продукт(и) за едновременно прилагане и продължителност на лечение с Viekirax според популацията пациенти

Популация пациенти	Лечение*	Продължителност
Генотип 1b без цироза	Viekirax + дазабувир	12 седмици
Генотип 1b с компенсирана цироза	Viekirax + дазабувир + рибавирин	12 седмици
Генотип 1a без цироза	Viekirax + дазабувир + рибавирин*	12 седмици
Генотип 1a с компенсирана цироза	Viekirax + дазабувир + рибавирин*	24 седмици (вж. точка 5.1)
Генотип 4 без цироза	Viekirax + рибавирин	12 седмици
Генотип 4 с компенсирана цироза	Viekirax + рибавирин	24 седмици
*Забележка: Следвайте препоръките за дозировка при генотип 1a на пациенти с неизвестен подтип от генотип 1 или със смесена генотип 1 инфекция.		

Относно специфичните указания, дозирането и изменението на дозата на дазабувир и рибавирин, направете справки със съответните Кратки характеристики на тези продукти.

Пропуснати дози

В случай на пропусната доза Viekirax, предписаната доза може да се приеме до 12 часа. Ако са изминали повече от 12 часа от времето, през което обичайно се приема Viekirax, пропуснатата доза НЕ трябва да се приема, а пациентът трябва да приеме следващата доза, според обичайната схема на дозиране. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза.

Специални популации

Коинфекция с HIV-1

Следвайте препоръчителната дозировка в Таблица 1. За препоръките при дозиране с HIV антивирусни средства, направете справка с точка 4.4 (Лечение на пациенти с HIV коинфекция) и точка 4.5. Вижте точка 5.1 за допълнителна информация.

Реципиенти след чернодробна трансплантация

Viekirax и дазабувир в комбинация с рибавирин се препоръчват за 24 седмици при реципиенти след чернодробна трансплантация с HCV инфекция генотип 1. Viekirax в комбинация с рибавирин е препоръчан при инфекция с генотип 4. При започване на лечението, може да са подходящи по-ниски дози рибавирин. При проучването на пациенти след чернодробна трансплантация, рибавирин е дозиран индивидуално и повечето участници са получили от 600 до 800 mg дневно (вж. точка 5.1). За дозовите препоръки с калциневринови инхибитори вижте точка 4.5.

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A). Безопасността и ефикасността на Viekirax не са установени при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B), инфектирани с HCV; въз основа на фармакокинетичните проучвания не се очаква необходимост от коригиране на дозата. Viekirax е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) (вж. точки 4.3 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Viekirax при деца под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Филмираните таблетки са за перорално приложение. Пациентите трябва да се инструктират да преглъщат таблетките цели (т.е. пациентите не трябва да дъвчат, чупят или разтварят таблетката). За да се постигне максимална абсорбция, таблетките Viekirax трябва да се приемат с храна, независимо от съдържанието на мазнини и калории (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) (вж. точка 5.2).

Употребата на етинилестрадиол-съдържащи лекарствени продукти като тези в повечето комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени (вж. точки 4.4 и 4.5).

Лекарствените продукти, чийто клирънс силно зависи от CYP3A и чиито повишени плазмени нива са свързани със сериозни събития, не трябва да се прилагат едновременно с Viekirax (вж. точка 4.5). Примери за това са изброени по-долу.

CYP3A4 субстрати:

- алфузозин хидрохлорид
- амиодарон
- астемизол, терфенадин

- цизаприд
- колхицин при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане
- ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергометрин
- фузидова киселина
- ловастатин, симвастатин, аторвастатин
- перорален мидазолам, триазолам
- пимозид
- кветиапин
- хинидин
- салметерол
- силденафил (когато се прилага за лечение на белодробна артериална хипертония)
- тикагрелор

Едновременното прилагане на Viekirax с или без дазабувир с лекарства, които са мощни или умерени ензимни индуктори, се очаква да намали плазмените концентрации на омбитасвир, паритапревир и ритонавир, и да редуцира техния терапевтичен ефект, затова те не трябва да се прилагат заедно (вж точка 4.5). Примери за противопоказани мощни или умерени ензимни индуктори са дадени по-долу.

Ензимни индуктори:

- карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал
- ефавиренц, невирапин, етравирин
- ензалутамид
- митотан
- рифампицин
- жълт кантарион

Едновременното прилагане на Viekirax с или без дазабувир, с други лекарства, които са мощни инхибитори на CYP3A4, се очаква да повиши плазмената концентрация на паритапревир и не трябва да се прилагат заедно с Viekirax (вж точка 4.5). Примери за противопоказани мощни CYP3A4 инхибитори са дадени по-долу.

CYP3A4 инхибитори:

- кобицистат
- индинавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир, типранавир,
- итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол
- кларитромицин, телитромицин
- кониваптан

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Viekirax не се препоръчва за прилагане като монотерапия и трябва да се използва в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на инфекция с хепатит С (вж. точки 4.2 и 5.1).

Специфична активност в зависимост от генотипа

Относно препоръчителните схеми на дозиране при различни генотипове HCV, вижте точка 4.2. Относно генотип-специфичната вирусологична и клинична активност, вижте точка 5.1.

Ефикасността на Viekirax не е установена при пациенти с HCV генотип 2, 3, 5 и 6 инфекция; затова Viekirax не бива да се използва за лечение на пациенти, инфектирани с тези генотипове.

Няма данни за употребата на Viekirax и рибавирин при пациенти с HCV генотип 4 инфекция, които имат компенсирана цироза. Поради това оптималното времетраене на терапията не е установено. За пациенти с HCV генотип 4 инфекция с компенсирана цироза се препоръчва продължителност на терапията от 24 седмици, основавайки се на антивирусната активност *in vitro* и на наличните клинични данни за HCV генотип 1.

Едновременно прилагане с други директно действащи антивирусни средства срещу HCV

Безопасността и ефикасността на Viekirax са установени в комбинация с дазабувир и/или рибавирин. Едновременното прилагане на Viekirax с други антивирусни лекарства не се препоръчва, защото не е проучвано.

Повторно лечение

Ефикасността на Viekirax не е установена при пациенти, които вече са били лекувани с Viekirax или с продукти от същия клас като този на Viekirax (NS3/4A- или NS5A инхибитори). За кръстосана резистентност, вижте също точка 5.1.

Бременност и едновременна употреба с рибавирин

Когато Viekirax се използва в комбинация с рибавирин, жените с детероден потенциал и техните партньори от мъжки пол трябва да използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението и 6 месеца след завършването му, както е препоръчано в кратката характеристика на продукта за рибавирин. За допълнителна информация, направете справка с кратката характеристика на продукта рибавирин.

Повишения на ALT

По време на клиничните изпитвания с Viekirax и дазабувир с или без рибавирин, са наблюдавани преходни повишения на ALT повече от 5 пъти над горната граница на нормата, при приблизително 1% от участниците (35 от 3 039). Повишенията на ALT са били асимптомни и обикновено през първите 4 седмици от лечението, без съпътстващо повишение на билирубина; отзвучавали са за приблизително две седмици от появата при продължаване на приема на Viekirax и дазабувир с или без рибавирин.

Тези повишения на ALT са значително по-чести при подгрупата на участници, които са използвали лекарствени продукти, съдържащи етинилестрадиол като комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени (6 от 25 участника); (вж. точка 4.3). Противоположно на това, степента на повишение на ALT при участници, използващи друг тип естрогени като типично използваните в хормон-заместителна терапия (т.е. перорални или местни естрадиол и конюгирани естрогени) е сходна със степента, наблюдавана при участници, които не използват естроген-съдържащи продукти (приблизително 1% във всяка група).

Пациенти, които приемат етинилестрадиол-съдържащи продукти (т.е. повечето комбинирани перорални контрацептиви или контрацептивни вагинални пръстени) трябва да преминат към алтернативен метод на контрацепция (напр. само прогестинова контрацепция или нехормонален метод) преди да започнат лечение с Viekirax и дазабувир (вж. точки 4.3 и 4.5).

Въпреки че повишението на ALT, свързано с Viekirax и дазабувир, е било безсимптомно, пациентите трябва да бъдат инструктирани да наблюдават за ранни предупредителни признаци за възпаление на черния дроб (като умора, слабост, липса на апетит, гадене и повръщане), както и за по-късни признаци (като жълтеница и безцветни изпражнения) и незабавно да се посъветват с лекар, ако такива симптоми се появят. Не е необходимо рутинно проследяване на чернодробните ензими. Ранното прекъсване на лекарството може да доведе до резистентност, а влиянието върху бъдещо лечение е неизвестно.

Употреба с глюкокортикостероиди, метаболизиращи от CYP3A (напр. флутиказон)

Необходима е предпазливост, когато Viekirax се прилага с флутиказон или други глюкокортикостероиди, които се метаболизират от CYP3A4. Едновременната употреба на инхалаторни глюкокортикостероиди, метаболизиращи се от CYP3A, може да повиши системната експозиция на глюкокортикостероидите, а при ритонавир-съдържащи схеми на лечение се съобщават случаи на синдром на Cushing с последващо потискане на надбъбречните жлези. Едновременна употреба на Viekirax и глюкокортикостероиди, особено при продължителна употреба, трябва да се започва само ако потенциалната полза от лечението надхвърля риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.5).

Употреба с колхицин

Взаимодействието на Viekirax с или без дазабувир и колхицин не е изследвано. Препоръчва се намаляване на дозата колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, когато се налага лечение с Viekirax с или без дазабувир. Пациентите с бъбречна или чернодробна недостатъчност не трябва да приемат колхицин заедно с Viekirax с или без дазабувир.

Употреба със статини

Симвастатин, ловастатин и аторвастатин са противопоказани (вж. точки 4.3 и 4.5).

Розувастатин

Viekirax с дазабувир се очаква да увеличи експозицията на розувастатин повече от 3 пъти. Ако по време на лечението е необходима и терапия с розувастатин, максималната дневна доза розувастатин трябва да е 5 mg (вж. точка 4.5, Табл. 2). Увеличението на експозицията на розувастатин е по-малко изразено, когато е съчетан с Viekirax без дазабувир. При тази комбинация, максималната дневна доза розувастатин, трябва да е 10 mg (вж. точка 4.5, Табл. 2).

Питавастатин и флувастатин

Взаимодействията на питавастатин и флувастатин с Viekirax не са изследвани. Теоретично се очаква Viekirax, с или без дазабувир, да увеличи експозицията на питавастатин и флувастатин. Препоръчва се временно спиране на питавастатин/флувастатин, по време на лечението с Viekirax. Ако е нужна терапия със статини по време на лечението, е възможно да се премине към намалена доза правастатин/розувастатин (вж. точка 4.5, Табл. 2).

Лечение на пациенти с коинфекция с HIV

Ниска доза ритонавир, който е част от комбинацията фиксирани дози Viekirax, може да предизвика резистентност към протеазния инхибитор (protease inhibitor, PI) при пациенти, ко-инфектирани с HIV, които не са на антиретровирусна терапия. Пациенти, коинфектирани с HIV и без супресивна антиретровирусна терапия, не трябва да бъдат лекувани с Viekirax.

В случай на HIV коинфекция, внимателно трябва да се отчетат лекарствените взаимодействия (за подробности, вж. точка 4.5, Табл. 2):

Атазанавир може да се използва в комбинация с Viekirax и дазабувир, ако се прилагат по едно и също време. За отбелязване е, че атазанавир трябва да се взема без ритонавир, тъй като ритонавир 100 mg дневно се осигурява като част от Viekirax. Комбинацията носи повишен риск от хипербилирубинемия (включително иктер на склерите), особено когато рибавирин е част от схемата за лечение на хепатит С.

Дарунавир, в доза от 800 mg веднъж дневно, приложен по едно и също време с Viekirax и дазабувир може да се използва при липса на силна резистентност към протеазния инхибитор (понижена експозиция на дарунавир). За отбелязване е, че дарунавир трябва да се приема без ритонавир, тъй като ритонавир 100 mg дневно се осигурява като част от Viekirax.

HIV протеазни инхибитори, различни от атазанавир и дарунавир (напр. индинавир, саквинавир, типранавир, лопинавир/ритонавир) са противопоказани (вж. точка 4.3).

Експозицията на ралтегравир е съществено увеличена (2 пъти). Комбинацията не е била свързана с никакви конкретни проблеми на безопасността при ограничен брой пациенти, лекувани в продължение на 12-24 седмици.

Експозицията на рилпивирин е съществено увеличена (3 пъти), когато рилпивирин се дава в съчетание с Viekirax и дазабувир, с последваща възможност за QT-удължение. Ако е добавен и HIV протеазен инхибитор (атазанавир, дарунавир), експозицията на рилпивирин може да нарасне още повече и затова не се препоръчва. Рилпивиринът трябва да се използва внимателно в контекста на редовен ЕКГ мониторинг.

Ненуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI) различни от рилпивирин (ефавиренц, етравирин и невирапин) са противопоказани (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A). Безопасността и ефикасността на Viekirax не са установени при инфектирани с HCV пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B); въпреки това въз основа на фармакокинетичните проучвания не се очаква коригиране на дозата. Viekirax е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) (вж. точки 4.3 и 5.2).

HCV/HBV (вирус на хепатит В) коинфекция

Безопасността и ефикасността на Viekirax не са установени при пациенти с HCV/HBV коинфекция.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Viekirax не са установени при деца под 18 години. Липсват данни.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Viekirax може да се прилага с или без дазабувир. Когато се прилагат едновременно, те имат синергичен ефект (вж. точка 5.2). Следователно за профила на взаимодействие трябва да се разглежда комбинацията.

Фармакодинамични взаимодействия

Едновременното прилагане с СYP3A индуктори може да увеличи риска от нежелани събития и повишение на ALT (вж. Таблица 2). Едновременното прилагане с етинилестрадиол може да увеличи риска от повишение на ALT (вж. точки 4.3 и 4.4). Примери на противопоказани СYP3A4 индуктори са дадени в точка 4.3.

Фармакокинетични взаимодействия

Потенциал на Viekirax да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти
Проучванията на лекарствените взаимодействия *in vivo* оценяват нетния ефект на комбинираното лечение, включващо ритонавир.

Следващата точка описва специфичните транспортери и метаболизиращи ензими, които се повлияват от Viekirax с или без дазабувир. Вижте Таблица 2 за указанията, относно потенциалните взаимодействия с други лекарствени продукти и дозови препоръки.

Лекарствени продукти, метаболизирани от СYP3A

Ритонавир е мощен инхибитор на СYP3A. Едновременното прилагане на Viekirax с или без дазабувир с лекарствени продукти, основно метаболизирани от СYP3A, може да доведе до повишените им плазмени концентрации. Лекарствените продукти, чийто клирънс силно зависи от СYP3A и чиито повишени плазмени нива се свързват със сериозни събития, са противопоказани (вж. точка 4.3 и Таблица 2).

Субстратите на СYP3A, изследвани в проучванията за лекарствени взаимодействия, които могат да изискват адаптиране на дозата и/или клинично мониториране включват (вж. Таблица 2) циклоспорин, такролимус, амлодипин, рилпивирин и алпрозолам. Примери за други субстрати на СYP3A4, които може да изискват адаптиране на дозата и/или клиничен мониторинг, включват блокери на калциевите канали (напр. нифедипин) и тразодон. Въпреки че бупренофин и золпидем също се метаболизират от СYP3A, проучванията за лекарствени взаимодействия показват, че не се изисква адаптиране на дозата, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с Viekirax с или без дазабувир (вж. Таблица 2).

Лекарствени продукти, транспортирани от семейството на OATP и OCT1

Паритапревир е инхибитор на транспортерите на чернодробно захващане OATP1B1 и OATP1B3, както и паритапревир и ритонавир са инхибитори на OATP2B1. Ритонавир е *in vitro* инхибитор на OCT1, но клиничното значение на това е неизвестно. Едновременното прилагане на Viekirax с или без дазабувир, заедно с лекарствени продукти, които са субстрати на OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 или OCT1 могат да увеличат плазмените концентрации на тези транспортерни

субстрати, което потенциално изисква адаптиране на дозата/клинично мониториране. Такива лекарствени продукти включват някои статини (вж. Таблица 2), фексофенадин, репаглинид и ангиотензин II рецепторни антагонисти (напр. валсартан).

Субстратите на OATP1B1/3, изследвани при проучвания на лекарствени взаимодействия, включват правастатин и розувастатин (вж. Таблица 2).

Медицински продукти, транспортирани от BCRP

Паритапревир, ритонавир и дазабувир са инхибитори на BCRP *in vivo*. Едновременното прилагане на Viekirax с или без дазабувир заедно с лекарствени продукти, които са субстрати на BCRP, могат да увеличат плазмените концентрации на тези субстрати на транспортерите, което потенциално изисква адаптиране на дозата/клинично мониториране. Такива лекарствени продукти включват сулфазалазин, иматиниб и някои статини (относно статините вж. Таблица 2).

Субстрати на BCRP, изследвани при проучвания за лекарствени взаимодействия, включват розувастатин (вж. Таблица 2).

Лекарствени продукти, транспортирани от P-gp в червата

Въпреки че паритапревир, ритонавир и дазабувир са *in vitro* инхибитори на P-gp, не е наблюдавана значителна разлика в експозицията на P-gp субстрата дигоксин, когато е прилаган с Viekirax и дазабувир. Все пак, едновременното прилагане на дигоксин заедно с Viekirax без дазабувир може да доведе до повишени плазмени концентрации (вж. Таблица 2). Viekirax може да увеличи плазмената експозиция на лекарствени продукти, чувствителни към променена интестинална P-gp активност (като дабигапран етексилат).

Лекарствени продукти, които се метаболизират чрез глюкуронидация (UGT1A1)

Паритапревир, омбитасвир и дазабувир са инхибитори на UGT1A1. Едновременното прилагане на Viekirax с или без дазабувир заедно с лекарствени продукти, които се метаболизират основно от UGT1A1, води до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти; препоръчва се рутинно клинично мониториране за лекарствените продукти с тесен терапевтичен индекс (т.е. левопироксин). Вижте таблица 2 относно специфичните съвети за ралтегравир и бупренорфин, които са изследвани в проучванията за лекарствено взаимодействие.

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C19

Едновременното прилагане на Viekirax с или без дазабувир може да намали експозицията на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19 (напр. ланзопразол, езомепразол, s-мефенитоин); това може да наложи адаптиране на дозата/клинично мониториране. Субстратите на CYP2C19, изследвани в проучванията за лекарствени взаимодействия, включват омепразол и есциталопрам (вж. Таблица 2).

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C9

Viekirax, прилаган с или без дазабувир, не повлиява експозицията на варфарин, който е субстрат на CYP2C9. Други субстрати на CYP2C9 (НСПВС (напр. ибупрофен), антидиабетни средства (напр. глимепирид, глипизид)) не се очаква да изискват коригиране на дозата.

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2D6 или CYP1A2

Viekirax, прилаган с или без дазабувир, не повлиява експозицията на дулоксетин, който е субстрат на CYP2D6/CYP1A2. Другите CYP1A2 субстрати (напр. ципрофлоксацин, теофилин и кофеин) и CYP2D6 субстрати (напр. дезипрамин, метопролол и декстрометорфан) не се очаква да изискват коригиране на дозата.

Лекарствени продукти, екскретирани през бъбреците чрез транспортни протеини
Омбитасвир, паритапревир и ритонавир не инхибират транспортерите на органични аниони (organic anion transporter, OAT1) *in vivo*, което е показано от липсата на взаимодействие с тенофовир (субстрат на OAT1). *In vitro* изследванията показват, че в клинично значими концентрации омбитасвир, паритапревир и ритонавир не са инхибитори на транспортерите на органични катиони (organic cation transporters, OCT2), транспортерите на органичните аниони (OAT3) или на протеините за елиминиране на различни лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion proteins, MATE1 и MATE2K).

Следователно, не се очаква Viekirax с или без дазабувир да повлиява лекарствените продукти, които главно се екскретират, чрез тези транспортери, посредством бъбречните пътища (вж. точка 5.2).

Потенциал на други лекарства да повлияват фармакокинетиката на омбитасвир, паритапревир, и дазабувир

Лекарствени продукти, инхибиращи CYP3A4

Едновременното прилагане на Viekirax с или без дазабувир, с мощни инхибитори на CYP3A, може да увеличи концентрациите на паритапревир (вж. точки 4.3 и Таблица 2).

Ензимни индуктори

Очаква се едновременното прилагане на Viekirax с лекарствени продукти, които са умерени или силни индуктори на ензима CYP3A4, да понижи плазмените концентрации на дазабувир, омбитасвир, паритапревир и ритонавир, и да намали техния терапевтичен ефект. Примери за противоположани индуктори на CYP3A са дадени в точка 4.3 и Таблица 2.

Лекарствени продукти, инхибиращи CYP3A4 и транспортните протеини

Паритапревир се елиминира чрез медиран от CYP3A4 метаболизъм и билиарна екскреция (субстрат на чернодробните транспортери OATP1B1, P-gp и BCRP). Препоръчва се предпазливост, когато при съвместно прилагане на Viekirax с лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 и на различни транспортери (P-gp, BCRP и/или OATP1B1/ OATP1B3) може да се получи клинично значимо увеличение на експозицията на паритапревир (напр. ритонавир с атазанавир, еритромицин, дилтиазем или верапамил).

Лекарствени продукти, инхибиращи транспортните протеини

Мощни инхибитори на P-gp, BCRP, OATP1B1 и/или OATP1B3 имат потенциала да увеличат експозицията на паритапревир. Инхибирането на тези транспортери не се очаква да доведе до клинично значимо увеличение в експозицията на омбитасвир и дазабувир.

Проучвания на лекарствени взаимодействия

Препоръките за едновременно прилагане на Viekirax с или без дазабувир с редица лекарствени продукти са представени в Таблица 2.

Ако пациентът вече приема лекарствен(и) продукт(и) или започва лечение, за което се очаква лекарствено взаимодействие, докато приема Viekirax с или без дазабувир, трябва да се обсъди адаптиране на дозата на едновременно приемания(те) лекарствен(и) продукт(и) или да се предприеме подходящ клиничен мониторинг (Таблица 2).

Ако адаптирането на дозите на едновременно приеманите лекарствени продукти са определени спрямо лечението с Viekirax или Viekirax с дазабувир, те трябва отново да бъдат адаптирани, след като приключи приемът на Viekirax или Viekirax с дазабувир.

Таблица 2 предствя ефектът на концентрацията на Viekirax с или без дазабувир при едновременно прилагани лекарствени продукти по метода на съотношение на най-малките средни квадрати (90% доверителен интервал).

Степента на взаимодействие при прилагане с лекарствените продукти, изброени в Таблица 2, е подобна ($\leq 25\%$ разлика в съотношението на най-малките средни квадрати) със схемите на лечение с Viekirax с или без дазабувир, освен ако не е отбелязано нещо друго. Лекарствените взаимодействия са оценявани при схема на лечение с Viekirax и дазабувир, но не и с Viekirax без дазабувир, с карбамазепин, фуросемид, золпидем, дарунавир 2 пъти дневно, дарунавир (приложение вечер), атазанавир (приложение вечер) или рилпивирин. Така че, за тези лекарствени продукти, резултатите и препоръките за дозиране при схемата на лечение с Viekirax и дазабувир може да се екстраполират на Viekirax без дазабувир.

Посоката на стрелката показва посоката на промяна в експозицията (C_{max} и AUC) на паритапревир, омбитасвир, дазабувир и едновременно прилагания лекарствен продукт (\uparrow = повишение (повече от 20%), \downarrow = намаление (с повече от 20%), \leftrightarrow = без промяна или промяна под 20%). Този списък може да не включва всичко.

Таблица 2. Взаимодействия между Viekirax с или без дазабувир и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАНЕ	ДЕЙСТВИЕ	C_{max}	AUC	C_{min}	Клинични коментари
АЛФА 1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРЕН АНТАГОНИСТ						
Алфузозин Механизъм: инхибиране на СУРЗА от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: \uparrow алфузозин				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
АМИНОСАЛИЦИЛАТИ						
Сулфасалазин Механизъм: инхибиране на BCRP от паритапревир, ритонавир и дазабувир.	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: \uparrow сулфасалазин				Необходимо е повишено внимание, когато сулфасалазин се прилага едновременно с Viekirax с или без дазабувир.
АНГИОТЕНЗИН РЕЦЕПТОРНИ БЛОКЕРИ						

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари
Валсартан Механизъм: инхибиране на OATP1B от паритапревир.	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ валсартан				Препоръчва се клинично мониториране и намаляване на дозата, когато Viekirax с или без дазабувир се прилага едновременно с валсартан.
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА						
Дигоксин 0,5 mg еднократна доза Механизъм: P-gp инхибиране от паритапревир, ритонавир и дазабувир	Viekirax + дазабувир	↔ дигоксин	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Въпреки че не е необходимо коригиране на дозата на дигоксин, се препоръчва подходящо проследяване на серумните нива на дигоксин.
		↔ омбитасвир	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ паритапревир	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
		↔ дазабувир	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax без дазабувир	↑ дигоксин	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Да се намали дозата на дигоксин с 30-50%. Препоръчва се подходящо проследяване на серумните нива на дигоксин.
		↔ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
↔ паритапревир						
Амиодарон Хинидин Механизъм: инхибиране на	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: Не изследван. Очаква се: ↑ амиодарон ↑ квинидин				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C_{max}	AUC	C_{min}	Клинични коментари
СУР3А от ритонавир						
АНТИБИОТИЦИ						
Кларитромицин Телитромицин Механизъм: Инхибиране на СУР3А4/Р-gp от кларитромицин и ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ кларитромицин ↑ телитромицин ↑ паритапревир ↑ дазабувир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Еритромицин Механизъм: Инхибиране на СУР3А4/Р-gp от кларитромицин и ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ еритромицин ↑ паритапревир ↑ дазабувир				Приложението на Viekirax с или без дазабувир, с еритромицин, може да доведе до повишени концентрации на еритромицин и паритапревир. Прилагайте с повишено внимание.
Фузидова киселина Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ фузидова киселина				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ						
Ензалутамид	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↓ омбитасвир				Едновременната употреба е противопоказана (вж.

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари
Митотан Механизъм: Индукция на CYP3A4 от ензалутамид или митотан		↓ паритапревир ↓ дазабувир				точка 4.3).
Иматиниб Механизъм: Инхибиране на BCRP от паритапревир, ритонавир и дазабувир	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се: ↑ иматиниб				Препоръчва се клиничен мониторинг и по-ниски дози на иматиниб.
АНТИКОАГУЛАНТИ						
Варфарин 5 mg еднократна доза	Viekirax + дазабувир	↔ R-варфарин	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Въпреки че не е необходимо коригиране на дозата на варфарин, се препоръчва подходящо проследяване на международното нормализирано съотношение (international normalised ratio, INR).
		↔ S-варфарин	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ омбитасвир	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ паритапревир	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари
		↔ дазабувир	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
	Viekirax без дазабувир	↔ R-варфарин ↔ S-варфарин ↔ паритапревир ↔ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
Дабигатран етексилат Механизъм: Инхибиране на интестиналния P-грот паритапревир и ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не изследван. Очаква се: ↑ дабигатран етексилат				Viekirax без дазабувир може да увеличи плазмените концентрации на дабигатран етексилат. Да се употребява с повишено внимание.
АНТИКОНВУЛСАНТИ						
Карбамазепин 200 mg веднъж дневно, последван от 200 mg два пъти дневно	Viekirax + дазабувир	↔ карбамазепин	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
		↓ карбамазепин 10, 11-епоксид	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ омбитасвир	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ паритапревир	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАНС	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари
Механизъм: Индукция на CYP3A4 от карбамазепин		вир ↓ дазабувир	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	NA	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
Фенобарбитал Механизъм: Индукция на CYP3A4 от фенобарбитал	Viekirax с или без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се: ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дазабувир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
Фенитоин Механизъм: Индукция на CYP3A4 от фенитоин	Viekirax с или без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се: ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дазабувир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
S-мефенитоин Механизъм: Индукция на CYP2C19 от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се: ↓ S-мефенитоин				Може да е необходимо клинично мониториране и регулиране на дозата на S-мефенитоин.
АНТИДЕПРЕСАНТИ						
Есциталопрам	Viekirax +	↔	1,00	0,87	NA	Не е необходимо

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари
прам 10 mg еднократна доза	дазабувир	есциталопрам	(0,96-1,05)	(0,80-0,95)		коригиране на дозата на есциталопрам
		↑ S-Десметилциталопрам	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ омбитасвир	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↑ паритапревир	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
		↔ дазабувир	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
	Viekirax без дазабувир	↓ есциталопрам	Степентана взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↔ S-Десметилциталопрам	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	NA	
		↔ омбитасвир	Степентана взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↔ паритапревир				
	Дулоксетин 60 mg еднократна доза	Viekirax + дазабувир	↓ дулоксетин	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA
↔ омбитасвир			0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
↓ паритапревир			0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
↔ дазабувир			0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
Viekirax без		↔ дулоксетин	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с			

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари
	дазабувир	н ↔ омбитасвир ↔ паритапревир	Viekirax + дазабувир. Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир. 1,07 (0,63-1,81) 0,96 (0,70-1,32) 0,93 (0,76-1,14)			
Тразодон Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не изследван. Очаква се: ↑ тразодон				Тразодон трябва да се употребява с повишено внимание, като понижаване на дозата може да се има предвид.
АНТИДИУРЕТИЧЕН ХОРМОН						
Кониваптан Механизъм: Инхибиране на СУР3А4/Р-гр от кониваптан и паритапревир/ритонавир/омбитасвир	Viekirax с или без дазабувир	Не проучвано. Очаква се: ↑ кониваптан ↑ паритапревир ↑ дазабувир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
АНТИМИКОТИЦИ						
Кетоконазол 400 mg веднъж дневно Механизъм	Viekirax + дазабувир	↑ кетоконазол ↔ омбитасвир ↑ паритапре	1,15 (1,09-1,21) 0,98 (0,90-1,06) 1,37 (1,11-1,69)	2,17 (2,05-2,29) 1,17 (1,11-1,24) 1,98 (1,63-2,42)	NA NA -- NA --	Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари
М: Инхибиране на СУР3А4/Р-гр от кетоконазол и паритапревир/ритонавир/омбитасвир		вир				
		↑ дазабувир	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
	Viekirax без дазабувир	↑ кетоконазол	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↑ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↑ паритапревир	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)		
Итраконазол Позаконазол Механизъм: инхибиране на СУР3А4 и/или Р-гр от итраконазол, позаконазол и паритапревир/ритонавир/омбитасвир	Viekirax + дазабувир Viekirax без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ итраконазол ↑ позаконазол ↑ паритапревир, ↑ дазабувир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари
Вориконазол Механизъм: индукция на CYP2C19 и инхибиране на CYP3A4 от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се при CYP2C19 екстензивни метаболити: ↓ вориконазол ↑ паритапревир ↑ дазабувир Не е проучвано. Очаква се при CYP2C19 слаби метаболити: ↑ вориконазол ↑ дазабувир ↑ паритапревир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
АНТИПОДАГРОЗНИ						
Колхицин Механизъм: Инхибиране на CYP3A4 от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ колхицин				Препоръчва се редуциране дозата на колхицин или прекъсване на терапията с колхицин, при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако терапията с Viekirax с или без дазабувир е необходима. Употребата на колхицин е противопоказана с Viekirax с или без дазабувир, при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция (вж. точка 4.3 и 4.4).
АНТИХИСТАМИНИ						
Астемизол Терфенадин	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ астемизол/терфенадин				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари
Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир						
Фексофенадин Механизъм: Инхибиране на ОАТР1В1 от паритапревир	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ фексофенадин				Изисква се повишено внимание при едновременната употреба на Viekirax с или без дазабувир, с фексофенадин.
АНТИХИПЕРЛИПИДЕМИЧНИ СРЕДСТВА						
Гемфиброзил 600 mg/два пъти дневно Механизъм: увеличението на експозицията на дазабувир вероятно се дължи на инхибиране на СУР2С8 и повишава	Паритапревир/ритонавир + дазабувир	↑ паритапревир	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	Едновременната употреба на Viekirax с дазабувир е противопоказана (вж. точка 4.3).
		↑ дазабувир	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Не се очаква взаимодействие, когато гемфиброзил се прилага в комбинация с Viekirax без дазабувир.				Не е необходимо коригиране на дозата. Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax.

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C_{max}	AUC	C_{min}	Клинични коментари
не на паритапревир възможно дължащо се на инхибиране на OATP1B1 от гемфиброзил						
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ						
Рифампицин Механизъм: Индукция на CYP3A4 от рифампицин	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дазабувир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
АНТИПСИХОТИЦИ						
Пимозид Кветиапин Механизъм: Инхибиране на CYP3A4 от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ пимозид, кветиапин				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
ТРОМБОЦИТНИ АНТИАГРЕГАНТИ						
Тикагрелор	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ тикагрелор				Едновременната употреба е противопоказана (вж.

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари
Механизъм: Инхибиране на СУРЗА4 от ритонавир						точка 4.3).
КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ						
Амлодипин 5 mg еднократна доза Механизъм: инхибиране на СУРЗА4 от ритонавир	Viekirax + дазабувир	↑ амлодипин	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	--	Препоръчва се намаление на дозата на амлодипин с 50% и проследяване на пациентите за клинични ефекти.
		↔ омбитасвир	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ паритапревир	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
		↔ дазабувир	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
Дилтиазем Верапамил Механизъм: Инхибиране на СУРЗА4/P-gp	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ дилтиазем, верапамил ↑ паритапревир ↑/↔ дазабувир				Препоръчва се повишено внимание, поради очаквано повишение в експозицията на паритапревир. Препоръчва се понижаване на дозата и клинично мониториране на калциевите антагонисти, при едновременна употреба с Viekirax с или без дазабувир.

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари	
Нифедипин Механизъм: Инхибиране на CYP3A4	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ нифедипин				Препоръва се понижаване на дозата и клинично мониториране на калциевите антагонисти, при едновременна употреба с Viekirax с или без дазабувир.	
КОНТРАЦЕПТИВИ							
етинил естрадиол/норгестимат 0,035/0,25 mg веднъж дневно Механизъм: вероятно поради инхибиране на UGT от паритапревир, омбитасвир и дазабувир	Viekirax с или без дазабувир	↔ етинил естрадиол	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Етинилестрадиол-съдържащи перорални контрацептиви са противопоказани (вж. точка 4.3).	
		Метаболити на норгестимат:					
		↑ норгестрел	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)		
		↑ норелгестромин	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)		
		↔ омбитасвир	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)		
		↓ паритапревир	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)		
		↓ дазабувир	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)		
норетиндрон (хапче само с прогестин) 0,35 mg веднъж дневно	Viekirax + дазабувир	↔ норетиндрон	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Не е необходимо коригиране на дозата на норетиндрон или Viekirax с или без дазабувир.	
		↔ омбитасвир	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)		
		↑ паритапревир	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)		

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари
		↔ дазабувир	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
ДИУРЕТИЦИ						
Фуроземид 20 mg еднократна доза Механизъм: вероятно поради инхибиране на UGT1A1 от паритапревир, омбитасвир и дазабувир	Viekirax + дазабувир	↑ фуроземид	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Проследявайте пациентите за клинични ефекти; може да се изисква намаление на дозата на фуроземид до 50%. Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax с или без дазабувир.
		↔ омбитасвир	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ паритапревир	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
		↔ дазабувир	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
ЕРГОТОВИ АЛКОЛОИДИ						
Ерготамин Дихидроерготамин Ергоновин Метилергометрин Механизъм: Инхибиране на CYP3A4 от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ ерготови производни				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАНС	ДЕЙСТВИЕ	C_{max}	AUC	C_{min}	Клинични коментари
ГЛЮКОКОРТИКОИДИ (ИНХАЛАЦИОННИ)						
Флутиказон Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekix с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ флутиказон				Едновременната употреба на флутиказон може да увеличи системната му експозиция. Едновременната употреба на Viekix и флутиказон, особено в дългосрочен план, трябва да бъде иницирана, само ако потенциалните ползи от лечението превишават рисковете от системните ефекти на кортикостероидите.
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНИ ПРОДУКТИ (ПРОПУЛСИВНИ)						
Цизаприд Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekix с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ цизаприд				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ						
Жълт кантарьон (<i>hypericum perforatum</i>)	Viekix с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↓ дазабувир ↓ омбитасвир				Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Лекарствен продукт/Вероятен механизъм на взаимодействие	ПРИЛАГАН С	ДЕЙСТВИЕ	C _{max}	AUC	C _{min}	Клинични коментари
Механизъм: Индукция на CYP3A4 от жълт кантарьон		↓ паритапревир				

HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ						
За общ коментар на лечението на коинфектирани с HIV пациенти, включително обсъждане на различни антиретровирусни схеми, които могат да се използват, моля, вижте точка 4.4 (<u>Лечение на пациенти с коинфекция с HIV</u>).						
Атазанавир	Viekirax + дазабувир	↔ атазанавир	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Препоръчната доза атазанавир е 300 mg, без ритонавир, заедно с Viekirax с дазабувир. Атазанавир трябва да се прилага едновременно с Viekirax с дазабувир. Дозата ритонавир във Viekirax ще осигури ускоряване на фармакокинетиката на атазанавир. Не е необходимо коригиране на дозата Viekirax с дазабувир. Лечение с атазанавир + Viekirax без дазабувир не се препоръчва (↑ паритапревир). Атазанавир в комбинация с Viekirax + дазабувир повишава нивата на билирубин, особено когато рибаварин е част от схемата за хепатит С,
300 mg веднъж дневно (даван по едно и също време)		↓ омбитасвир	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ паритапревир	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
		↔ дазабувир	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
Механизъм: увеличението на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибиране на OATP1B1/ B3 и CYP3A от атазанавир						

						вж. точки 4.4 и 4.8.
	Viekirax без дазабувир	↔ атазанавир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			.
		↑ паритапревир	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
		↔ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
атазанавир / ритонавир 300/100 mg веднъж дневно (приложен и 12 часа един от друг)	Viekirax + дазабувир	↔ атазанавир	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ омбитасвир	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ паритапревир	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ дазабувир	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
Механизъм: увеличението на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибирането на OATP1B1/ B3 и CYP3A от атаканавир и на CYP3A от допълнителната доза ритонавир	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани: Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				

дарунавир 800 mg веднъж дневно (даван по едно и също време) Механизъм: Неизвестен	Viekirax + дазабувир	↓дарунавир	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Препоръчителната доза дарунавир е 800 mg веднъж дневно, без ритонавир, в комбинация с Viekirax + дазабувир (дозата ритонавир във Viekirax осигурява фармакокинетичното активиране на дарунавир). Тази схема може да се използва при липса на обща резистентност към PI (инхибитори на протеаза) (т.е. липса на свързани с резистентност мутации, които се свързват с дарунавир), вижте също точка 4.4. Дарунавир в комбинация с Viekirax + дазабувир не се препоръчва за пациенти с обща резистентност към PI Лечение с Дарунавир + Viekirax без дазабувир не се препоръчва -(↑ паритапревир). Не е необходимо коригиране на дозата Viekirax с дазабувир
		↔ омбитасвир	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ паритапревир	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ дазабувир	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax без дазабувир	↔ дарунавир	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↑ паритапревир	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)	

		↔ омбитасви р	Величината на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
дарунавир / ритонавир 600/100 mg два пъти дневно Механизъм: Неизвестен	Viekirax + дазабувир	↔ дарунавир	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ омбитасви р	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ паритапре вир	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ дазабувир	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
дарунавир / ритонавир 800/100 mg веднъж дневно (приложен и 12 часа един от друг) Механизъм: Неизвестен	Viekirax + дазабувир	↑ дарунавир	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↔ омбитасви р	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ паритапре вир	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↓ дазабувир	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
лопинавир / ритонавир 400/100 mg 2 x дн. Механизъм: увеличението на експозиции	Viekirax + дазабувир	↔ лопинавир	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).
		↔ омбитасви р	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ паритапре вир	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ дазабувир	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	

ята на паритапревир може да се дължи на инхибиране на СУР3А/ефлукс транспортери от лопинавир и по-висока дозиритонавир.	Viekirax без дазабувир	↔ лопинавир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.				
		↑ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.				
		↑ паритапревир	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)		
Индинавир Саквинавир Типранавир Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ паритапревир			Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).		
НПВ АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: НЕНУКЛЕОЗИДНИ ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА							
рилпивири н 25 mg веднъж дневно, приложен сутрин с храната ² Сутрин, с храна ² Механизъм	Viekirax + дазабувир	↑ рилпивири н	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Едновременното прилагане на Viekirax с рилпивирирн веднъж дневно може да се има предвид само при пациенти, за които не е известно удължаване на QT интервала и без съвместно прилагане на други лекарства за удължаване на QT интервал. Ако комбинацията се използва, необходим е	
		↔ омбитасвир	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)		
		↑ паритапревир	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)		
		↔ дазабувир	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)		

м: инхибиран е на СУР3А4 от ритонавир .	Viekirax бездазабув ир	Не са изследвани: очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир				еродев мониторинг на ЕКГ, вж. точка 4.4. Не е необходимо коригиране на дозата на Viekirax с или без дазабувир.
Ефавиренц/ емтрицита бин/теноф овир дизопрокси л фумарат 600/300/20 0 mg веднъж дневно Механизъм: възможна индукция на СУР3А4 от ефавиренц .	Viekirax с или без дазабувир	Едновременно прилагане на ефавиренц (индуктор на СУР3А4) по схеми на лечение с паритапревир/ритонавир + дазабувир води до повишение на ALT и поради това до ранно преустановяване на клиничното изпитване.				Едновременното прилагане с ефавиренц е противопоказано (вж. точка 4.3).
Невирапин Етравирин	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↓ омбитасвир ↓ паритапревир ↓ дазабувир				Едновременното прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3).
НІV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОР НА ИНТЕГРАЗАТА						
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно	Viekirax + дазабувир	↑ ралтегравир	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17- 3,42)	Не е необходимо коригиране дозата на ралтегравир или на Viekirax с или без дазабувир.
Механизъм	Viekirax без дазабувир	↑ ралтегравир	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51- 2,51)	

<p>м: увеличението на експозицията на ралтегравир може да се дължи на инхибирането на UGT1A1 от паритапревир, омбитасвир и дазабувир</p>		<p>При едновременно прилагане не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на дазабувир, паритапревир и омбитасвир (въз основа на сравнение с исторически данни).</p>	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

НIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: НУКЛЕОЗИДНИ ИНХИБИТОРИ						
<p>емтрицитабин/тенофовир 200 mg веднъж дневно/300 mg веднъж дневно</p>	<p>Viekirax + дазабувир</p>	↔ емтрицитабин	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	<p>Не е необходимо коригиране на дозата емтрицитабин/тенофовир или на Viekirax с или без дазабувир.</p>
		↔ тенофовир	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ омбитасвир	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ паритапревир	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ дазабувир	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	<p>Viekirax без дазабувир</p>	↔ емтрицитабин	<p>Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.</p>			
		↔ тенофовир	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ омбитасвир	<p>Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.</p>			
		↔ паритапревир	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)	
НIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ ЕНХАНСЕРИ						

Кобицистат-сдържащи схеми Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от кобицистат	Viekirax с или без дазабувир	Не е проучвано. Очаква се: ↑ омбитасвир ↑ паритапревир ↑ дазабувир				Едновременното прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3).
ИНХИБИТОР НА HMG CoA РЕДУКТАЗАТА						
Розувастатин 5 mg веднъж дневно Механизъм: инхибиран е на OATP от паритапревир и инхибиран е на BCRP от паритапревир, ритонавир или дазабувир.	Viekirax + дазабувир	↑ розувастатин	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Максималната дневна доза розувастатин трябва да е 5 mg. (вж. точка 4.4). Не е необходима корекция на дозите на Viekirax с дазабувир.
		↔ омбитасвир	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ паритапревир	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
		↔ дазабувир	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
	Viekirax без дазабувир	↑ розувастатин	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	Максималната дневна доза розувастатин трябва да бъде 10 mg (вж. точка 4.4). Не е необходима корекция на дозите на Viekirax..
		↔ омбитасвир	Величината на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↑ паритапревир	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	
Правастатин 10 mg веднъж дневно Механизъм:	Viekirax + дазабувир	↑ правастатин	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Да се намали с 50% дозата на правастатин. Не е необходима корекция на дозите на Viekirax с или без дазабувир.
		↔ омбитасвир	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ дазабувир	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	

инхибиран е на ОАТРВ1 от паритапревир		↔ паритапревир	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
	Viekirax без дазабувир	↑ правастатин	Величината на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↔ омбитасвир	Величината на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↑ паритапревир	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
Флувастатин Механизъм: Инхибиране на ОАТР1В/BCRP от паритапревир Питавастатин Механизъм: Инхибиране на ОАТР1В от паритапревир	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се. ↑ флувастатин ↑ питавастатин ↑ аторвастатин ↔ омбитасвир ↔ паритапревир ↔ дазабувир			Едновременната употреба с аторвастатин, флувастатин и питавастатин не се препоръчва (вж. точка 4.4). Препоръчва се временно спиране на аторвастатин, флувастатин и питавастатин по време на лечението с Viekirax. Ако е необходима статиново лечение по време на това лечение, използвайте намалени дози правастатин или розувастатин, ако е възможно.	
Ловастатин Симвастатин Аторвастатин Механизъм: Инхибиране на СУР3А4/ОАТР1В	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се. ↑ ловастатин, симвастатин, аторвастатин			Едновременното прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3).	

ИМУНОСУПРЕСОРИ						
<p>Циклоспорин</p> <p>30 mg веднъж дневно еднократна доза³</p> <p>Механизъм: ефектът на циклоспорин се дължи на инхибиране на СУР3А4 от ритонавир, а увеличението на експозицията на паритапревир може да се дължи на инхибиране на ОАТР/ВСРР/Р-гр от циклоспорин.</p>	Viekirax + дазабувир	↑ циклоспорин	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	<p>Когато се започва едновременно прилагане с Viekirax, една пета от общата дневна доза на циклоспорин се прилага веднъж дневно с Viekirax. Да се проследяват нивата на циклоспорин и да се коригира дозата и/или честотата на прилагане според нуждите.</p> <p>Не е необходима корекция на дозите на Viekirax с или без дазабувир.</p>
		↔ омбитасвир	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ паритапревир	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
		↓ дазабувир	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax без дазабувир	↑ циклоспорин	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ омбитасвир	Величината на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↑ паритапревир	1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)	
<p>Такролимус</p> <p>2 mg еднократна доза⁴</p> <p>Механизъм: ефектът върху такролимус</p>	Viekirax + дазабувир	↑ такролимус	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	<p>Когато се започва едновременното прилагане с Viekirax, такролимус 0,5 mg се прилага веднъж седмично. Да се проследяват нивата на такролимус и да се коригира дозата и/или честотата на приложение според нуждите.</p> <p>Не е необходима</p>
		↔ омбитасвир	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ паритапревир	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ дазабувир	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	

с се дължи на инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax без дазабувир	↑ такролимус	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	корекция на дозите на Viekirax с или без дазабувир.
		↔ омбитасвир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		↓ паритапревир				
ИНХАЛАЦИОННИ БЕТА АГОНИСТИ						
Салметерол Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се. ↑ салметерол				Едновременното прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3).
ИНСУЛИНОВИ СЕКРЕТАГОЗИ						
Репаглинид Механизъм: Инхибиране на OATP1B1 паритапревир	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се. ↑ репаглинид				Да се употребява с повишено внимание, като понижаване на дозата на репаглинид може да е необходимо, при прилагане с Viekirax с или без дазабувир.
ОПИОИДИ						
Метадон 20-120 mg веднъж дневно ⁵	Viekirax + дазабувир	↔ R-Метадон	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Не е необходимо коригиране на дозата на метадона или на дозите на Viekirax с или без дазабувир.
		↔ S-Метадон	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ паритапревир/омбитасвир/дазабувир (въз основа на cross-study сравнение)				
	Viekirax без дазабувир	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.				
бупренорфин/налукс	Viekirax + дазабувир	↑ бупренорфин	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Не е необходимо коригиране на дозата бупренорфин/налуксон или на Viekirax с или
		↑	2,07	1,84	2,10	

он 4-24 mg/1-6 mg веднъж дневно ⁵		норбупренорфин	(1,42-3,01)	(1,30-2,60)	(1,49-2,97)	без дазабувир.	
		↑ налоксон	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA		
		↔ омбитасвир/паритапревир /дазабувир (въз основа на cross-study сравнение)					
Механизъм: инхибиране на CYP3A4 от ритонавир и инхибиране на UGT от паритапревир, омбитасвир и дазабувир	Viekirax без дазабувир	↑ бупренорфин	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)		
		↑ норбупренорфин	Степента на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.				
		↔ налоксон					
		↔ омбитасвир/паритапревир (въз основа на cross-study сравнение)					
ФОСФОДИЕСТЕРАЗНИ-(PDE-5) ИНХИБИТОРИ							
Силденафил (при лечение на белодробна хипертония) Механизъм: Инхибиране на CYP3A4 от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се. ↑ силденафил				Едновременното прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3).	
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА							
Омепразол 40 mg веднъж дневно Механизъм	Viekirax + дазабувир	↓ омепразол	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Да се използват по-високи дози омепразол, ако е клинично показано.	
		↔ омбитасвир	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)		
		↔ паритапревир	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	Не е необходима корекция на дозите на	

м: индукция на СУР2С19 от ритонавир		↔ дазабувир	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	Viekirax с или без дазабувир. .
	Viekirax без дазабувир	↓ омепразол	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NA	
		↔ омбитасви р	Величината на взаимодействие е подобна на наблюдаваната с Viekirax + дазабувир.			
		паритапре вир ↔				
Езомепразол Лансопразол Механизъм: Индукция на СУР2С19 от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се. ↓ езомепрезол, лансопразол			Да се използват по- високи дози езомепразол/лансопразол, ако е клинично показано.	
СЕДАТИВИ/ХИПНОТИЦИ						
Золпидем 5 mg еднократна доза	Viekirax + дазабувир	↔ золпидем	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Не е необходимо коригиране на дозата золпидем или на дозите на Viekirax с или без дазабувир.
		↔ омбитасви р	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ паритапре вир	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
		↔ дазабувир	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax без Дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдения с Viekirax + дазабувир.				
Алпразолам 0,5 mg еднократна доза Механизъм	Viekirax + Дазабувир	↑ алпразолам	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	Препоръчва се клинично проследяване на пациентите. Може да се има предвид намаление на дозата на алпразолам въз основа
		↔ омбитасви р	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ паритапре вир	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	

м: инхибиран е на СУР3А4 от ритонавир						на клиничния отговор.
		↔ дазабувир	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	Не е необходима корекция на дозите на Viekirax с или без дазабувир.
	Viekirax без дазабувир	Не са изследвани. Очаква се ефект, подобен на наблюдавания с Viekirax + дазабувир.				
Мидазолам Триазолам (р.о.) Механизъм: Инхибиране на СУР3А4 от ритонавир	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се. ↑ мидазолам, триазолам			Едновременното прилагане е противопоказано (вж. точка 4.3). Необходимо е клинично мониториране за респираторна депресия и/или удължена седация, ако се прилага едновременно парентерален мидазолам и Viekirax с или без дазабувир, като трябва да се има предвид и коригиране на дозата.	
ТИРЕОИДНИ ХОРМОНИ						
Левотироксин Механизъм: Инхибиране на UGT1A1 от паритапревир, омбитасвир и дазабувир	Viekirax с или без дазабувир	Не е изследвано. Очаква се. ↑ левотироксин			Може да е необходимо клинично мониториране и коригиране дозата на левотироксин.	

1. Лопинавир/ритонавир 800/200 mg веднъж дневно (прилаган вечер) също е прилаган с Viekirax с или без дазабувир. Ефектът върху C_{max} и AUC на директно действащите антивирусни средства (ДАС) и лопинавир е подобен на този, наблюдаван, наблюдаван при приложение на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно с Viekirax с или без дазабувир.
2. Рилпивирин също е прилаган също вечер с храна и през нощта 4 часа след вечеря с Viekirax + дазабувир в други две рамена на проучването. Ефектът върху експозицията на рилпивирин е подобен с този, когато рилпивирин се прилага сутрин с храна, с Viekirax + дазабувир (показано по-горе в таблицата).
3. Циклоспорин 100 mg самостоятелна доза, 10 mg приложен с Viekirax и 30 mg приложен с Viekirax + дазабувир. Нормализиране на съотношението на дозата циклоспорин е установено за взаимодействието с Viekirax с или без дазабувир.
4. Такролимус 2 mg е прилаган самостоятелно и такролимус 0,5 mg е прилаган с Viekirax и 2 mg е прилаган с Viekirax + дазабувир. Нормализиране на съотношението на дозата такролимус е установено за взаимодействието с Viekirax с или без дазабувир.
5. Параметри, корегирани за доза, за метадон, бупренорфин и налоксон.

Забележка: Дозите, използвани за Viekirax и дазабувир са били: паритапревир 150 mg, ритонавир 100 mg, омбитасвир 25 mg веднъж дневно и дазабувир 400 mg два пъти дневно или 250 mg два пъти дневно. Viekirax с или без дазабувир е прилаган като многократни дози при всички проучвания за лекарствено взаимодействие, с изключение на лекарствени взаимодействия с карбамазепин, гемфиброзил и кетоконазол.

Педиатрична популация

Проучванията за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / контрацепция при мъже и жени

Трябва да се предприемат изключителни мерки, за да се избегне бременност при пациенти-жени и при партньорките на пациенти-мъже, когато Viekirax се прилага в комбинация с рибавирин. Установени са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти във всички животински видове, експонирани на рибавирин; поради това рибавирин е противопоказан при бременни жени и при техните партньори. Жените с детероден потенциал и техните партньори не трябва да приемат рибавирин, освен ако не използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението и за период от 6 месеца след приключването му. Етинилестрадиол е противопоказан в комбинация с Viekirax (вж. точки 4.3 и 4.4).

Бременност

Данните от употребата на Viekirax при бременни жени са много ограничени. Проучванията с омбитасвир и паритапревир/ритонавир при животни са показали малформации (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен. Viekirax не трябва да се използва по време на бременност или от жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

Ако рибавирин се прилага едновременно с Viekirax, валидни са противопоказанията при употребата на рибавирин по време на бременност (вж. също кратката характеристика на продукта на рибавирин).

Кърмене

Не е известно дали паритапревир/ритонавир или омбитасвир и техните метаболити се екскретират в човешката кърма. Наличните фармакокинетични данни при животни са показали екскреция на активно вещество и метаболит в млякото (вж. точка 5.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лечението с Viekirax, като се има предвид значението на терапията за майката, поради потенциала за нежелани реакции на лекарствения продукт при кърмачета. Пациентите, приемащи рибавирин, трябва да направят справка и с кратката характеристика на продукта рибавирин.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Viekirax върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да са информирани, че по време на лечение с Viekirax в комбинация с дазабувир и рибавирин се съобщава за умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Обобщението на безопасността се основава на сборни данни от клиничните изпитвания фаза 2 и 3, при повече от 2 600 лица, които са получили Viekirax и дазабувир с или без рибавирин.

Viekirax и дазабувир с рибавирин при лица с инфекция с хепатит С с генотип 1 (включително лица с компенсирана цироза)

При лица, получаващи Viekirax и дазабувир с рибавирин, най-често съобщаваните нежелани реакции (повече от 20% от лицата) са умора и гадене. Процентът на лицата, които са прекратили окончателно лечението поради нежелани реакции е 0,2% (5/2044). 0.2% (5/2 044) от лицата са прекъснали лечението поради нежелани реакции. При 4.8% (99/2 044) от лицата, дозата на рибавирин е намалена, поради нежелани реакции.

С изключение на повишените стойности на преходна хипербилирубинемия, профилът на безопасност на Viekirax и дазабувир с рибавирин при лица с компенсирана цироза е подобен на този при лица без цироза.

Viekirax и дазабувир без рибавирин при лица с инфекция с хепатит С с генотип 1:

Няма лица, които трайно да са преустановили лечението или да са го прекъсвали поради нежелани реакции .

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В таблица 3 са изброени нежеланите реакции, за които е възможна причинно-следствена връзка между паритапревир/омбитасвир/ритонавир в комбинация с дазабувир и/или рибавирин и нежеланото събитие. Повечето нежелани реакции, представени в Таблица 3, са били с тежест от степен 1 в схемите на лечение, съдържащи Viekirax и дазабувир.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системно-органен клас и по честота. Честотата е определена както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 3. Нежелани лекарствени реакции, идентифицирани с Viekirax в комбинация с дазабувир с и без рибавирин

Честота	Viekirax + дазабувир + рибавирин* N = 2 044	Viekirax + дазабувир N = 588
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		
Чести	Анемия	
<i>Психични нарушения</i>		
Много чести	Безсъние	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>		
Много чести	Гадене	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		
Много чести	Сърбеж	
Чести		Сърбеж
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>		
Много чести	Астения	
	Умора	

*Наборът от данни включва всички лица, инфектирани с генотип 1 в клинични изпитвания фаза 2 и 3, включително лицата с цироза.

Забележка: За аномалии при лабораторни изследвания, вижте Таблица 4.

Описание на избрани нежелани реакции

Лабораторни аномалии

Промените в избрани лабораторни показатели са описани в таблица 4. Клиничните изпитвания в таблицата са показани едно до друго с цел опростяване на представянето; директно сравнение между тях не трябва да се прави поради разлики в дизайна на изпитванията.

Таблица 4. Избрани лабораторни аномалии, появяващи се по време на лечение

Лабораторни показатели	SAPPHIRE I и II	PEARL II, III, и IV	TURQUOISE II (участници с цироза)
	Viekirax и дазабувир + рибавирин 12 седмици N = 770 n (%)	Viekirax и дазабувир 12 седмици N = 509 n (%)	Viekirax и дазабувир + рибавирин 12 или 24 седмици N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × ГГН* (степен 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ГГН (степен 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Хемоглобин			
<100-80 g/l (степен 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (степен 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (степен 4)	0	0	1/380 (0,3%)
Общ билирубин			
>3-10 × ГГН (степен 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ГГН (степен 4)	1/765 (0,1%)	0	0
*ГГН: горна граница на нормата според тествашката лаборатория.			

Повишение на серумната ALT

В сборен анализ на клиничните изпитвания с Viekirax и дазабувир с и без рибавирин, 1% от участниците са получили серумни нива на ALT повече от 5 пъти по-високи от горната граница на нормата (ГГН) след началото на лечението. Тъй като стойността на тези повишения е била 26% при жени, приемащи едновременно етинилестрадиол-съдържащи лекарствени продукти, тези лекарствени продукти са противопоказани с Viekirax с и без дазабувир. Не е наблюдавано увеличение на случаите на повишени нива на ALT с други видове естрогени, използвани при хормонозаместителна терапия (напр. естрадиол и конюгирани естрогени). Повишенията на ALT типично са безсимптомни, обикновено се появяват през първите 4 седмици на лечение (средно време 20 дни, интервал 8-57 дни) и повечето отзвучават при продължаване на терапията. Двама пациенти са прекратили лечението с Viekirax и дазабувир поради повишена ALT, единият от които е бил на етинилестрадиол. Трима са прекъснали лечението с Viekirax и дазабувир за един до седем дни, единият от които е бил на етинилестрадиол. Мнозинството от тези повишения на ALT са преходни и се смятат за определени като свързани с лекарството. Повишението на ALT обикновено не е свързано с повишение на серумния билирубин. Цирозата не е рисков фактор за повишение на ALT. (вж. точка 4.4).

Повишение на серумния билирубин

Преходно повишение на серумния билирубин (предимно индиректния) е наблюдавано при участници, получаващи Viekirax и дазабувир с рибавирин, свързано с инхибиране на преносителите на билирубина OATP1B1/1B3 от паритапревир и с рибавирин-индуцирана хемолiza. Повишението на билирубина настъпва след започване на лечението, с максимум на Седмица 1 от проучването, като обикновено отзвучава при продължаване на терапията.

Повишението на билирубина не е свързано с повишение на аминотрансферазите. Честотата на повишение на индиректния билирубин е по-ниска при участниците, които не са получавали рибавирин.

Реципиенти с чернодробна трансплантация

Общият профил на безопасност при HCV-инфектирани реципиенти на чернодробна трансплантация, на които е прилаган Viekirax и дазабувир и рибавирин (като добавка към техните имуносупресорни лекарства), е подобен на този при участниците, третирани с Viekirax и дазабувир и рибавирин в клиничните изпитвания фаза 3, въпреки че някои нежелани реакции са увеличени като честота. 10 участници (29,4%) са имали най-малко веднъж стойност на изходния хемоглобин по-малък от 10 g/dl. При 10 от 34 участници (29,4%) е променена дозата на рибавирин поради намаляване на хемоглобина и 2,9% (1/34) са прекъснали рибавирин. Промяната в дозата на рибавирин не е повлияла на SVR показателите. 5 участници са имали нужда от еритропоетин, като всички са започнали рибавирин в начална доза от 1000 до 1200 mg дневно. Нито едно лице не е получило кръвопреливане.

Пациенти с HIV/HCV коинфекция

Общият профил на безопасност на пациентите с HCV/HIV-1 коинфекция е подобен на наблюдавания при пациенти с моно-HCV инфекция. Наблюдават се временни повишени стойности на общия билирубин >3 x ULN (предимно индиректен) при 17 (27 %) пациенти; 15 от тях са приемали атазанавир. При участниците с хипербилирубинемия не са наблюдавани съпътстващи повишени стойности на аминотрансферази.

Педиатрична популация

Безопасността на Viekirax не е установена при деца и юноши на възраст < 18 години. Липсват данни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Най-високата документирана еднократна доза, приложена на здрави доброволци, е 400 mg за паритапревир (със 100 mg ритонавир), 200 mg за ритонавир (със 100 mg паритапревир) и 350 mg за омбитасвир. Не са наблюдавани нежелани реакции, свързани с проучването с паритапревир, ритонавир или омбитасвир. Наблюдавани са преходни повишения на индиректния билирубин при най-високите дози паритапревир/ритонавир. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се проследява за признаци или симптоми на нежелани реакции или ефекти, като незабавно се започне подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение; директно действащи антивирусни средства, АТС код: все още не е определен

Механизъм на действие

Вієкігах, когато се прилага едновременно с дазабувир, комбинира три антивирусни средства с директно действие с отделни механизми на действие и с неприпокриващи се профили на резистентност към таргетния HCV в множество стъпки в жизнен цикъл на вируса. Направете справка с кратката характеристика на продукта на дазабувир за неговите фармакологични свойства.

Ритонавир

Ритонавир не е активен срещу HCV. Ритонавир е инхибитор на СУР3А, който повишава системната експозиция на СУР3А субстрата паритапревир.

Омбитасвир

Омбитасвир е инхибитор на HCV NS5А, който е от жизненоважно значение за вирусната репликация.

Паритапревир

Паритапревир е инхибитор на HCV NS3/4А протеазата, която е необходима за протеолитичното разцепване на кодиращия полипротеин на HCV (в зрели форми на NS3, NS4А, NS4В, NS5А и NS5В протеините) и е от жизненоважно значение за вирусната репликация.

Активност в клетъчна култура и/или биохимични изследвания

Омбитасвир

EC₅₀ на омбитасвир срещу генотип 1а-Н77 и 1b-Соп1 щамове в изследвани клетъчни култури на HCV репликон е съответно 14,1 и 5 рМ. Активността на омбитасвир отслабва 11 до 13 пъти при наличие на 40% човешка плазма. Средната EC₅₀ на омбитасвир срещу репликони, съдържащи NS5А, от панел от изолати, от нелекувани досега пациенти с генотип 1а и 1b в HCV изследването на репликонови клетъчни култури е 0,66 рМ (граница 0,35 до 0,88 рМ; n=11) и 1,0 рМ (граница 0,74 до 1,5 рМ; n=11) съответно. Омбитасвир има стойности на EC₅₀ от 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2 и 366 рМ срещу репликонови клетъчни линии, съставени от NS5А от единични изолати, представляващи генотипове 2а, 2b, 3а, 4а, 5а, и 6а съответно.

Паритапревир

EC₅₀ на паритапревир срещу генотип 1а-Н77 и 1b-Соп1 щамове в HCV изследване на репликонови клетъчни култури е 1,0 и 0,21 нМ съответно. Активността на паритапревир отслабва 24 до 27 пъти при наличие на 40% човешка плазма. Средната EC₅₀ на паритапревир срещу репликони, съдържащи NS3, от панел от изолати от нелекувани досега пациенти с генотип 1а и 1b в HCV изследването на репликонови клетъчни култури е 0,86 нМ (граница 0,43 до 1,87 нМ; n=11) и 0,06 нМ (граница 0,03 до 0,09 нМ; n=9) съответно. Паритапревир има стойност на EC₅₀ от 5,3 нМ срещу репликонова клетъчна линия 2а-JFH-1 и стойности на EC₅₀ от 19, 0,09 и 0,68 нМ срещу

репликационни клетъчни линии, съдържащи NS3 от единичен изолат на всеки генотип 3а, 4а и 6а съответно.

Ритонавир не показва директен антивирусен ефект върху репликацията на HCV субгеномни репликони, а наличието на ритонавир не повлиява антивирусната активност на паритапревир *in vitro*.

Резистентност

В клетъчна култура

Генотип 1

Резистентността към паритапревир и омбитасвир, придадена от варианти в NS3 и NS5A съответно, селектирани в клетъчна култура или идентифицирани в клинични изпитвания фаза 2b и 3, е фенотипно охарактеризирана в подходящите репликони на генотип 1a или 1b.

При генотип 1a, субституции F43L, R155K, A156T и D168A/F/H/V/Y в HCV NS3 намаляват чувствителността към паритапревир. В реплика на генотип 1a, активността на паритапревир намалява 20, 37 и 17 пъти при субституции F43L, R155K и A156T съответно. Активността на паритапревир намалява 96 пъти при D168V и 50 до 219 пъти при всяка друга D168 субституция. Активността на паритапревир в генотип 1a не се засяга значимо (под или равно на 3 пъти) при единични субституции V36A/M, V55I, Y56H, Q80K или E357K. Двойните варианти, включващи комбинации на V36L/M, F43L, Y56H, Q80K или E357K с R155K или с D168 субституция, намаляват допълнително активността на паритапревир с още 2 до 3 пъти в сравнение с единичната субституция R155K или D168. В генотип 1b, субституции R155Q, D168H, D168V и Y56H в комбинация с D168V при HCV NS3 намаляват чувствителността към паритапревир. В реплика на генотип 1b, активността на паритапревир намалява 76 и 159 и 337 пъти от D168A, D168H, D168V и D168Y съответно. Y56H самостоятелно не може да се оцени поради слабата способност за репликация, но комбинацията на Y56H и D168A/V/Y намалява активността на паритапревир от 700 до 4 118 пъти.

В генотип 1a, субституции M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N и M28V + Q30R в HCV NS5A намаляват чувствителността към омбитасвир. В реплика на генотип 1a, активността на омбитасвир намалява 896, 58 и 243 пъти със субституциите M28T/V и H58D съответно и 1 326, 800, 155 пъти и 1 675 до 66 740 пъти със субституциите Q30E/R, L31V и Y93C/H/N съответно. Y93H, Y93N или M28V в комбинация с Q30R намаляват активността на омбитасвир повече от 42 802 пъти. В генотип 1b, субституции L28T, L31F/V, както и Y93H самостоятелно или в комбинация с L28M, R30Q, L31F/M/V или P58S в HCV NS5A, намаляват чувствителността към омбитасвир. В реплика на генотип 1b, активността на омбитасвир намалява под 10 пъти от вариантите на аминокиселинните позиции 30 и 31. Активността на омбитасвир намалява 661, 77, 284 и 142 пъти при субституции в генотип 1b L28T Y93H, R30Q в комбинация с Y93H и L31M в комбинация с Y93H съответно. Всички други двойни субституции на Y93H в комбинация със субституции в позиции 28, 31 или 58 намаляват активността на омбитасвир повече от 400 пъти.

Генотип 4

В генотип 4a резистентността към паритапревир или омбитасвир при варианти в NS3 или NS5A съответно, селектирани в клетъчна култура, е фенотипно характеризирани. Субституции R155C, A156T/V и D168H/V в HCV NS3 намаляват чувствителността към паритапревир с 40 до 323 пъти. Субституция L28V в HCV NS5A намалява чувствителността към омбитасвир 21 пъти.

Ефект на изходните HCV субституции/полиморфизми върху резултатите от лечението

В клиничните изпитвания фаза 2b и 3 е извършен обобщен анализ при участници с инфекция с HCV генотип 1, лекувани с паритапревир, омбитасвир и дазабувир (не-нуклеозиден NS5B инхибитор) с или без, рибавирин, за да се изследва връзката между изходните субституции/полиморфизми NS3/4A, NS5A или NS5B и резултата от лечението при препоръчаните схеми на лечение.

В повече от 500 изходни проби с генотип 1a в този анализ най-често наблюдаваните варианти, свързани с резистентността, са M28V (7,4%) в NS5A и S556G (2,9%) в NS5B. Въпреки че Q80K е много често срещан полиморфизъм в NS3 (41,2% от пробите), той придава минимална резистентност към паритапревир. Вариантите, свързани с резистентност, на позиции R155 и D168 в аминокиселините в NS3 се наблюдават рядко (под 1%) на изходно ниво. При повече от 200 изходни проби с генотип 1b в този анализ най-често наблюдаваните варианти, свързани с резистентност, са Y93H (7,5%) в NS5A и C316N (17,0%) и S556G (15%) в NS5B. Като се има предвид ниската честота на вирусологичен неуспех, наблюдавана при препоръчаните схеми на лечение на участници, инфектирани с HCV генотип 1a- и 1b-, наличието на изходните варианти изглежда има малък ефект върху вероятността от достигане на SVR.

В клинични проучвания

От 2 510 участници, инфектирани с HCV генотип 1, в клиничните изпитвания фаза 2b и 3, лекувани със схеми на лечение, съдържащи омбитасвир, паритапревир, и дазабувир с или без рибавирин (в продължение на 8, 12 или 24 седмици), общо 74 участници (3%) са получили вирусологичен неуспех (предимно рецидив след лечението). Вариантите, възникващи по време на лечението, и тяхната честота в тези популации с вирусологичен неуспех са показани в таблица 5. От 67-те участници, инфектирани с генотип 1a, NS3 варианти са наблюдавани при 50 участници, NS5A варианти са наблюдавани при 46 участници, NS5B варианти са наблюдавани при 37 участници и варианти, възникващи по време на лечението, са наблюдавани във всички мишени на 3-те лекарства при 30 участници. При 7 инфектирани участници с генотип 1b, са наблюдавани новопоявили се варианти, по време на лечението, при 4 участници в NS3, при 2 участници в NS5A и при 1 участник едновременно в NS3 и NS5A. Никой от участниците, инфектирани с генотип 1b, не са имали варианти, възникващи по време на лечението, във трите прицелни участъци на лекарствата.

Таблица 5. Аминокиселинни субституции, възникнали по време на лечението, в сборния анализ на схеми на лечение с Viekirax и дазабувир с и без RBV в клинични изпитвания фаза 2b и фаза 3 (N=2510)

Прицелен участък	Възникващи аминокиселинни субституции ^a	Генотип 1a N=67 ^b % (n)	Генотип 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%	

- Наблюдавани при най-малко 2 участници с един и същи субтип.
- N=66 за прицелния участък NS5B.
- Субституциите са наблюдавани в комбинация с други възникващи субституции в NS3 на позиция R155 или D168.
- Наблюдавани в комбинация при участници, инфектирани с генотип 1b.
- Наблюдавани в комбинация при 6% (4/67) от участниците.

Забележка: следните варианти са селектирани в клетъчна култура, но не са възникнали по време на лечението: NS3 варианти A156T в генотип 1a и R155Q и D168H в генотип 1b; NS5A варианти Y93C/H в генотип 1a и L31F/V или Y93H в комбинация с L28M, L31F/V или P58S в генотип 1b; NS5B варианти Y448H в генотип 1a и M414T и Y448H в генотип 1b.

Персистиране на субституциите, свързани с резистентност

Персистирането на аминокиселинните субституции, свързани с резистентност към паритапревир, омбитасвир и дазабувир в NS3, NS5A и NS5B съответно, е оценено при участници, инфектирани с генотип 1a в клинични изпитвания фаза 2b. V36A/M, R155K или D168V варианти, възникващи по време на лечението с паритапревир в NS3, са наблюдавани при 47 участници. M28T, M28V или Q30R варианти, възникващи по време на лечението с омбитасвир в NS5A, са наблюдавани при 32 участници. M414T, G554S, S556G, G558R или D559G/N варианти, възникващи по време на лечението с дазабувир в NS5B, са наблюдавани при 34 участници.

Варианти V36A/M и R155K в NS3 и варианти M414T и S556G в NS5B остават измерими на Седмица 48 след лечението, докато вариант D168V в NS3 и всички други варианти в NS5B не са наблюдавани на Седмица 48 след лечението. Всички варианти, възникващи по време на лечението в NS5A, остават измерими на Седмица 48 след лечението. Поради високата честота на SVR в

генотип 1b, тенденциите на персистиране на вариантите, възникващи по време на лечението в този генотип, не могат да се установят.

Неоткриването на вирус, съдържащ субституция, свързана с резистентност, не означава, че резистентният вирус вече не присъства в клинично значими нива. Дългосрочният клиничен ефект на възникването или персистирането на вируси, съдържащи субституции, свързани с резистентност към Viekirax и дазабувир, е неизвестен за бъдещото лечение.

Кръстосана резистентност

Очаква се кръстосана резистентност при класовете инхибитори на NS5A, NS3/4A протеазни инхибитори и нуклеозидни NS5B инхибитори. Въздействието на предшестващия опит с лечение с омбитасвир, паритапревир или дазабувир върху ефикасността на други NS5A инхибитори, NS3/4A протеазни инхибитори или NS5B инхибитори не е изследвано.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания при участници с инфекция с хепатит С с генотип 1

Ефикасността и безопасността на Viekirax в комбинация с дазабувир с и без рибавирин е оценена в шест рандомизирани клинични изпитвания фаза 3, включително едно клинично изпитване изключително при участници с цироза (Child-Pugh A), при над 2 300 участници с инфекция с хроничен хепатит С с генотип 1, както е обобщено в таблица 6.

Таблица 6. Рандомизирани, глобални многоцентрови клинични проучвания фаза 3, проведени с Viekirax и дазабувир с или без рибавирин (RBV).

Клинично изпитване ¹	Брой на лекуваните участници ²	HCV генотип (GT)	Обобщение на дизайна на клиничното проучване ³
Нелекувани досега участници⁴, без цироза			
SAPPHIRE I	631	GT1	Рамо А: Viekirax и дазабувир + RBV Рамо В: Плацебо
PEARL III	419	GT1b	Рамо А: Viekirax и дазабувир + RBV Рамо В: Viekirax и дазабувир
PEARL IV	305	GT1a	Рамо А: Viekirax и дазабувир + RBV Рамо В: Viekirax и дазабувир
Лекувани с пегинтерферон + рибавирин, без цироза			
SAPPHIRE II	394	GT1	Рамо А: Viekirax и дазабувир + RBV Рамо В: Плацебо
PEARL II (открито)	179	GT1b	Рамо А: Viekirax и дазабувир + RBV Рамо В: Viekirax и дазабувир
Нелекувани досега участници и лекувани с пегинтерферон + рибавирин, с компенсирана цироза			
TURQUOISE II (открито)	380	GT1	Рамо А: Viekirax и дазабувир + RBV (12 седмици) Рамо В: Viekirax и дазабувир + RBV (24 седмици)

¹ Двойносляпо, освен ако не е отбелязано друго.

2. „Лекувани участници“ се определят като **участници**, които са рандомизирани и са получили най-малко една доза от Viekirax и дазабувир.
- 3 Продължителността на лечение е 12 седмици във всички рамена, с изключение на TURQUOISE II, където е включено едно рамо с 24 седмици.
- 4 „Нелекувани участници“ се определят като участници, които не са получавали никаква предшестваща терапия за HCV инфекция.
- 5 Участници, лекувани с пегинтрон + рибавирин, се определят като: участници с предишни рецидиви (участници с HCV РНК, неизмерима на края или след края на най-малко 36 седмици на лечение с pegIFN/RBV, но HCV РНК е измерима след 52 седмици на проследяване на лечението) или предишни участници с частичен отговор (получили най-малко 20 седмици на лечение с pegIFN/RBV и постигнали намаление на HCV РНК по-голямо или равно на $2 \log_{10}$ IU/ml на седмица 12, но не достигнали неизмерими нива на HCV РНК в края на лечението) или предишни участници с нулев отговор (получили най-малко 12 седмици на лечение с pegIFN/RBV и неуспели да постигнат намаление на HCV РНК от $2 \log_{10}$ IU/ml на седмица 12 или получили най-малко 4 седмици на лечение с pegIFN/RBV и постигнали намаление на HCV РНК $< 1 \log_{10}$ IU/ml на седмица 4).

Във всичките шест изпитвания дозата на Viekirax е 25 mg/150 mg/100 mg веднъж дневно, а дозата дазабувир е 250 mg два пъти дневно. При участниците, получавали рибавирин, дозата на рибавирин е 1 000 mg на ден при участниците с тегло под 75 kg или 1 200 mg на ден при участниците с тегло повече от или равно на 75 kg.

Продължителният вирусологичен отговор (sustained virologic response, SVR) е първичната крайна точка за определяне честотата на излекуване на HCV при клиничните проучвания фаза 3 и се определя като количествено неопределима или неизмерима HCV РНК, 12 седмици след края на лечението (SVR12). Продължителността на лечението във всяко клинично изпитване е фиксирана и не се ръководи от нивата на HCV РНК на участниците (алгоритъм, който не се ръководи от отговора). Стойностите на плазмената HCV РНК са измервани по време на клиничните изпитвания с помощта на COBAS TaqMan HCV тест (версия 2.0), използван с High Pure System. Тестът има долна граница на количествено определение (lower limit of quantification, LLOQ) от 25 IU на ml.

Клинични изпитвания при нелекувани досега възрастни

SAPPHIRE-I – нелекувани досега участници с генотип 1

SAPPHIRE-I е рандомизирано, глобално многоцентрово, двойноляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване, проведено при 631 нелекувани досега възрастни, без цироза, с хронична инфекция, с вируса на хепатит С с генотип 1. Viekirax и дазабувир са прилагани в продължение на 12 седмици на лечение в комбинация с рибавирин. Участниците, рандомизирани в рамото с плацебо, са получавали плацебо в продължение на 12 седмици, след което са получавали открито Viekirax и дазабувир в комбинация с рибавирин за 12 седмици.

Лекуваните участници (N=631) са били на средна възраст от 52 години (граница: 18 до 70); 54,5% са мъже; 5,4% са чернокожи; 16,2% са имали индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m^2 ; 15,2% са имали анамнеза за депресия или биполарно разстройство; 69,3% са имали генотип IL28B non-CC; 79,1% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 15,4% са имали портална фиброза (F2) и 8,7% са имали мостова фиброза (F3); 67,7% са имали инфекция с HCV генотип 1a; 32,3% са имали инфекция с HCV генотип 1b.

Таблица 7 показва SVR12 при нелекувани досега участници, инфектирани с генотип 1, получавали Viekirax и дазабувир в комбинация с рибавирин в продължение на 12 седмици, в SAPPHIRE-I.

Таблица 7. SVR12 при нелекувани досега участници, инфектирани с генотип 1, в SAPPHIRE-I

Резултат от лечението	Viekirax и дазабувир с RBV за 12 седмици		
	n/N	%	95% CI
Обща SVR12	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV генотип 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV генотип 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
Резултат при участници без SVR12			
ВН по време на лечението ^a	1/473	0,2	
Рецидив ^b	7/463	1,5	
Друго ^c	9/473	1,9	

CI = доверителен интервал, ВН = вирусологичен неуспех

- ВН по време на лечението се определя като потвърден HCV ≥ 25 IU/ml след HCV РНК < 25 IU/ml по време на лечение, потвърдено увеличение на HCV РНК от $1 \log_{10}$ IU/ml от най-ниските стойности или персистиране на HCV РНК ≥ 25 IU/ml при най-малко 6 седмици на лечение.
- Рецидивът се определя като потвърдена HCV РНК ≥ 25 IU/ml след лечението, преди или по време на прозорец от SVR12 сред участниците с HCV РНК под 25 IU/ml при последното наблюдение по време на най-малко 11 седмици на лечение.
- Друго включва участниците, които не са достигнали SVR12, но не са имали ВН по време на лечение или рецидив (напр. липсващи стойности на HCV РНК в прозореца SVR12).

Никой от участници с инфекция с HCV генотип 1b не е получил вирусологичен неуспех по време на лечение, а един участник с инфекция с HCV генотип 1b е получил рецидив.

PEARL-III – нелекувани досега участници с генотип 1b

PEARL-III е рандомизирано, глобално многоцентрово, двойносляпо, контролирано клинично изпитване, проведено при 419 нелекувани досега възрастни с хронична инфекция с вируса на хепатит С с генотип 1b без цироза. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на Viekirax и дазабувир с или без рибавирин в продължение на 12 седмично лечение.

Лекуваните участници (N=419) са били със средна възраст 50 години (граница: 19 до 70), 45,8% са мъже; 4,8% са чернокожи; 16,5% са имали индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m^2 ; 9,3% са имали анамнеза за депресия или биполярно разстройство; 79,0% са имали IL28B non-CC генотип; 73,3% са имали изходна HCV РНК от най-малко 800 000 IU/ml; 20,3% са имали портална фиброза (F2) и 10,0% са имали мостова фиброза (F3).

В таблица 8 е показана честотата на SVR12 при нелекувани досега участници, инфектирани с генотип 1b, които са получавали Viekirax и дазабувир с рибавирин или Viekirax и дазабувир без рибавирин в продължение на 12 седмици в PEARL III. В това проучване Viekirax и дазабувир без рибавирин са имали подобна честота на SVR12 (99,0%) в сравнение с Viekirax и дазабувир с рибавирин (99,5%).

Таблица 8. SVR12 при нелекувани досега участници, инфектирани с генотип 1b, в PEARL III

Резултат от лечението	Viekirax и дазабувир за 12 седмици					
	С RBV			Без RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Обща SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Резултат при участници без SVR12						
ВН по време на лечението ^a	1/210	0,5		0/209	0	
Рецидив ^b	0/210	0		0/209	0	
Друго ^c	0/210	0		2/209	1,0	

CI = доверителен интервал, ВН = вирусологичен неуспех

- a. ВН по време на лечението се определя като потвърден HCV ≥ 25 IU/ml след HCV РНК < 25 IU/ml по време на лечение, потвърдено увеличение на HCV РНК от $1 \log_{10}$ IU/ml от най-ниските стойности или персистиране на HCV РНК ≥ 25 IU/ml при най-малко 6 седмици на лечение.
- b. Рецидивът се определя като потвърдена HCV РНК ≥ 25 IU/ml след лечението, преди или по време на прозорец от SVR12 сред участниците с HCV РНК под 25 IU/ml при последното наблюдение по време на най-малко 11 седмици на лечение.
- c. Друго включва участниците, които не са достигнали SVR12, но не са имали ВН по време на лечение или рецидив (напр. липсващи стойности на HCV РНК в прозореца SVR12).

PEARL-IV – нелекувани досега участници с генотип 1a

PEARL-IV е рандомизирано, глобално многоцентрово, двойносляпо, контролирано клинично изпитване, проведено при 305 нелекувани досега възрастни с хронична инфекция с вируса на хепатит С с генотип 1a без цироза. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:2 за получаване на Viekirax и дазабувир с или без рибавирин в продължение на 12 седмично лечение.

Лекуваните участници (N=305) са били на средна възраст 54 години (граница: 19 до 70); 65,2% са мъже; 11,8% са чернокожи; 19,7% са имали индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m²; 20,7% са имали анамнеза за депресия или биполярно разстройство; 69,2% са имали IL28B non-CC генотип; 86,6% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 18,4% са имали портална фиброза (F2) и 17,7% са имали мостова фиброза (F3).

Таблица 9 показва SVR12 при нелекувани досега участници, инфектирани с генотип 1a, които са получавали Viekirax и дазабувир с или без рибавирин в продължение на 12 седмици в PEARL IV. Viekirax и дазабувир без рибавирин има не по-малък ефект от Viekirax и дазабувир с рибавирин.

Таблица 9. SVR12 при нелекувани досега участници, инфектирани с генотип 1a, в PEARL IV

Резултат от лечението	Viekirax и дазабувир за 12 седмици					
	С RBV			Без RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Обща SVR12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Резултат при участници без SVR12						
ВН по време на лечението ^a	1/100	1,0		6/205	2,9	
Рецидив ^b	1/98	1,0		10/194	5,2	
Друго ^c	1/100	1,0		4/205	2,0	

CI = доверителен интервал, ВН = вирусологичен неуспех

- ВН по време на лечението се определя като потвърден HCV ≥ 25 IU/ml след HCV РНК < 25 IU/ml по време на лечение, потвърдено увеличение на HCV РНК от $1 \log_{10}$ IU/ml от най-ниските стойности или персистиране на HCV РНК ≥ 25 IU/ml при най-малко 6 седмици на лечение.
- Рецидивът се определя като потвърдена HCV РНК ≥ 25 IU/ml след лечението, преди или по време на прозорец от SVR12 сред участниците с HCV РНК под 25 IU/ml при последното наблюдение по време на най-малко 11 седмици на лечение.
- Друго включва участниците, които не са достигнали SVR12, но не са имали ВН по време на лечение или рецидив (напр. липсващи стойности на HCV РНК в прозореца SVR12).

Клинични изпитвания при възрастни, вече лекувани с пегинтерферон + рибавирин

SAPPHERE-II – участници с генотип 1, вече лекувани с пегинтерферон + рибавирин

SAPPHERE-II е рандомизирано, глобално многоцентрово, двойносляпо, контролирано клинично изпитване, проведено при 394 участници с хронична инфекция с вируса на хепатит С генотип 1 без цирроза, които не са постигнали SVR с предишно лечение с pegIFN/RBV. Viekirax и дазабувир в комбинация с рибавирин са прилагани в продължение на 12 седмично лечение. Участниците, рандомизирани в рамото с плацебо, са получавали плацебо в продължение на 12 седмици, след което са получавали Viekirax и дазабувир в комбинация с рибавирин за 12 седмици.

Лекуваните участници (N=394) са били на средна възраст 54 години (граница: 19 до 71); 49% са били с нулев отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; 21,8% са частичен отговор към предишно лечение с pegIFN/RBV, а 29,2% са участници с предходен рецидив към pegIFN/RBV; 57,6% са мъже; 8,1% са чернокожи; 19,8% са имали индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m^2 ; 20,6% са имали анамнеза за депресия или биполярно разстройство; 89,6% са имали IL28B non-CC генотип; 87,1% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU на ml; 17,8% са имали портална фиброза (F2) и 14,5% са имали мостова фиброза (F3); 58,4% са имали инфекция с HCV генотип 1a; 41,4% са имали инфекция с HCV генотип 1b.

В таблица 10 е показана честотата на SVR12 при участници с опит в лечението с инфекция с генотип 1, получаващи Viekirax и дазабувир в комбинация с рибавирин в продължение на 12 седмици в SAPPHERE-II.

Таблица 10. SVR12 при участници, лекувани с пегинтерферон + рибавирин, инфектирани с генотип 1, в SAPPiRE-II

Резултат от лечението	Viekirax и дазабувир с RBV за 12 седмици		
	n/N	%	95% CI
Обща SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
HCV генотип 1a	166/173	96,0	93,0, 98,9
Участник с нулев отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Участник с частичен отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Участник с рецидив при предишно лечение с pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
HCV генотип 1b	119/123	96,7	93,6, 99,9
Участник с нулев отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Участник с частичен отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Участник с рецидив при предишно лечение с pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
Резултат при участници без SVR12			
ВН по време на лечението ^a	0/297	0	
Рецидив ^b	7/293	2,4	
Друго ^c	4/297	1,3	

CI = доверителен интервал, ВН = вирусологичен неуспех

- ВН по време на лечението се определя като потвърден HCV ≥ 25 IU/ml след HCV РНК < 25 IU/ml по време на лечение, потвърдено увеличение на HCV РНК от $1 \log_{10}$ IU/ml от най-ниските стойности или персистиране на HCV РНК ≥ 25 IU/ml при най-малко 6 седмици на лечение.
- Рецидивът се определя като потвърдена HCV РНК ≥ 25 IU/ml след лечението, преди или по време на прозорец от SVR12 сред участниците с HCV РНК под 25 IU/ml при последното наблюдение по време на най-малко 11 седмици на лечение.
- Друго включва участниците, които не са достигнали SVR12, но не са имали ВН по време на лечение или рецидив (напр. липсващи стойности на HCV РНК в прозореца SVR12).

Никой от участниците с инфекция с HCV генотип 1b не е получил вирусологичен неуспех по време на лечение, а 2 участника с инфекция с HCV генотип 1b са получили рецидив.

PEARL-II – участници с генотип 1b, вече лекувани с пегинтерферон + рибавирин

PEARL-II е рандомизирано, глобално многоцентрово, открито клинично изпитване, проведено при 179 възрастни с хронична инфекция с вируса на хепатит С генотип 1b без цироза, които не са достигнали SVR при предишно лечение с pegIFN/RBV. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на Viekirax и дазабувир с или без рибавирин в продължение на 12 седмици на лечение.

Лекуваните участници (N=179) са били на средна възраст 57 години (граница: 26 до 70); 35,2% са с нулев отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; 28,5% са с частичен отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV, а 36,3% са участници с рецидив при предходно лечение с pegIFN/RBV; 54,2% са мъже; 3,9% са чернокожи; 21,8% са имали индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m^2 ;

12,8% са имали анамнеза за депресия или биполярно разстройство; 90,5% са имали IL28B non-CC генотип; 87,7% са имали изходни нива на HCV РНК поне 800 000 IU/ml; 17,9% са имали портална фиброза (F2) и 14,0% са имали мостова фиброза (F3).

Таблица 11 показва SVR12 при участници с генотип 1 и лекувани с пегинтерферон + рибавирин, инфектирани с 1b, които са получавали Viekirax и дазабувир с или без рибавирин в продължение на 12 седмици в PEARL II. В това клинично проучване Viekirax и дазабувир без рибавирин са имали сходни нива на SVR12 (100%) в сравнение с Viekirax и дазабувир с рибавирин (97,7%).

Таблица 11. SVR12 при участници, лекувани с пегинтерферон + рибавирин, инфектирани с генотип 1b, в PEARL II

Резултат от лечението	Viekirax и дазабувир за 12 седмици					
	С RBV			Без RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Обща SVR12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Участник с нулев отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Участник с частичен отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Лице с рецидив при предишно лечение с pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Резултат при участници без SVR12						
ВН по време на лечението ^a	0/88	0		0/91	0	
Рецидив ^b	0/88	0		0/91	0	
Друго ^c	23/88	23,3		0/91	0	

CI = доверителен интервал, ВН = вирусологичен неуспех

- ВН по време на лечението се определя като потвърден HCV ≥ 25 IU/ml след HCV РНК < 25 IU/ml по време на лечение, потвърдено увеличение на HCV РНК от $1 \log_{10}$ IU/ml от най-ниските стойности или персистиране на HCV РНК ≥ 25 IU/ml при най-малко 6 седмици на лечение.
- Рецидивът се определя като потвърдена HCV РНК ≥ 25 IU/ml след лечението, преди или по време на прозорец от SVR12 сред участниците с HCV РНК под 25 IU/ml при последното наблюдение по време на най-малко 11 седмици на лечение.
- Друго включва участниците, които не са достигнали SVR12, но не са имали ВН по време на лечение или рецидив (напр. липсващи стойности на HCV РНК в прозореца SVR12).

Клинично изпитване при участници с компенсирана цироза

TURQUOISE-II – участници с генотип 1, с компенсирана цироза, нелекувани досега или вече лекувани с пегинтерферон + рибавирин

TURQUOISE-II е рандомизирано, глобално многоцентрово, открито клинично изпитване, проведено изключително при 380 участници с компенсирана цироза (Child-Pugh A), инфектирани с генотип 1, които не са лекувани досега или не са достигнали SVR при предишно лечение с pegIFN/RBV. Viekirax и дазабувир в комбинация с рибавирин са прилагани в продължение на 12 или 24 седмици на лечение.

Лекуваните участници (N=380) са на средна възраст 58 години (граница: 21 до 71); 42,1% са нелекувани досега, 36,1% са с нулев отговор към предходно лечение с pegIFN/RBV; 8,2% са с частичен отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV, 13,7% са участници с рецидив при предходно лечение с pegIFN/RBV; 70,3% са мъже; 3,2% са чернокожи; 28,4% са имали индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m²; 14,7% са имали брой на тромбоцитите под 90 x 10⁹/l; 49,7% са имали албумин под 40 g/l; 86,1% са имали изходни нива на HCV РНК най-малко 800 000 IU/ml; 81,8% са имали IL28B поп-СС генотип; 24,7% са имали анамнеза за депресия или биполярно разстройство; 68,7% са имали инфекция с HCV генотип 1a, 31,3% са имали инфекция с HCV генотип 1b.

В таблица 12 е показана честотата на SVR12 при участници с компенсирана цироза, инфектирани с генотип 1, които не са лекувани досега или са лекувани преди това с pegIFN/RBV.

Таблица 12. SVR12 при участници с компенсирана цироза, инфектирани с генотип 1, които не са лекувани досега или са лекувани преди това с pegIFN/RBV

Резултат от лечението	ViekiraX и дазабувир с RBV					
	12 седмици			24 седмици		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Обща SVR12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
HCV генотип 1a	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Нелекувани досега	59/64	92,2		53/56	94,6	
Участници с нулев отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Участници с частичен отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Участници с рецидив при предишно лечение с pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV генотип 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Нелекувани досега	22/22	100		18/18	100	
Участници с нулев отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Участници с частичен отговор при предишно лечение с pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Участници с рецидив при предишно лечение с pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Резултат при участници без SVR12						
ВН по време на лечение ^b	1/208	0,5		3/172	1,7	
Рецидив ^c	12/203	5,9		1/164	0,6	
Друго ^d	4/208	1,9		2/172	1,21	

CI = доверителен интервал, ВН = вирусологичен неуспех

- a. 97,5% доверителни интервали са прилагани при първичните крайни точки за ефикасност (обща честота на SVR12); 95% доверителни интервали са прилагани при допълнителните крайни точки за ефикасност (честота на SVR12 при участници, инфектирани с HCV генотип 1a и 1b).
- b. ВН по време на лечението се определя като потвърден HCV ≥ 25 IU/ml след HCV РНК < 25 IU/ml по време на лечение, потвърдено увеличение на HCV РНК от $1 \log_{10}$ IU/ml от най-ниските стойности или персистиране на HCV РНК ≥ 25 IU/ml при най-малко 6 седмици на лечение.
- c. Рецидивът се определя като потвърдена HCV РНК ≥ 25 IU/ml след лечението, преди или по време на прозорец от SVR12 сред участниците с HCV РНК под 25 IU/ml при последното наблюдение по време на най-малко 11 или 22 седмици на лечение при участниците, определени за лечение в продължение на 12 или 24 седмици съответно.
- d. Друго включва участниците, които не са достигнали SVR12, но не са имали ВН по време на лечение или рецидив (напр. липсващи стойности на HCV РНК в прозореца SVR12).

Рецидивите при GT1a участници с цироза по базови лабораторни стойности са показани в таблица 13.

Таблица 13. TURQUOISE-II: Рецидиви според изходните лабораторни стойности след 12 и 24 седмично лечение на участници с генотип 1a инфекция и компенсирана цироза

	<u>Viekirax и дазабувир</u> <u>с RBV</u> <u>12-седмици</u>	<u>Viekirax и дазабувир</u> <u>с RBV</u> <u>24-седмици</u>
Брой отговорили пациенти в края на лечението	<u>135</u>	<u>113</u>
AFP* < 20 ng/ml, тромбоцити $\geq 90 \times 10^9/l$, И албумин ≥ 35 g/l преди лечението		
Да (за всички три параметъра, изброени по-горе)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Не (за всеки параметър, изброен по-горе)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= серумен алфа фетопротеин		

При участници с всички три благоприятни базови лабораторни стойности (AFP < 20 ng/ml, тромбоцити $\geq 90 \times 10^9/l$, и албумин ≥ 35 g/l), рецидивите са сходни при участниците, лекувани 12 или 24 седмици.

Обобщени анализи на клиничните изпитвания

Продължителност на отговора

Общо 660 участници в клинични изпитвания фаза 2 и 3 са имали резултати от HCV РНК в двете времеви точки SVR12 и SVR24. При тези участници предвижданата положителната стойност на SVR12 за SVR24 е 99,8%.

Обобщен анализ на ефикасността

В клиничните изпитвания фаза 3, 1083 участници (включително 189 с компенсирана цироза) с инфекция с HCV генотип 1 са получили препоръчителната схема на лечение според техния подтип на HCV генотип 1, статуса на цирозата и съответните характеристики в началото на лечението. В таблица 14 е показана честотата на SVR при тези участници.

При участниците, които са получавали препоръчителната схема на лечение, 97% са постигнали общ SVR (сред които 189 участници с компенсирана цирроза, достигнали 96% SVR), докато 0,5% с предшествашо лечение са показали вирусологичен пробив, а 1,3% са получили рецидив след лечението.

Таблица 14. Честота на SVR12 за препоръчаните схеми на лечение по популация пациенти

	HCV Генотип 1b		HCV Генотип 1a	
	Без цирроза	С компенсирана цирроза	Без цирроза	С компенсирана цирроза
	Viekirax и дазабувир	Viekirax и дазабувир с RBV	Viekirax и дазабувир с RBV	Viekirax и дазабувир с RBV
	12 седмици	12 седмици	12 седмици	24 седмици
Нелекувани досега	100% (210/210)	100% (22/22)	96% (403/420)	95% (53/56)
с вече лекувани с pegIFN + RBV	100% (91/91)	98% (45/46)	96% (166/173)	95% (62/65)*
Предишен рецидив	100% (33/33)	100% (14/14)	94% (47/50)	100% (13/13)
Предишен частичен отговор	100% (26/26)	86% (6/7)	100% (36/36)	100% (10/10)
Липса на предишен отговор	100% (32/32)	100% (25/25)	95% (83/87)	93% (39/42)
ОБЩА	100% (301/301)	99% (67/68)	96% (568/593)	95% (115/121)

Viekirax без рибавирин и без дазабувир също са изследвани при инфектирани участници с генотип 1b, във фаза 2 изпитвания M13-393 (PEARL-I) and M12-536. PEARL I е проведено в САЩ и Европа, а M12-536 в Япония. Изследваните участници с опит в лечението са основно без отговор към pegIFN+RBV. Дозите омбитасвир, паритапревир и ритонавир са съответно 25 mg, 150 mg, 100 mg веднъж дневно в PEARL-I, докато дозата паритапревир е 100 mg или 150 mg в изпитването M12-536. Продължителността на лечението е 12 седмици за нелекуваните досега това участници, 12-24 седмици за участниците с опит с лечение и 24 седмици за участниците с цирроза. Общо 107 от 113 участници без цирроза и 147 от 155 участници с цирроза достигат SVR12 след 12-24 седмици лечение.

Viekirax с рибавирин и без дазабувир е оценено за 12 седмици при участници с генотип 1, нелекувани и лекувани без цирроза, във фаза 2 клинично изпитване M11-652 (AVIATOR). Дозите на паритапревир са били 100 mg и 200 mg, и омбитасвир 25 mg. Рибавирин е дозиран според теглото (1000 mg – 1200 mg на ден). Като цяло, 72 от 79 участници, нелекувани досега (45 от 52 GT1a и 27 от 27 GT1b) и 40 от 45 участници, вече лекувани (21 от 26 GT1a и 19 от 19 GT1b) достигат SVR12 след 12 седмично лечение.

Ефект на коригирането на дозата на рибавирин върху вероятността от SVR

В клиничните изпитвания фаза 3, 91,5% от участниците не са имали нужда от корекции на дозата на рибавирин по време на терапията. При 8,5% от участниците при които дозата на рибавирин е коригирана по време на терапията, честотата на SVR (98,5%) е сравнима с участниците, които са поддържали началната доза на рибавирин през цялото лечение.

Клинично изпитване при участници с HCV генотип 1 инфекция/HIV-1 коинфекция

В отворено клинично изпитване (TURQUOISE-I) е оценена безопасността и ефикасността на 12 или 24 седмици от лечението с ViekiraX и дазабувир и при 63 участници с генотип 1 хроничен хепатит С, ко-инфектирани с HIV-1. Вижте точка 4.2 за дозовите препоръки при HCV/HIV-1 ко-инфектирани пациенти. Участниците са на стабилна схема за антиретровирусна терапия на HIV-1 (ART), която включва терапия с подсилен ритонавир, атазанавир или ралтегравир, едновременно с гръбнак от тенофовир плюс емтрицитабин или ламивудин.

Лекуваните участници (N = 63) са на средна възраст 51 години (интервал 31 до 69); 24% от участниците са чернокожи; 81% от участниците имат генотип IL28B non-CC; 19% от участниците са с компенсирана цироза; 67% от участниците не са лекувани досега за HCV; 33% от участниците имат неуспех при лечение с IFN/RBV; 89% от участниците са с инфекция с генотип 1a HCV.

Таблица 15 показва SVR12 на участници с HCV генотип 1 инфекция и съвместна HIV-1 инфекция в TURQUOISE-I.

Таблица 15. SVR12 при участници, коинфектирани HIV-1, в TURQUOISE-I

Крайна точка	Рамо А	Рамо В
	12 седмица N = 31	24 седмица N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98.2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Изход за участници, които на са постигнали SVR12		
Вирусологичен неуспех по време на лечението ^a	0	1
Рецидив след лечението ^b	1	2 ^c
Други ^d	1	0

- ВН по време на лечението се дефинира като потвърден HCV ≥ 25 IU/ml след HCV RNA < 25 IU/ml по време на лечението, потвърдено $1 \log_{10}$ IU/ml повишение в HCV RNA от надир, или HCV RNA персистиране ≥ 25 IU/ml в интервал от най-малко 6 седмици от лечението.
- Рецидив се дефинира като потвърден HCV RNA ≥ 25 IU/ml след лечението, преди или по време на SVR12 прозорец между участници с HCV RNA < 25 IU/ml наблюдавани най-малко през 11 седмици на лечението.
- Този вирусологичен неуспех изглежда е резултат от повторна инфекция, основано на анализи при изходната точка и примери за вирусологичен неуспех.
- Други включва участници недостигнали SVR12, но не претърпели ВН по време на лечението или рецидив (напр. липсващи стойности на HCV RNA в прозореца на SVR12).

В TURQUOISE-I, нивата на SVR12 при участници, коинфектирани с HCV/HIV-1, съответства на нивата на SVR12 в клиничните изпитванията фаза 3 при участници инфектирани само с HCV. 7 от 7 участници с генотип 1b инфекция и 51 от 56 участници с генотип 1a инфекция са постигнали SVR12. 5 от 6 участници с компенсирана цироза във всяко рамо са достигнали SVR12.

Клинични изпитвания при реципиенти на чернодробна трансплантация с HCV инфекция генотип 1

В проучването CORAL-I е оценена безопасността и ефикасността на ViekiraX и дазабувир с рибавирин за 24 седмици при 34 реципиенти на чернодробна трансплантация с HCV генотип 1 инфекция, които са били трансплантирани поне 12 месеца, преди включването им в проучването. Дозата рибавирин е била според преценката на изследователя, като повечето пациенти са получавали 600 до 800 mg дневно като начална доза, и като повечето пациенти са получавали също 600 до 800 mg на ден в края на лечението.

Включени са 34 участници (29 с HCV генотип 1a инфекция и 5 с HCV генотип 1b инфекция), нелекувани след трансплантацията за HCV инфекция и които са имали скор за METAVIR фиброза F2 или по-малко. 33 от 34 участници (97,1%) са достигнали SVR12 (96,6% от участниците с генотип 1a инфекция и 100% от участниците с генотип 1b инфекция). Един участник с HCV генотип 1a инфекция е получил рецидив след лечението.

Клинично изпитване при пациенти, получавали опиоид-заместителна терапия

В открито многоцентрово, проучване фаза 2 с едно рамо, 38 участници (нелекувани или лекувани с regIFN/RBV, без цироза) с генотип 1 инфекция, които са били на стабилни дози метадон (N=19) или бупренорфин с или без налоксон (N=19), са получили в продължение на 12 седмици ViekiraX и дазабувир с рибавирин. Лекуваните участници са били на средна възраст 51 години (интервал: 26 до 64); 65,8% са били мъже и 5,3% - чернокожи. Мнозинството (86,8%) са имали изходни нива на HCV RNA 800,000 IU/ml и повечето (84,2%) са били с генотип 1a инфекция; 68,4% са били с IL28B non-CC генотип; 15,8% са били с портална фиброза (F2) и 5,3% са били с мостова фиброза (F3); и 94,7% не са получавали преди това лечение за HCV.

Общо, 37 (97,4%) от 38 участници са достигнали SVR12. Никой участник не е претърпял вирусологичен неуспех или рецидив.

Клинично изпитване при участници с хроничен хепатит C с генотип 4

PEARL- I – нелекувани досега участници с генотип 4 или вече лекувани с пегинтерферон + рибавирин

PEARL-I е рандомизирано, глобално многоцентрово, отворено клинично изпитване, проведено при 135 възрастни без цироза с хронична инфекция с вируса на хепатит C с генотип 4, които не са лекувани досега или са лекувани с пегинтерферон + рибавирин. Нелекуваните участници са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване на омбитасвир, паритапревир и ритонавир, с или без рибавирин, в продължение на 12 седмици на лечение. Лекуваните с пегинтерферон + рибавирин са получавали омбитасвир, паритапревир и ритонавир в комбинация с рибавирин, в продължение на 12 седмици.

Лекуваните участници (N=135) са имали медиана на възрастта от 51 години (обхват: 19 до 70); 63,7% са нелекувани, 17,0% са без отговор към regIFN/RBV, 6.7% са с частичен отговор към regIFN/RBV, 12.6% са с рецидив към regIFN/RBV; 65.2% мъже; 8,9% са чернокожи, 14,1% са

имали индекс на телесна маса най-малко 30 kg/m²; 69,6% са имали изходни нива на HCV РНК най-малко 800 000 IU/ml; 78,5% са имали IL28B non-CC генотип; 6,7% са имали мостова фиброза (F3).

В таблица 16 е показана честотата на SVR отговор при участници с генотип 4, нелекувани или лекувани преди с pegIFN/RBV, които са получавали омбитасвир, паритапревир и ритонавир с или без рибавирин в продължение на 12 седмици в PEARL I.

Таблица 16. Честота на отговор при участници с генотип 4, нелекувани досега или лекувани преди с pegIFN/RBV, в PEARL I.

Резултат от лечението	Омбитасвир + паритапревир + ритонавир* за 12 седмици					
	Нелекувани		Нелекувани		Лекувани с pegIFN + RBV	
	С RBV		Без RBV		С RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Обща SVR12	42/42	100%	40/44	90.9	49/49	100%
%						
Резултат при участници без SVR12						
ВН по време на лечението ^a	0/42	0	1/44	2.3%	0/49	0
Рецидив ^b	0/42	0	2/44	4.5%	0/49	0
Друго ^c	0/42	0	1/44	2.3%	0/49	0

ВН = вирусологичен неуспех

a. ВН по време на лечението се определя като потвърден HCV \geq 25 IU/ml след HCV РНК < 25 IU/ml по време на лечение, потвърдено увеличение на HCV РНК от 1 log₁₀ IU/ml от най-ниските стойности или персистиране на HCV РНК \geq 25 IU/ml при най-малко 6 седмици на лечение.

b. Рецидивът се определя като потвърдена HCV РНК \geq 25 IU/ml след лечението, преди или по време на прозорец от SVR12 сред участниците с HCV РНК под 25 IU/ml при последното наблюдение по време на най-малко 11 седмици на лечение.

c. Друго включва участниците, които не са достигнали SVR12, но не са имали ВН по време на лечение или рецидив (напр. липсващи стойности на HCV РНК в прозореца SVR12).

* Омбитасвир таблетки, паритапревир таблетки и ритонавир капсули, приложени отделно.

Педиатрична популация:

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Viekirax в една или повече подгрупи на педиатричните популации за лечение на хроничен хепатит С (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на комбинацията на Viekirax с дазабувир са установени при здрави възрастни участници и при участници с хроничен хепатит С. Таблица 17 показва средната C_{max} и AUC на Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg веднъж дневно с дазабувир 250 mg два пъти дневно след многократни дози с храна при здрави доброволци.

Таблица 17. Средна геометрична C_{max} AUC при многократни дози на Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg веднъж дневно с дазабувир 250 mg два пъти дневно с храна при здрави доброволци

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

Абсорбция

Омбитасвир, паритапревир и ритонавир се абсорбират след перорално приложение със средно T_{max} от приблизително 4 до 5 часа. Докато експозицията на омбитасвир се повишава пропорционално на дозата, експозицията на паритапревир и ритонавир се повишава повече от пропорционално на дозата. Кумулирането е минимално за омбитасвир и приблизително 1,5 до 2 пъти за ритонавир и паритапревир. Фармакокинетично равновесно състояние за комбинацията се достига след приблизително 12 дни на приложение.

Абсолютната бионаличност на омбитасвир и паритапревир е приблизително 50%, когато са приложени с храна като Viekirax.

Ефекти на паритапревир/ритонавир върху омбитасвир и дазабувир

В присъствието на паритапревир/ритонавир, експозициите на дазабувир намаляват с приблизително 50% до 60%, докато експозициите на омбитасвир се повишават с 31-47%.

Ефект на омбитасвир върху паритапревир/ритонавир и дазабувир

В присъствието на омбитасвир, експозициите на паритапревир се повлияват минимално (5% до 27% промяна), докато експозициите на дазабувир се увеличават с приблизително 30%.

Ефект на дазабувир върху паритапревир/ритонавир и омбитасвир

В присъствието на дазабувир, експозициите на паритапревир се повишават с 50% до 65%, докато при експозицията на омбитасвир няма промяна.

Ефекти на храната

Омбитасвир, паритапревир и ритонавир трябва да се прилагат с храна. Всички клинични изпитвания с омбитасвир, паритапревир и ритонавир са провеждани при приложение с храна.

Храната повишава експозицията (AUC) на омбитасвир, паритапревир и ритонавир, съответно с до 82%, 211% и 49% в сравнение със състоянието на гладно. Увеличението на експозицията е подобно, независимо от вида на храната (напр. с високо в сравнение с умерено количество мазнини) или съдържанието на калории (приблизително 600 kcal спрямо приблизително 1 000 kcal). За да се увеличи максимално абсорбцията, Viekirax трябва да се приема с храна, независимо от съдържанието на мазнини или калории.

Разпределение

Омбитасвир, паритапревир и ритонавир са свързани с плазмените протеини в голяма степен. Свързването с плазмените протеини не се променя значимо при участници с бъбречно или чернодробно увреждане. Съотношението на кръвната към плазмената концентрация при човека варира от 0,6 до 0,8, което показва, че омбитасвир и паритапревир се разпределят преференциално в плазмения компартимент на цяла кръв. Омбитасвир се свързва с човешките плазмени протеини приблизително в 99,9%. Паритапревир се свързва с човешките плазмени протеини приблизително в 97-98,6%. Ритонавир се свързва с човешките плазмени протеини повече от 99% .

Данните *in vitro* показват, че паритапревир е субстрат на човешките транспортери на чернодробното поемане, OATP1В1 и OATP1В3.

Биотрансформация

Омбитасвир

Омбитасвир се метаболизира посредством amidна хидролиза, последвана от оксидативен метаболизъм. След еднократна доза от 25 mg ¹⁴C-омбитасвир, приложен самостоятелно, непромененото изходно лекарство представлява 8,9% от общата радиоактивност в човешката плазма; в човешката плазма са идентифицирани общо 13 метаболита. Не се очаква тези метаболити да имат антивирусна активност или фармакологична активност извън техните мишени.

Паритапревир

Паритапревир се метаболизира предимно чрез CYP3A4 и в по-малка степен чрез CYP3A5. След приложение на еднократна перорална доза от 200 mg/100 mg ¹⁴C паритапревир/ритонавир на хора, изходното лекарство е основният циркулиращ компонент, на който се пада приблизително 90% от плазмената радиоактивност. Най-малко 5 второстепенни метаболити на паритапревир са идентифицирани в кръвообращението, на които се пада приблизително 10% от плазмената радиоактивност. Не се очаква тези метаболити да имат антивирусна активност.

Ритонавир

Ритонавир се метаболизира предимно посредством CYP3A и в по-малка степен чрез CYP2D6. Почти цялата плазмена радиоактивност след еднократна доза от 600 mg ¹⁴C-ритонавир перорален разтвор при хора се пада на непроменения ритонавир.

Елиминиране

Омбитасвир

След приложение на доза омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без дазабувир средният плазмен полу-живот на омбитасвир е приблизително 21 до 25 часа. След приложение на еднократна доза ¹⁴C-омбитасвир, приблизително 90% от радиоактивността е установена във фекалиите и урината. Непромененото изходно лекарство съставлява 88% от общата радиоактивност, установена във фекалиите, което показва, че билиарната екскреция е главният елиминационен път за омбитасвир.

Паритапревир

След приложение на омбитасвир/паритапревир/ритонавир с или без дазабувир, средният плазмен полуживот на паритапревир е приблизително 5,5 часа. След доза от 200 mg ¹⁴C-паритапревир със 100 mg ритонавир приблизително 88% от радиоактивността се открива във фекалиите с ограничена радиоактивност (8,8%) в урината. Елиминирането на паритапревир се дължи на метаболизъм и билиарна екскреция на лекарството.

Ритонавир

След приложение на омбитасвир/паритапревир/ритонавир, средният плазмен полуживот на ритонавир е приблизително 4 часа. След доза от 600 mg ¹⁴C-ритонавир перорален разтвор, 86,4% от радиоактивността се открива във фекалиите и 11,3% от дозата се екскретира в урината.

Данни за in vitro взаимодействия

Омбитасвир и паритапревир не инхибират органичните йонни транспортери (OAT1) *in vivo* и не се очаква да инхибират органичните катионни транспортери (OCT1 и OCT2), органичните анионни транспортери (OAT3) или множествените и токсин-екструзионни протеини (MATE1 и MATE2K) при клинично значими концентрации. Ритонавир не инхибира OAT1 и не се очаква да инхибира OCT2, OAT3, MATE1 and MATE2K в клинично значими концентрации.

Специални популации

Старческа възраст

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания фаза 3, увеличението или намалението от 10 години на възраст от 54 години (средна възраст проучвания фаза 3) би довело до промяна < 10% в експозицията на дазабувир. Няма фармакокинетична информация при пациенти > 75 години.

Пол или телесно тегло

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания фаза 3, жените биха имали около 55% по-висока, 100% по-висока и 15% по-висока експозиция на омбитасвир, паритапревир и ритонавир в сравнение с мъжете. Въпреки това не се препоръчва коригиране на дозата в зависимост от пола. Промяната от 10 kg в телесното тегло от 76 kg (медиана на теглото в проучвания фаза 3), би довела до промяна < 10% в експозицията на омбитасвира, и не би имало промяна в експозицията на паритапревира. Телесното тегло не е значителен предсказател за експозицията на ритонавира.

Раса или етническа принадлежност

На базата на популационния фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания фаза 3, участниците от азиатски произход имат от 18% до 21% по-висока експозиция на омбитасвир и 37% до 39% по-висока експозиция на паритапревир от участниците от неазиатски произход. Експозициите на ритонавир са сравними между участниците с азиатски и неазиатски произход.

Бъбречно увреждане

Промените в експозицията на омбитасвир, паритапревир, и ритонавир при участници с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане, не се считат за клинично значими. Не се препоръчва коригиране на дозата на Viekirax с или без дазабувир, при инфектирани с HCV пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Viekirax не е изследван при инфектирани с HCV пациенти на диализа.

Фармакокинетиката в комбинацията на омбитасвир 25 mg, паритапревир 150 mg и ритонавир 100 mg с или без дазабувир 400 mg е изследвана при участници с лека (CrCl: 60 до 89 ml/min), умерена (CrCl: 30 до 59 ml/min) и тежка степен (CrCl: 15 до 29 ml/min) на бъбречно увреждане.

След приложение на Viekirax и дазабувир

Експозицията на участниците с омбитасвир е сравнима с лека, умерена и тежка степен на бъбречна недостатъчност, в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. Стойностите на C_{max} за паритапревир са сравними, но AUC стойностите са съответно 19%, 33% и 45% по-високи при лека, умерена и тежка степен на бъбречна недостатъчност в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Плазмената концентрация на ритонавир се увеличава при намалена бъбречна функция: средните C_{max} и AUC стойности са съответно 26% до 42% по-високи, 48% до 80% по-високи и 66% до 114% по-високи при лека, умерена и тежка степен на бъбречна недостатъчност.

След приложение на Viekirax

След приложение на Viekirax, промените в експозицията на омбитасвир, паритапревир и ритонавир при участници с лека, умерена и тежка степен на бъбречно увреждане са подобни на наблюдаваните след приложение на Viekirax с дазабувир и не се считат клинично значими.

Чернодробно увреждане

Промените в експозицията на омбитасвир, паритапревир и ритонавир при участници с лека (Child-Pugh A) и умерена степен (Child-Pugh B) на чернодробно увреждане не се считат за клинично значими. Не се препоръчва коригиране на дозата на Viekirax или дазабувир при инфектирани с HCV пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

След приложение на Viekirax и дазабувир

Фармакокинетиката в комбинацията на омбитасвир 25 mg, паритапревир 200 mg и ритонавир 100 mg с дазабувир 400 mg е изследвана при участници с лека (Child-Pugh A), умерена (Child-Pugh B) и тежка степен (Child-Pugh C) на чернодробно увреждане.

При участниците с лека степен на чернодробно увреждане, средните стойности на C_{max} и AUC на паритапревир, ритонавир и омбитасвир са намалени с 29% до 48%, 34% до 38% и до 8% съответно, в сравнение с участници с нормална чернодробна функция.

При участниците с умерена степен на чернодробно увреждане, средните стойности на C_{max} и AUC на омбитасвир и ритонавир са намалени съответно с 29% до 30% и 30 до 33%, а средните стойности на C_{max} и AUC на паритапревир са повишени с 26% до 62%, в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция. Безопасността и ефикасността на Viekirax не са установени при инфектирани с HCV пациенти с умерена степен (Child-Pugh B) на чернодробно увреждане; въз

основа на фармакокинетичните изследвания обаче не се очаква необходимост от коригиране на дозата (вж. точка 4.2).

При участниците с тежка степен на чернодробно увреждане, средните стойности на C_{max} и AUC на паритапревир са повишени с 3,2 до 9,5 пъти; средните стойности на C_{max} на ритонавир са с 35% по-ниски, а стойностите на AUC са с 13% по-високи; средните стойности на C_{max} и AUC на омбитасвир са намалени съответно с 68% и 54%, в сравнение с участниците с нормална чернодробно функция. Поради това, Viekirax не трябва да се използва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

След приложение на Viekirax

Фармакокинетиката в комбинацията на омбитасвир 25 mg, паритапревир 200 mg и ритонавир 100 mg не е изследвана при участници с лека (Child-Pugh A), умерена (Child-Pugh B) и тежка степен (Child-Pugh C) на чернодробно увреждане. Резултатите от фармакокинетичната оценка на комбинацията от омбитасвир 25 mg, паритапревир 200 mg и ритонавир 100 mg с дазабувир 400 mg може да се екстраполират при комбинацията от омбитасвир 25 mg, паритапревир 200 mg и ритонавир 100 mg.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на Viekirax при педиатрични пациенти не е установена (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Омбитасвир

Омбитасвир и основните му неактивни метаболити (M29, M36) при човека не са генотоксични в батерия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност и хромозомна аберация, в лимфоцити от човешка периферна кръв, и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Омбитасвир не е канцерогенен в 6-месечно проучване при трансгенни мишки, до най-високата изпитвана доза (150 mg/kg/ден), която води до експозиции (AUC) на омбитасвир, приблизително 26 пъти по-висока от тази при хората, при препоръчителната клинична доза от 25 mg.

Провежда се проучване за карциногенност на омбитасвир при плъхове.

Омбитасвир е довел до малформации при зайци при максимална възможна експозиция 4 пъти по-висока от AUC експозицията при препоръчаната клинична доза. Малформации с ниска честота са наблюдавани главно в очите (микрофталмия) и зъбите (липсващи резци). При мишки са налични увеличена честота на отворен клепач в плода да мишки, на които е даван омбитасвир; въпреки това връзката с третирането с омбитасвир е несигурна. Основните неактивни метаболити на омбитасвир при човека не са тератогенни при мишки, при експозиция приблизително 26 пъти по-висока от тази при хората, при препоръчителната клинична доза. Омбитасвир не влияе на фертилитета при оценяване при мишки.

Непромененият омбитасвир е преобладаващият компонент, наблюдаван в млякото на плъхове в период на лактация, без ефект върху кърмените малки. Материал, получен от омбитасвир, се пренася в минимални количества през плацентата на бременни плъхове.

Паритапревир/ритонавир

Паритапревир е положителен при *in vitro* тест за хромозомни аберации при човека. Паритапревир е отрицателен в тест за бактериални мутации и в два *in vivo* генетични токсикологични теста (костно-мозъчен микроядрен тест на плъхове и чернодробен Comet тест при плъхове).

Паритапревир/ритонавир не е канцерогенен при 6-месечно изследване при трансгенни мишки до най-високата тествана доза (300 mg/30 mg/kg/ден), която води до AUC експозиция на паритапревир приблизително 38 пъти по-висока от тази при хората, при препоръчителната доза от 150 mg. Аналогично, паритапревир/ритонавир не е канцерогенен при 2-годишно изследване при плъхове до най-високата тествана доза (300 mg/30 mg/kg/ден), която води до AUC експозиция на паритапревир приблизително 8 пъти по-висока от тази при хората, при доза от 150 mg.

Паритапревир/ритонавир води до малформации (отворени клепачи) с ниска честота при мишки, при експозиция 32/8 пъти по-висока, отколкото експозицията на хора при препоръчаната клинична доза. Паритапревир/ритонавир няма влияние върху ембриофетална жизнеспособност или върху фертилитета, когато е бил изследван при плъхове, при експозиция 2 до 8 пъти по-висока от експозицията при хората, при препоръчителната клинична доза.

Паритапревир и неговият хидролизен продукт M13 са преобладаващите компоненти, наблюдавани в млякото на кърмещи плъхове, без ефект върху кърмените малки. Материал, получен от паритапревир, се пренася в минимални количества през плацентата на бременни плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Коповидон

Витамин Е полиетиленгликол сукцинат

Пропиленгликол монолаурат

Сорбитан монолаурат

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол (E1203)

Полиетиленгликол 3350

Талк (E553б)

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PE/PCTFE блистерни опаковки от алуминиево фолио.

56 таблетки (групова картонена опаковка, съдържаща 4 вътрешни кутии, всяка с по 14 таблетки).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено Кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/982/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ (И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена кутия на групово опаковка, съдържаща 56 (4 опаковки по 14) филмирани таблетки – включваща blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg филмирани таблетки
омбитасвир/паритапревир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 12,5 mg омбитасвир, 75 mg паритапревир и 50 mg ритонавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групово опаковка: 56 (4 опаковки по 14) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Приемайте две таблетки сутрин.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено Кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/982/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

виекиракс

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Вътрешна картонена кутия на групово опаковка от 14 филмирани таблетки, без blue box

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg филмирани таблетки
омбитасвир/паритапревир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 12,5 mg омбитасвир, 75 mg паритапревири 50 mg ритонавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
Компонент на групово опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение
Приемайте две таблетки сутрин

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/982/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

виекиракс

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ ИЛИ ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРНО ФОЛИО**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg филмирани таблетки
омбитасвир/паритапревир/ритонавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AbbVie Ltd

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

В. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg филмирани таблетки омбитасвир/паритапревир/ритонавир (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Viekirax и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viekirax
3. Как да приемате Viekirax
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viekirax
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Viekirax и за какво се използва

Viekirax е антивирусно лекарство, използвано за лечение на хроничен (продължителен) хепатит С (инфекциозна болест, която засяга черния дроб, причинена от вируса на хепатит С). Той съдържа активните вещества омбитасвир, паритапревир и ритонавир.

Комбинираното действие на тези три активни вещества спират размножаването на вируса на хепатит С и заразяването на нови клетки. По този начин, вирусът се изчиства от кръвта след определен период от време. Омбитасвир и паритапревир блокират два протеина, които са важни за размножаването на вируса. Ритонавир действа като подсилва и удължава действието на паритапревир върху тялото.

Таблетките Viekirax се приемат с други антивирусни лекарства като дазабувир и рибавирин. Вашият лекар ще Ви обясни кои от тези лекарства да приемате с Viekirax.

Много е важно да прочетете и листовките на другите антивирусни лекарства, които приемате с Viekirax. Ако имате някакви въпроси относно лекарства, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Viekirax

Не приемайте Viekirax:

- Ако сте алергични към омбитасвир, паритапревир, ритонавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако имате сериозни проблеми с черния дроб, различни от хепатит С.
- Ако приемате някои от лекарствата, изброени в следващата таблица. Това се налага, защото може да възникнат сериозни или животозастрашаващи реакции, когато Viekirax се приема с тези лекарства. Тези лекарства може да повлияят на начина, по който Viekirax действа, и Viekirax може да повлияе на начина на действие на тези лекарства.

Лекарства, които не трябва да приемате с Viekirax	
Лекарство или активно вещество	Предназначение на лекарството
алфузозин	за увеличена простата
амиодарон	за коригиране на неравномерен сърдечен ритъм
астемизол, терфенадин	за симптоми на алергия. Тези лекарства може да се купят без рецепта
аторвастатин, ловастатин, симвастатин	за понижаване на холестерола
карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал	за епилепсия
цизаприд	за облекчаване на някои стомашни проблеми
кларитромицин, фузидинова киселина, рифампицин, телитромицин	за бактериални инфекции
колхицин при пациенти, които имат тежки проблеми с черния си дроб или бъбреците	за лечение на пристъпи на подагра
кониваптан	за нормализиране нивата на натрий в кръвта
ефавиренц, етравирин, лопинавир/ритонавир, саквинавир, типранавир, неврапин, индинавир, кобицистат	за HIV инфекция
ензалутамид	за рак на простатата
ерготамин, дихидроерготамин	за мигренозно главоболие
ергоновин, метилергометрин	прилагани при раждане
етиленестрадиол-съдържащи лекарства като тези, които се съдържат в повечето контрацептивни хапчета и вагинални пръстени, използвани за контрацепция	за контрацепция
итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол	за противогъбични инфекции
мидазолам, триазолам (когато се вземат през устата)	за тревожност или проблеми със съня
митотан	за симптоми на злокачествени тумори в надбъбречните жлези
пимозид	за шизофрения
кветиапин	за шизофрения, биполарно разстройство и голямо депресивно разстройство
квинидин	за абнормни сърдечни ритми или малария
салметерол	за астма
силденафил	когато се прилага за лечение на сърдечно-белодробно нарушение, наречено “белодробна артериална хипертония”
жълт кантарион	билково лекарство за тревожност и лека депресия. Това лекарство се продава без рецепта
тикагрелор	спиращо съсирването на кръвта

Не приемайте Viekirax, ако някое от горепосочените се отнася за Вас. Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viekirax.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viekirax, ако имате друго чернодробно заболяване, различно от хепатит С.

По време на лечението с Viekirax и дазабувир, съобщете на Вашия лекар, ако имате следните симптоми, тъй като те могат да бъдат признак за влошаване на чернодробни проблеми:

- чувствате се болни (гади Ви се), болни сте (повръщате) или нямате апетит;
- забелязвате пожълтяване на кожата или очите;
- урината Ви стане по-тъмна от нормалното.

Ако някое от горепосочените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viekirax.

Кръвни изследвания

Вашият лекар ще изследва кръвта Ви преди, по време на и след лечението с Viekirax. Това се налага, за да може Вашият лекар да:

- реши какви други лекарства трябва да приемате с Viekirax и за колко време;
- потвърди дали лечението действа и дали нямате вирус на хепатит С;
- провери за нежелани реакции на Viekirax или другите антивирусни лекарства, които Вашият лекар Ви е предписал за употреба с Viekirax (като например „дазабувир“ и „рибавирин“).

Деца и юноши

Не давайте Viekirax на деца и юноши под 18-годишна възраст. Употребата на Viekirax при деца и юноши още не е проучена.

Други лекарства и Viekirax

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали и преди да започнете да приемате всякакви други лекарства.

Има някои лекарства, които **не трябва да вземате** с Viekirax, вижте предишната таблица „Лекарства, които не трябва да приемате с Viekirax“.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате Viekirax, ако приемате някои от лекарствата в таблицата по-долу. Може да се наложи лекарят да промени дозата на тези лекарства. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемате Viekirax, ако приемате хормонални контрацептиви. Вижте раздела за контрацепция по-долу.

Лекарства, за които трябва да информирате Вашия лекар, преди да приемате Viekirax	
Лекарство или активно вещество	Предназначение на лекарството
алпразолам	за тревожност, панически пристъпи и проблеми със съня
циклоспорин, такролимус	за подтискане на имунната система
колхицин	за лечение на пристъпи на подагра
дигоксин, амлодипин, нифедипин, валсартан, дилтиазем, верапамил	за проблеми със сърцето или високо кръвно налягане
фуросемид	за образуване на твърде много течности в организма
левотироксин	за проблеми с щитовидната жлеза
рилпивириин, дарунавир, атазанавир	за HIV инфекция
омепразол, ланзопразол, езомепразол	за стомашни язви и други стомашни

	проблеми
иматиниб	за лечение на някои видове рак на кръвта
флувастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин	за понижаване на холестерола в кръвта
дабигатран, варфарин	за разреждане на кръвта
фексофенадин	за сенна хрема
с-мефенитоин	за епилепсия
сулфасалазин	за възпалителна болест на червата
репаглинид	за намаляване на кръвната захар
еритромицин	за бактериални инфекции
стероидни или кортикостероидни лекарства (като напр. флутиказон)	за много различни състояния, включително сериозни болести и алергии
тразодон	за тревожност и депресия

Ако някое от горепосочените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Viekirax.

Бременност

Жените не трябва да забременяват, докато те или техният партньор се лекуват с Viekirax и рибавирин. Това е така, защото рибавирин може да причини вродени дефекти или смърт на плода.

- Не започвайте лечение, ако сте бременна.
- Не забременявайте по време на лечението.
- Ако забременеете/Вашата партньорка забременее по време на лечението с Viekirax или през следващите 6 месеца, веднага се свържете с Вашия лекар.

Посъветвайте се с Вашия лекар или с фармацевт, ако приемате Viekirax с или без рибавирин, а Вие или Вашата партньорка планирате бременност.

Прочетете точка „Бременност“ в листовките на другите антивирусни лекарства, които приемате с Viekirax (като например „дазабувир“ и „рибавирин“). Важно е както мъжете, така и жените да прочетат информацията.

Контрацепция

- Ако приемате Viekirax с рибавирин, Вие или партньора Ви трябва да използвате ефективен метод на контрацепция по време на лечението и за период от 6 месеца след завършването му. Попитайте Вашия лекар за най-добрата контрацепция за Вас.
- Говорете с Вашия лекар, преди да приемате Viekirax, ако използвате контрацептивно лекарство, което съдържа етинилестрадиол. Вашият лекар може да поиска да го спрете и да го смените с различен вид контрацептивно лекарство, по време на лечението Ви с Viekirax.

Прочетете точка „Контрацепция“ в листовките на другите антивирусни лекарства, които приемате с Viekirax (като напр. „дазабувир“ и „рибавирин“). Важно е и мъжете, и жените да прочетат информацията.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечението с Viekirax. Не е известно дали активните вещества във Viekirax (омбитасвир, паритапревир и ритонавир) преминават в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Някои пациенти съобщават за чувство на преумора, когато приемат Viekirax с други лекарства срещу инфекция с хепатит С. Ако се чувствате уморени, не шофирайте и не работете с машини.

3. Как да приемате Viekirax

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Таблетките Viekirax обикновено се приемат заедно с други антивирусни лекарства като „дазабувир“ и „рибавирин“.

Колко да приемате

Препоръчителната доза е две таблетки, приети заедно сутрин.

Как да приемате

- Приемайте таблетките сутрин с храна. Видът на храната не е важен.
- Преглъщайте таблетките цели.
- Не дъвчете, не раздробявайте и не чупете таблетките, тъй като те може да имат горчив вкус.

Колко дълго да приемате Viekirax

Вие ще приемате Viekirax в продължение на 12 или 24 седмици. Вашият лекар ще Ви каже колко дълго ще продължи лечението Ви. Не спирайте приема на Viekirax, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Много е важно да завършите пълния курс на лечение. Това ще даде най-добрата възможност на лекарствата да изчистят инфекция с вируса на хепатит С.

Ако сте приели повече от необходимата доза Viekirax

Ако случайно сте приели повече от препоръчителната доза, трябва веднага да се свържете с Вашия лекар или да отидете в най-близката болница. Запазете опаковката на лекарството с Вас, за да можете лесно да обясните какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Viekirax

Важно е да не пропускате доза от това лекарство. Ако все пак пропуснете доза и има:

- **повече от 12 часа** до следващата доза – приемете пропуснатата доза възможно най-скоро с храна.
- **по-малко от 12 часа** до следващата доза – не приемайте пропуснатата доза; приемете следващата доза както обикновено с храна.

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции.

Нежелани реакции при прием на Viekirax с дазабувир:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Сърбеж.

Нежелани реакции при прием на Viekirax с дазабувир и рибавирин:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Чувство на силна умора (изтощение)
- Чувство за гадене (повръщане)
- Сърбеж
- Проблеми със съня (безсъние)
- Чувство на слабост или липса на енергия (астения).

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- Анемия (нисък брой на червените кръвни клетки).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Viekirax

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Viekirax

- Всяка таблетка съдържа 12,5 mg омбитасвир, 75 mg паритапревир и 50 mg ритонавир.
- Другите съставки са:

- Ядро на таблетката: коповидон, витамин Е полиетиленгликол сукцинат, пропиленгликол монолаурат, сорбитан монолаурат, колоиден безводен силициев диоксид (E551) , натриев стеарилфумарат.
- Филмово покритие на таблетката: поливинилов алкохол (E1203), полиетиленгликол 3350, талк (E5536), титанов диоксид (E171) и червен железен оксид (E172).

Как изглежда Viekirax и какво съдържа опаковката

Таблетките Viekirax са розови, продълговати филмирани таблетки, с размери 18,8 mm x 10 mm, обозначени с „AV1“. Таблетките Viekirax са опаковани в блистери от фолио, съдържащи 2 таблетки. Всяка картонена кутия съдържа 56 таблетки (групова опаковка с 4 вътрешни картонени кутии с по 14 таблетки всяка).

Притежател на разрешението за употреба

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4XE
Обединено Кралство

Производител

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse,
67061 Ludwigshafen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg /Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 53038305

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 337-5200

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/ Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 7518 4100

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.