

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat filmat conține ombitasvir 12,5 mg, paritaprevir 75 mg și ritonavir 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate, de culoare roz, alungite, biconvexe, cu dimensiunile de 18,8 mm x 10,0 mm, marcate cu „AV1” pe una dintre fețe.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Viekirax este indicat în asociere cu alte medicamente în tratamentul hepatitei cronice cu virus C (HCC) la adulți (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Pentru activitatea specifică în funcție de genotipul virusului hepatitei C (VHC), vezi pct. 4.4 și 5.1.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Viekirax trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a hepatitei cronice cu virus C.

#### Doze

Doza recomandată de Viekirax administrată oral este de două comprimate a câte 12,5 mg/75 mg/50 mg, o dată pe zi, cu alimente.

Viekirax trebuie utilizat concomitent cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu VHC (vezi Tabelul 1).

**Tabel 1. Medicamentul(e) administrat(e) în asociere și durata tratamentului recomandate pentru Viekirax în funcție de grupele de pacienți**

<b>Grupe de pacienți</b>	<b>Tratament*</b>	<b>Durata tratamentului</b>
<b>Genotip 1b, fără ciroză sau cu ciroză compensată</b>	Viekirax + dasabuvir	12 săptămâni  se poate lua în considerare o durată de 8 săptămâni la pacienții infectați cu genotipul 1b, cu fibroză minimă până la moderată**, netratați anterior (vezi pct. 5.1, studiul GARNET)
<b>Genotip 1a, fără ciroză</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirină*	12 săptămâni
<b>Genotip 1a, cu ciroză compensată</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirină*	24 săptămâni(vezi pct. 5.1)
<b>Genotip 4, fără ciroză sau cu ciroză compensată</b>	Viekirax + ribavirină	12 săptămâni
<p>*Notă: La pacienții cu un subtip necunoscut al genotipului 1 sau cu infecție mixtă cu genotip 1, se vor urma recomandările privind schema de tratament de la genotipul 1a.  ** Atunci când se evaluează gravitatea afecțiunii hepatice folosind metode non-invazive, o asociere a biomarkerilor din sânge sau asocierea măsurării rigidității hepatice cu valorile analizelor sanguine îmbunătățește acuratețea și acestea trebuie efectuate la toți pacienții cu fibroză moderată înainte de 8 săptămâni de tratament.</p>		

Pentru instrucțiuni specifice privind doza de dasabuvir și ribavirină, inclusiv modificarea dozei, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului respectiv.

#### *Doze omise*

În cazul în care este omisă o doză de Viekirax, doza prescrisă poate fi luată în decurs de 12 ore. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la momentul în care doza de Viekirax trebuia luată, doza omisă NU mai trebuie luată și pacientul trebuie să ia următoarea doză după programul obișnuit. Pacienții trebuie instruiți să nu ia o doză dublă.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Infecție concomitentă cu HIV-1*

Se vor urma recomandările privind schema de tratament din Tabelul 1. Pentru recomandările privind schema de tratament cu medicamente antivirale HIV, vezi pct. 4.4 și 4.5. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.8 și 5.1.

##### *Pacienți cu transplant hepatic*

Administrarea Viekirax în asociere cu dasabuvir concomitent cu ribavirină este recomandată timp de 24 săptămâni la pacienții cu transplant hepatic cu infecție VHC genotip 1. Viekirax în asociere cu ribavirina se recomandă în infecția cu genotip 4. La inițierea tratamentului poate fi adecvată utilizarea de doze mai mici de ribavirină. În studiul post-transplant hepatic, doza de ribavirină a fost individualizată și la majoritatea subiecților s-au administrat doze de 600 mg până la 800 mg pe zi (vezi pct. 5.1). Pentru recomandări privind schema de tratament cu inhibitori de calcineurină, vezi pct. 4.5.

### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau cu boală renală în stadiul terminal care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 5.2). Pentru pacienții care necesită tratament cu ribavirină, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru informații privind utilizarea la pacienții cu insuficiență renală.

### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A). Viekirax este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (Child-Pugh B sau C) (vezi pct. 4.3 și 5.2).

### *Copii și adolescenți*

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Viekirax la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Comprimatele filmate se administrează oral. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi (adică, pacienții nu trebuie să mestece, să spargă sau să dizolve comprimatul). Pentru a facilita la maxim absorbția, comprimatele de Viekirax trebuie luate cu alimente, indiferent de conținutul de grăsimi sau de valoarea calorică (vezi pct. 5.2).

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă (Child-Pugh B sau C) (vezi pct. 5.2).

Utilizarea medicamentelor care conțin etinilestradiol, cum sunt cele conținute în majoritatea contraceptivelor orale combinate sau inele vaginale contraceptive (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Medicamentele care depind în mare măsură de CYP3A pentru eliminare și pentru care concentrațiile plasmatice crescute se asociază cu evenimente grave, nu trebuie administrate concomitent cu Viekirax (vezi pct. 4.5). Exemple sunt enumerate în continuare.

Substraturi CYP3A4:

- clorhidrat de alfuzosin
- amiodaronă, disopiramidă, dronedaronă, chinidină, ranolazină
- astemizol, terfenadină
- cisapridă
- colchicină, la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică
- ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergometrină
- acid fusidic
- lomitapidă
- lovastatină, simvastatină, atorvastatină
- lurasidonă
- midazolam administrat pe cale orală, triazolam
- pimozidă

- quetiapină
- salmeterol
- sildenafil (atunci când se utilizează în tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare)
- ticagrelor

Administrarea concomitentă de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir, cu medicamente care sunt inductori enzimatici puternici sau moderați se așteaptă să scadă concentrațiile plasmatice de ombitasvir, paritaprevir și ritonavir și să le reducă efectul terapeutic și nu trebuie administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Exemple de inductori enzimatici puternici sau moderați, a căror utilizare concomitentă este contraindicată, sunt menționate în continuare.

Inductori enzimatici:

- carbamazepină, fenitoină, fenobarbital
- efavirenz, nevirapină, etravirină
- apalutamidă, enzalutamidă
- mitotan
- rifampicină
- sunătoare (*Hipericum perforatum*)

Administrarea concomitentă de Viekirax, asociat sau nu cu dasabuvir, cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 se așteaptă să crească concentrațiile plasmatice ale paritaprevir și nu trebuie să fie administrate concomitent cu Viekirax (vezi pct. 4.5). Exemple de inhibitori puternici ai CYP3A4 contraindicați, sunt menționate în continuare.

Inhibitori CYP3A4:

- cobicistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
- claritromicină, telitromicină
- conivaptan

#### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Generalități

Viekirax nu este recomandat pentru administrare în monoterapie și trebuie utilizat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitei C (vezi pct. 4.2 și 5.1).

##### Risc de decompensare și insuficiență hepatică la pacienții cu ciroză

După punerea pe piață, la pacienții tratați cu Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir, cu sau fără ribavirină s-au raportat decompensare și insuficiență hepatică, inclusiv transplant hepatic sau evoluție letală. Cei mai mulți dintre pacienții la care s-au înregistrat aceste evoluții grave, au avut semne de ciroză avansată sau decompensată înainte de inițierea tratamentului. Deși din cauza bolii hepatice avansate de fond este dificil de stabilit cauzalitatea, un risc potențial nu poate fi exclus.

Viekirax este contraindicat pacienților cu insuficiență hepatică moderată până la severă (Child-Pugh B sau C) (vezi pct. 4.2, 4.3, 4.8 și 5.2).

Pentru pacienții cu ciroză:

- Monitorizarea trebuie efectuată pentru semnele și simptomele clinice ale decompensării hepatice (cum sunt ascita, encefalopatia hepatică, sângerări la nivelul varicelor esofagiene).
- Efectuarea testelor de laborator hepatice, inclusiv valorile bilirubinemiei directe la inițierea tratamentului, în timpul primelor 4 săptămâni de la inițierea terapiei și după această dată, dacă este indicat din punct de vedere clinic.
- Tratamentului trebuie întrerupt la pacienții la care apar semne de decompensare hepatică.

#### Creșteri ale valorilor serice ale TGP

În timpul studiilor clinice cu asocierea Viekirax și dasabuvir, cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină, la aproximativ 1% dintre subiecți (35 din 3039) au apărut creșteri tranzitorii ale valorilor serice ale TGP cu până la de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale. Creșterile valorilor serice ale TGP au fost asimptomatice și au apărut, de regulă, în timpul primelor 4 săptămâni de tratament, fără creșteri concomitente ale bilirubinemiei și au scăzut în aproximativ două săptămâni de la inițierea tratamentului continuu cu asocierea Viekirax și dasabuvir, cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină.

Aceste creșteri ale valorilor serice ale TGP au fost semnificativ mai frecvente în subgrupul subiecților care au utilizat medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptivele orale combinate sau inelele vaginale contraceptive (6 din 25 subiecți); (vezi pct. 4.3). În contrast, incidența creșterii valorilor serice ale TGP la subiecții care au utilizat concomitent alte tipuri de medicamente care conțin estrogen, cum sunt cele utilizate în mod uzual în tratamentul de substituție hormonală (de exemplu, estradiol administrat pe cale orală și topic și estrogeni conjugați) a fost similară cu incidența creșterii observată la subiecții care nu au utilizat medicamente care conțin estrogen (aproximativ 1% din fiecare grup).

Înainte de inițierea terapiei Viekirax asociat sau nu cu dasabuvir, pacientele care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol (adică majoritatea contraceptivelor orale combinate sau inelele vaginale contraceptive) trebuie să treacă la o metodă de contracepție alternativă (de exemplu, tratament cu medicamente care conțin doar progestogen sau metode non-hormonale) (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Deși creșterile valorilor serice ale TGP asociate cu administrarea asocierii Viekirax și dasabuvir au fost asimptomatice, pacienții trebuie instruiți să urmărească semnele de avertizare precoce de inflamație a ficatului, cum sunt oboseală, slăbiciune, lipsă a apetitului alimentar, greață și vărsături, precum și semnele de avertizare tardive, cum sunt icter și scaune decolorate și să se adreseze fără întârziere unui medic, dacă apar astfel de simptome. Monitorizarea de rutină a valorilor serice ale enzimelor hepatice nu este necesară pentru pacienții care nu au ciroză (pentru pacienții care au ciroză, vezi informațiile de mai sus). Întreruperea precoce a terapiei poate duce la rezistența la medicamente, dar nu se cunosc implicații pentru un tratament ulterior.

#### Sarcina și utilizarea concomitentă cu ribavirină

Vezi de asemenea pct. 4.6.

Atunci când Viekirax este administrat concomitent cu ribavirină, pacientele și partenerii acestora trebuie să ia măsuri de precauție maximă pentru a se evita sarcina, vezi pct. 4.6 și pentru informații suplimentare vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină.

#### Utilizare concomitentă cu tacrolimus, sirolimus și everolimus

Administrarea concomitentă de Viekirax și dasabuvir cu tacrolimus, sirolimus sau everolimus forma farmaceutică cu administrare sistemică crește concentrațiile plasmatice de imunosupresor, din cauza

inhibării CYP3A de către ritonavir (vezi pct. 4.5). S-au observat evenimente adverse grave și/sau care pun viața în pericol atunci când Viekirax și dasabuvir s-au administrat concomitent cu tacrolimus forma farmaceutică cu administrare sistemică și se poate anticipa un risc similar în cazul administrării concomitente cu sirolimus și everolimus.

Se va evita utilizarea concomitentă de tacrolimus sau sirolimus cu Viekirax și dasabuvir, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. Se recomandă precauție atunci când tacrolimus sau sirolimus se utilizează concomitent cu Viekirax și dasabuvir, iar dozele recomandate și strategiile privind monitorizarea se pot găsi la pct. 4.5. Everolimus nu poate fi utilizat din cauza absenței unor concentrații ale dozei care să fie corespunzătoare pentru ajustarea dozelor.

Trebuie să se monitorizeze concentrația plasmatică totală pentru tacrolimus sau sirolimus la inițierea și pe parcursul administrării concomitente cu Viekirax și dasabuvir și doza și/sau frecvența de administrare trebuie să fie ajustate în funcție de necesități. Pacienții trebuie să fie monitorizați frecvent pentru orice modificări ale funcției renale sau a unor reacții adverse asociate cu tacrolimus sau sirolimus. Pentru instrucțiuni suplimentare privind doza și monitorizarea, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului tacrolimus sau sirolimus.

#### Activitate specifică genotipului

Pentru schemele de tratament recomandate la genotipuri VHC diferite, vezi pct. 4.2. Pentru activitatea virologică și clinică specifică genotipului, vezi pct. 5.1.

Eficacitatea Viekirax nu a fost stabilită la pacienții cu genotipurile 2, 3, 5 și 6 ale VHC; de aceea Viekirax nu trebuie utilizat pentru tratamentul pacienților infectați cu aceste genotipuri.

#### Administrarea în asociere cu alte medicamente antivirale cu acțiune directă asupra VHC

Siguranța și eficacitatea Viekirax au fost stabilite în utilizarea în asociere cu dasabuvir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină. Administrarea de Viekirax în asociere cu alte medicamente antivirale nu a fost studiată și, prin urmare, nu poate fi recomandată.

#### Repetarea tratamentului

Nu a fost demonstrată eficacitatea Viekirax la pacienții expuși anterior la Viekirax sau la medicamente din aceleași clase cu Viekirax (inhibitori NS3/4A sau inhibitori NS5A). Pentru informații despre rezistența încrucișată, vezi și pct. 5.1.

#### Utilizarea concomitentă cu corticosteroizi metabolizați de CYP3A (de exemplu fluticazonă)

Se recomandă precauție atunci când se utilizează Viekirax concomitent cu fluticazonă sau alți corticosteroizi care sunt metabolizați de CYP3A4. În cazul pacienților tratați cu scheme terapeutice care conțin ritonavir, utilizarea concomitentă a corticosteroizilor metabolizați de CYP3A, sub formă inhalatorie, poate să crească expunerile sistemice la corticosteroizi și s-au raportat cazuri de sindrom Cushing și supresie ulterioară a glandelor suprarenale. Utilizarea concomitentă a Viekirax cu corticosteroizi, în special utilizarea pe termen lung poate fi inițiată doar dacă potențialul beneficiu al tratamentului depășește riscul efectelor sistemice ale corticosteroizilor (vezi pct. 4.5).

#### Utilizarea cu colchicină

Interacțiunea dintre Viekirax cu sau fără administrare concomitentă de dasabuvir și colchicină nu a fost evaluată. Dacă este necesar tratamentul cu Viekirax, cu sau fără administrare concomitentă de dasabuvir,

se recomandă o reducere a dozei de colchicină sau o întrerupere a tratamentului cu colchicină la pacienții cu funcție renală sau hepatică normală (vezi pct. 4.5). La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, este contraindicată utilizarea colchicinei concomitent cu Viekirax, cu sau fără administrare concomitentă de dasabuvir (vezi pct. 4.3 și 4.5).

#### Utilizarea cu statine

Administrarea concomitentă cu simvastatină, lovastatină și atorvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.5).

#### *Rosuvastatină*

Administrarea de Viekirax în asociere cu dasabuvir se așteaptă să crească expunerea la rosuvastatină mai mult de 3 ori. În cazul în care este necesar tratamentul cu rosuvastatină în timpul tratamentului asociat, doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie să fie de 5 mg (vezi pct. 4.5, Tabelul 2). Creșterea expunerii la rosuvastatină, atunci când este administrată concomitent cu Viekirax fără dasabuvir este mai puțin pronunțată. În cazul utilizării concomitente cu această asociere, doza zilnică maximă de rosuvastatină trebuie să fie de 10 mg (vezi pct. 4.5, Tabelul 2).

#### *Pitavastatină și fluvastatină*

Interacțiunile cu pitavastatină și fluvastatină nu au fost investigate. Teoretic, se așteaptă ca administrarea de Viekirax, cu sau fără administrare concomitentă de dasabuvir, să crească expunerea la pitavastatină și fluvastatină. Se recomandă o întrerupere temporară a utilizării pitavastatinei/fluvastatinei pe durata tratamentului cu Viekirax. În cazul în care este necesară administrarea concomitentă de statine în timpul tratamentului asociat, este posibilă ajustarea dozelor, prin trecerea la o doză mică de pravastatină/rosuvastatină (vezi pct. 4.5, Tabelul 2).

#### Tratamentul pacienților cu infecție concomitentă cu HIV

Doza mică de ritonavir, care este parte componentă a combinației în doză fixă de Viekirax, poate selecta rezistență la IP la pacienții cu infecție concomitentă cu HIV fără tratament antiretroviral în curs de desfășurare. Pacienții infectați concomitent cu HIV fără tratament antiretroviral de supresie nu trebuie tratați cu Viekirax.

Trebuie să fie atent luate în considerare interacțiunile medicamentoase în caz de infecție concomitentă cu HIV (pentru detalii vezi punctul 4.5, Tabelul 2).

Atazanavir poate fi utilizat în asociere cu Viekirax și dasabuvir, dacă se administrează în același timp. Trebuie menționat faptul că atazanavir trebuie să fie administrat fără ritonavir, deoarece doza de ritonavir 100 mg o dată pe zi este asigurată, ca parte a Viekirax. Asocierea reprezintă un risc crescut în apariția hiperbilirubinemiei (inclusiv icter ocular), în special atunci când ribavirina este parte componentă a tratamentului hepatitei C.

Darunavir, administrat în doza de 800 mg o dată pe zi, dacă se administrează în același timp cu Viekirax și dasabuvir, poate fi utilizat în absența rezistenței extinse la IP (scăderea expunerilor la darunavir). Trebuie menționat faptul că darunavir trebuie administrat fără ritonavir, deoarece doza de ritonavir 100 mg o dată pe zi este asigurată, ca parte a Viekirax.

Administrarea concomitentă cu inhibitorii de protează HIV, alții decât atazanavir și darunavir (de exemplu, indinavir, saquinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Expunerea la raltegravir crește semnificativ (de 2 ori). Într-un grup limitat de pacienți tratați timp de 12-24 săptămâni, administrarea concomitentă nu a fost legată de niciun aspect particular legat de siguranță.

Expunerea la rilpivirină crește semnificativ (de 3 ori), atunci când rilpivirina se administrează în asociere cu Viekirax și dasabuvir, având ca urmare posibilitatea prelungirii intervalului QT. Dacă la schema terapeutică se adaugă un inhibitor de protează HIV (atazanavir, darunavir), expunerea la rilpivirină poate să crească și mai mult și, prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă. Rilpivirina trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare ECG repetată.

Medicamentele INNRT, altele decât rilpivirină (efavirenz, etravirină și nevirapină) sunt contraindicate (vezi pct. 4.3).

### Reactivare a virusului hepatitic B

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Screeningul pentru VHB trebuie să fie efectuat la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă riscul de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

### Depresie sau tulburări psihiatrice

În timpul tratamentului cu Viekirax în asociere sau fără asociere cu tratamentul cu dasabuvir, în majoritatea cazurilor administrat concomitent cu ribavirină, s-au raportat cazuri de depresie și mai rar de ideea suicidară și de tentativă de sinucidere. Deși în unele cazuri pacienții au avut în antecedente depresie, tulburări psihiatrice și/sau abuz de substanțe, nu poate fi exclusă o relație de cauzalitate cu Viekirax administrat în asociere cu tratament cu dasabuvir sau în monoterapie. Este necesară prudență la pacienții cu depresie în antecedente sau tulburări psihiatrice preexistente. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie instruiți să informeze medicul curant despre orice modificare a comportamentului sau a dispoziției și a apariției oricărei idei suicidare.

### Utilizarea la pacienții cu diabet

Persoanele cu diabet pot prezenta un control glicemic ameliorat, care poate duce la hipoglicemie simptomatică, după inițierea tratamentului antiviral cu acțiune directă pentru VHC. La pacienții cu diabet care încep tratamentul antiviral cu acțiune directă, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar medicamentele lor pentru diabet trebuie modificate după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pacientului cu diabet trebuie informat când se inițiază tratamentul antiviral cu acțiune directă.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Viekirax poate fi administrat cu sau fără dasabuvir. Atunci când sunt administrate în asociere, au efecte unul asupra celuilalt (vezi pct. 5.2). Prin urmare, profilul de interacțiune al componentelor trebuie luat în considerare ca și combinație.

### Interacțiuni farmacodinamice

Administrarea concomitentă cu inductori enzimatici poate duce la un risc crescut de reacții adverse și creșteri ale valorilor serice ale TGP (vezi tabel 2). Administrarea concomitentă cu etinilestradiol poate

duce la un risc crescut de creșteri ale valorilor serice ale TGP (vezi pct. 4.3 și 4.4). Exemple de inductori enzimatici contraindicați sunt menționați la pct. 4.3.

### Interacțiuni farmacocinetice

#### *Posibilitatea ca Viekirax să influențeze farmacocinetica altor medicamente*

Studii privind interacțiunea efectuate *in vivo* au evaluat efectul net al tratamentului concomitent, inclusiv cu ritonavir.

Următorul punct descrie transportorii specifici și enzimele implicate în metabolizare care sunt influențate de Viekirax, cu sau fără dasabuvir administrat în asociere. Vezi tabelul 2 pentru îndrumare referitor la potențialele interacțiuni cu alte medicamente și recomandările privind schemele de tratament.

#### *Medicamente metabolizate de către CYP3A4*

Ritonavir este un inhibitor puternic al CYP3A. Administrarea concomitentă de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir, cu medicamente metabolizate în principal de CYP3A poate duce la creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente. Administrarea concomitentă cu medicamente care depind în mare măsură de CYP3A din punct de vedere al eliminării și pentru care concentrațiile plasmatice crescute sunt asociate cu reacții adverse grave este contraindicată (vezi pct. 4.3 și Tabelul 2).

Substraturile CYP3A evaluate în studiile de interacțiune medicamentoasă a căror administrare concomitentă poate necesita ajustarea dozei și/sau monitorizare clinică includ ciclosporină, sirolimus, tacrolimus, amlodipină, rilpivirină și alprazolam (vezi tabelul 2). Exemple de alte substraturi CYP3A4 a căror administrare concomitentă poate necesita ajustarea dozei și/sau monitorizare clinică includ blocante ale canalelor de calciu (de exemplu nifedipină) și trazodonă. Deși buprenorfina și zolpidemul sunt de asemenea metabolizate de CYP3A, studiile de interacțiune medicamentoasă indică faptul că nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente a acestor medicamente cu Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir (vezi tabelul 2).

#### *Medicamente transportate de către clasa OATP și de OCTI*

Paritaprevir este un inhibitor al transportorilor de absorbție hepatici ai OATP1B1 și OATP1B3, iar paritaprevir și ritonavir sunt inhibitori ai OATP2B1. *In vitro*, ritonavir este un inhibitor al OCT1, dar nu se cunoaște relevanța clinică. Administrarea concomitentă a Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir, cu medicamente care sunt substraturi ale OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 sau OCTI poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor substraturi ale transportorilor, fiind posibil necesară ajustarea dozei/monitorizare clinică. Astfel de medicamente includ unele statine (vezi Tabelul 2), fexofenadină, repaglinidă și antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (de exemplu, valsartan).

Substraturile OATP1B1/3 evaluate în studii de interacțiune medicamentoasă includ pravastatină și rosuvastatină (vezi Tabelul 2).

#### *Medicamente transportate de către BCRP*

*In vivo*, paritaprevir, ritonavir și dasabuvir sunt inhibitori ai BCRP. Administrarea concomitentă de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir, cu medicamente care sunt substraturi ale BCRP poate să crească concentrațiile plasmatice ale substraturilor acestui transportor, cu posibilitatea de a necesita ajustarea dozei/monitorizare clinică. Astfel de medicamente includ sulfasalazină, imatinib și o parte din statine (vezi Tabelul 2).

Substraturile BCRP evaluate în studiile de interacțiune medicamentoasă includ rosuvastatina (vezi Tabelul 2).

#### *Medicamente transportate de către P-gp în intestin*

Deși paritaprevir, ritonavir și dasabuvir sunt inhibitori *in vitro* ai P-gp, nu au fost observate modificări semnificative ale expunerii la substratul P-gp, digoxină, atunci când aceasta este administrată concomitent cu Viekirax și dasabuvir. Cu toate acestea, administrarea concomitentă de digoxină cu Viekirax, fără asociere cu dasabuvir, poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice (vezi Tabelul 2). Viekirax poate să crească expunerea plasmatică la medicamentele sensibile la modificarea activității P-gp intestinale (așa cum este dabigatran etexilat).

#### *Medicamente metabolizate prin glucuronoconjugare (UGT1A1)*

Paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir sunt inhibitori ai UGT1A1. Administrarea concomitentă de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir, cu medicamente care sunt metabolizate în principal de către UGT1A1 duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor tipuri de medicamente; este recomandată o monitorizare clinică de rutină pentru medicamentele cu indice terapeutic îngust (de exemplu, levotiroxină). Vezi de asemenea Tabelul 2 pentru informații specifice despre raltegravir și buprenorfină, care au fost evaluate în studiile de interacțiune medicamentoasă.

#### *Medicamente metabolizate de către CYP2C19*

Administrarea concomitentă de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir, poate să scadă expunerile la medicamente metabolizate de CYP2C19 (de exemplu, lansoprazol, esomeprazol, s-mefenitoină), fapt ce poate necesita ajustarea dozei/monitorizare clinică. Substraturile CYP2C19 evaluate în studii privind interacțiunea medicamentoasă includ omeprazolul și escitalopramul (vezi tabelul 2).

#### *Medicamente metabolizate de către CYP2C9*

Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir nu a influențat expunerile la substratul CYP2C9, warfarină. Pentru alte substraturi CYP2C9 (AINS (de exemplu, ibuprofen), medicamente antidiabetice (de exemplu, glimepiridă, glicipidă) nu se așteaptă să fie necesară ajustarea dozelor.

#### *Medicamente metabolizate de către CYP2D6 sau CYP1A2*

Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir nu a influențat expunerile la substratul CYP2D6/CYP1A2, duloxetină. În cazul administrării concomitente, au scăzut expunerile la ciclobenzaprină, un substrat CYP1A2. Pentru alte substraturi CYP1A2 poate fi necesară monitorizare clinică și ajustarea dozei (de exemplu, ciprofloxacina, ciclobenzaprina, teofilina și cafeina). Pentru substraturi CYP2D6 (de exemplu, desipramina, metoprololul și dextrometorfanul) nu se așteaptă să fie necesară ajustarea dozelor.

#### *Medicamente excretate pe cale renală prin intermediul proteinelor de transport*

*In vivo*, ombitasvir, paritaprevir și ritonavir nu inhibă transportorul de anioni organici (OAT1), așa cum arată lipsa de interacțiune cu tenofovir (substrat OAT1). Studiile *in vitro* arată că ombitasvir, paritaprevir și ritonavir nu sunt inhibitori ai transportorilor de cationi organici (OCT2), transportorilor de anioni organici (OAT3) sau ai mai multor medicamente precum și ai proteinelor de extruzie a toxinelor (MATE1 și MATE2K) la concentrații plasmatice semnificative clinic.

De aceea, nu se așteaptă ca Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir să influențeze medicamentele care sunt excretate în principal pe cale renală prin intermediul acestor transportori (vezi pct. 5.2).

#### Posibilitatea ca alte medicamente să influențeze farmacocinetica ombitasvir, paritaprevir și dasabuvir

#### *Medicamente care inhibă CYP3A4*

Administrarea concomitentă de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir, cu inhibitori puternici ai CYP3A poate crește concentrațiile plasmatice ale paritaprevir (vezi pct. 4.3 și Tabelul 2).

### *Inductori enzimatici*

Administrarea concomitentă a Viekirax în asociere cu dasabuvir cu medicamente care sunt inductori enzimatici puternici sau moderați se așteaptă să scadă concentrațiile plasmatice ale ombitasvir, paritaprevir, ritonavir și dasabuvir și să le reducă efectul terapeutic. Inductori enzimatici contraindicați sunt menționați la pct. 4.3 și Tabelul 2.

### *Medicamente care inhibă CYP3A4 și proteinele de transport*

Paritaprevir se elimină prin metabolizare mediată de CYP3A4 și excreție biliară (substraturi ale transportorilor hepatici OATP1B1, P-gp și BCRP). Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de Viekirax cu medicamente care sunt atât inhibitori moderați ai CYP3A4 cât și inhibitori ai transportorilor multipli (P-gp, BCRP și/sau OATP1B1/ OATP1B3). Aceste medicamente pot să inducă creșteri relevante ale expunerilor la paritaprevir (de exemplu ritonavir cu atazanavir, eritromicină, diltiazem sau verapamil).

### *Medicamente care inhibă proteinele de transport*

Inhibitorii puternici ai P-gp, BCRP, OATP1B1 și/sau OATP1B3 pot să crească expunerea la paritaprevir. Nu se așteaptă ca inhibarea acestor transportatori să inducă creșteri semnificative clinic ale expunerilor la ombitasvir și dasabuvir.

### Pacienți în tratament cu antagoniști ai vitaminei K

Deoarece funcția hepatică se poate modifica în timpul tratamentului cu Viekirax administrat cu sau fără dasabuvir, se recomandă o monitorizare atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR).

### Studii privind interacțiunea medicamentoasă

În Tabelul 2 sunt menționate recomandări privind administrarea concomitentă de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir, pentru un număr de medicamente.

Dacă pacientul utilizează deja un medicament/(e) sau începe tratamentul cu un alt medicament în timpul administrării Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir, pentru care există riscul de interacțiune medicamentoasă, trebuie luate în calcul ajustarea dozei medicamentului administrat, respectiv a medicamentelor administrate concomitent sau monitorizarea clinică adecvată (Tabel 2).

Dacă ajustările dozelor de medicamente administrate concomitent sunt efectuate din cauza tratamentului cu Viekirax sau a terapiei cu asocierea Viekirax cu dasabuvir, dozele trebuie reajustate după ce administrarea Viekirax sau a asocierii Viekirax cu dasabuvir a fost încheiată.

Tabelul 2 arată efectul Raportului mediilor prin metoda celor mai mici pătrate (90% interval de încredere) asupra concentrației plasmatice de Viekirax, administrat în asociere sau nu cu dasabuvir, și ale medicamentelor administrate concomitent.

Amploarea interacțiunii atunci când se administrează concomitent cu medicamentele enumerate în Tabelul 2 este similară (o diferență de cel puțin 25% în raportul mediilor prin metoda celor mai mici pătrate) între tratamentul cu Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir, mai puțin în cazurile unde s-a notat diferit. Interacțiunile dintre medicamente au fost evaluate pentru tratamentul cu asocierea Viekirax și dasabuvir, dar nu și pentru tratamentul cu Viekirax fără dasabuvir, în cazul administrării concomitente cu carbamazepină, furosemid, zolpidem, darunavir de două ori pe zi, darunavir (administrare seara), atazanavir (administrare seara), rilpivirină, abacavir/lamivudină, dolutegravir, metformin, sulfametoxazol/trimetoprim, ciclobenzaprină, carisoprodol, hidrocodonă/paracetamol sau diazepam. Astfel, pentru aceste medicamente, rezultatele și recomandările privind doza în cazul administrării

concomitente cu asocierea Viekirax și dasabuvir pot fi extrapolate la administrarea concomitentă cu Viekirax fără dasabuvir.

Direcția săgeții indică direcția de modificare în expunerile ( $C_{max}$  și ASC) la paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir și medicamentul administrat concomitent ( $\uparrow$  = creștere (mai mare de 20%),  $\downarrow$  = scădere (mai mare de 20%),  $\leftrightarrow$  = nicio modificare sau modificare mai mică de 20%).

Aceasta nu este o listă exclusivă.

**Tabel 2. Interacțiuni între Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir și alte medicamente**

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFECT	$C_{max}$	ASC	$C_{min}$	Comentarii clinice
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ALFA-ADRENERGICI</b>						
Alfuzosin  Mecanism: Inhibarea CYP3A de către ritonavir	Viekirax administrat în asociere sau nu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  $\uparrow$ alfuzosin				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<b>AMINOSALICILAȚI</b>						
Sulfasalazină  Mecanism: Inhibarea BCRP de către paritaprevir, ritonavir și dasabuvir.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  $\uparrow$ sulfasalazină				Este necesară prudență atunci când sulfasalazina se administrează concomitent cu Viekirax, cu sau fără asociere de dasabuvir
<b>BLOCANȚI AI RECEPTORILOR ANGIOTENSINEI</b>						
Valsartan  Losartan Candesartan   Mecanism: Inhibarea CYP3A4 și/sau OATP1B de către paritaprevir.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  $\uparrow$ valsartan $\uparrow$ losartan $\uparrow$ candesartan				Atunci când se administrează concomitent cu Viekirax, cu sau fără asociere de dasabuvir, se recomandă monitorizare clinică și reducerea dozei de blocanți ai receptorilor angiotensinei.
<b>ANTIANGINOASE/ANTIARITMICE</b>						
Amiodaronă Disopiramidă Dronedaronă Chinidină Ranolazină	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  $\uparrow$ amiodaronă $\uparrow$ disopiramidă $\uparrow$ dronedaronă $\uparrow$ chinidină				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.		↑ ranolazină				
Digoxină 0,5 mg doză unică Mecanism: Inhibarea P- gp de către paritaprevir, ritonavir și dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↔ digoxină	1,15 (1,04- 1,27)	1,16 (1,09- 1,23)	1,01 (0,97- 1,05)	Deși pentru digoxină nu este necesară ajustarea dozei, se recomandă monitorizarea corespunzătoare a concentrațiilor plasmaticice de digoxină.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97- 1,10)	1,00 (0,98- 1,03)	0,99 (0,96- 1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80- 1,06)	0,94 (0,81- 1,08)	0,92 (0,82- 1,02)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92- 1,07)	0,97 (0,91- 1,02)	0,99 (0,92- 1,07)	
	Viekirax fără dasabuvir	↑ digoxină	1,58 (1,43- 1,73)	1,36 (1,21- 1,54)	1,24 (1,07- 1,43)	Se reduce doza de digoxină cu 30-50%. Se recomandă monitorizarea corespunzătoare a concentrațiilor plasmaticice de digoxină.
		↔ ombitasvir	Amploarea interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
<b>ANTIBIOTICE (ADMINISTRARE SISTEMICĂ)</b>						
Claritromicină  Telitromicină  Mecanism: Inhibarea CYP3A4/P-gp de către claritromicină și ritonavir.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ claritromicină  ↑ telitromicină  ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
Eritromicină  Mecanism: Inhibarea CYP3A4/P-gp de către eritromicină, paritaprevir, ritonavir și dasabuvir.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ eritromicină  ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Administrarea Viekirax, cu sau fără asociere de dasabuvir, concomitent cu eritromicină poate duce la concentrații plasmatic crescute de eritromicină și paritaprevir. Se recomandă precauție.
Acid fusidic  Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax cu sau fără asociere de dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ acid fusidic				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Sulfamet-oxazole, Trimetoprim  800/160 mg de două ori pe zi  Mecanism: creșterea a concentrației plasmatic a dasabuvir, posibil din cauza inhibării CYP2C8 de către trimetoprim	Viekirax + dasabuvir	↑ Sulfametoxa zole	1,21 (1,15- 1,28)	1,17 (1,14- 1,20)	1,15 (1,10- 1,20)	Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax, cu sau fără dasabuvir.
		↑ trimetoprim	1,17 (1,12- 1,22)	1,22 (1,18- 1,26)	1,25 (1,19- 1,31)	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83- 0,94)	0,85 (0,80- 0,90)	NA	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61- 1,01)	0,87 (0,72- 1,06)	NA	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02- 1,31)	1,33 (1,23- 1,44)	NA	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat: Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
<b>MEDICAMENTE ANTINEOPLAZICE/ INHIBITORI DE KINAZĂ</b>						
Encorafenib  Mecanism: inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax cu sau fără dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ encorafenib				Administrarea concomitentă poate avea ca rezultat creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse. Consultați informațiile privind

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
						prescrierea pentru encorafenib, pentru detalii privind administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A.
Apalutamidă Enzalutamidă Mitotan  Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către apalutamidă, enzalutamidă sau mitotan.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Fostamatinib  Mecanism: inhibarea CYP3A4 de către ritonavir	Viekirax cu sau fără dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ fostamatinib				Administrarea concomitentă poate avea ca rezultat creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse. Consultați informațiile privind prescrierea pentru fostamatinib, pentru detalii privind administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A
Ibrutinib  Mecanism: inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax cu sau fără dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ ibrutinib				Administrarea concomitentă poate avea ca rezultat creșterea riscului de apariție a reacțiilor adverse. Consultați informațiile privind

<b>Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune</b>	<b>UTILIZAT CU</b>	<b>EFFECT</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>ASC</b>	<b>C<sub>min</sub></b>	<b>Comentarii clinice</b>
						prescrierea pentru ibuprofen, pentru detalii privind administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A.
Imatinib  Mecanism: Inhibarea BCRP de către paritaprevir, ritonavir și dasabuvir.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ imatinib				Se recomandă monitorizare clinică și doze mai mici de imatinib

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
<b>ANTICOAGULANTE</b>						
Warfarină 5 mg doză unică și alți antagoniști ai vitaminei K	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarină	1,05 (0,95- 1,17)	0,88 (0,81- 0,95)	0,94 (0,84- 1,05)	Deși nu se așteaptă nicio schimbare a farmacocineticii warfarinei, se recomandă monitorizarea atentă a INR pentru toți antagoniștii vitaminei K. Acest lucru este necesar din cauza modificărilor funcției hepatice din timpul tratamentului cu Viekirax, cu sau fără dasabuvir.
		↔ S-warfarină	0,96 (0,85- 1,08)	0,88 (0,81- 0,96)	0,95 (0,88- 1,02)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89- 1,00)	0,96 (0,93- 1,00)	0,98 (0,95- 1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82- 1,18)	1,07 (0,89- 1,27)	0,96 (0,85- 1,09)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89- 1,06)	0,98 (0,91- 1,06)	1,03 (0,94- 1,13)	
	Viekirax fără dasabuvir	↔ R-warfarină	Amplerea interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.			
		↔ S-warfarină				
		↔ paritaprevir				
		↔ ombitasvir				
	Dabigatran etexilat  Mecanism: Inhibarea P- gp intestinal de către paritaprevir și ritonavir.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ dabigatran etexilat			
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>						

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
Carbamazepină  200 mg o dată pe zi urmat de 200 mg de două ori pe zi  Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către carbamazepină	Viekirax + dasabuvir	↔ carbamazepi nă	1,10 (1,07- 1,14)	1,17 (1,13- 1,22)	1,35 (1,27- 1,45)	Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
		↓ carbamazepi nă 10, 11- epoxid	0,84 (0,82- 0,87)	0,75 (0,73- 0,77)	0,57 (0,54- 0,61)	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61- 0,78)	0,69 (0,64- 0,74)	NA	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25- 0,48)	0,30 (0,23- 0,38)	NA	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41- 0,50)	0,30 (0,28- 0,33)	NA	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat: se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
Fenobarbital  Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către fenobarbital.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).	
Fenitoină  Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către fenitoină.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).	
S-mefenitoină  Mecanism: Inducerea CYP2C19 de către ritonavir.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↓ S- mefenitoină			Este posibil să fie necesare monitorizare clinică și ajustarea dozelor de S-mefenitoină	
<b>ANTIDEPRESIVE</b>						
Escitalopram 10 mg doză unică	Viekirax + dasabuvir	↔ escitalopram	1,00 (0,96- 1,05)	0,87 (0,80- 0,95)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de escitalopram.
		↑ S-Desmetil citalopram	1,15 (1,10- 1,21)	1,36 (1,03- 1,80)	NA	
		↔	1,09	1,02	0,97	

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice	
		ombitasvir	(1,01- 1,18)	(1,00- 1,05)	(0,92- 1,02)		
		↑ paritaprevir	1,12 (0,88- 1,43)	0,98 (0,85- 1,14)	0,71 (0,56- 0,89)		
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95- 1,27)	1,01 (0,93- 1,10)	0,89 (0,79- 1,00)		
	Viekirax fără dasabuvir	↓ escitalopram	Amplora interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				NA
		↔ S- Desmetil citalopram	1,17 (1,08- 1,26)	1,07 (1,01- 1,13)			
		↔ ombitasvir	Amplora interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
Duloxetină  60 mg doză unică	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetină	0,79 (0,67- 0,94)	0,7 5 (0,6 7- 0,8 3)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de duloxetină.  Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir.	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88- 1,08)	1,0 0 (0,9 5- 1,0 6)	1,01 (0,96-1,06)		
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53- 1,16)	0,8 3 (0,6 2- 1,1 0)	0,77 (0,65-0,91)		
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81- 1,09)	0,9 2 (0,8 1- 1,0 4)	0,88 (0,76-1,01)		
	Viekirax fără dasabuvir	↔ duloxetină	Amplora interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice	
		↔ ombitasvir	Amplora interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63- 1,81)	0,9 6 (0,7 0- 1,3 2)	0,93 (0,76-1,14)		
Trazodonă Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ trazodonă				Trazodona trebuie folosită cu precauție și o doză mai mică de trazodonă poate fi luată în considerare.	
<b>HORMONI ANTIDIURETICI</b>							
Conivaptan  Mecanism: Inhibarea CYP3A4/P-gp de către conivaptan și paritaprevir/ ritonavir/ombitasvir	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ conivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).	
<b>ANTIFUNGICE</b>							
Ketoconazol  400 mg o dată pe zi  Mecanism: Inhibarea CYP3A4/P-gp de către ketoconazol și paritaprevir/ritonavir/o mbitasvir	Viekirax în asociere cu dasabuvir	↑ ketoconazol	1,15 (1,09- 1,21)	2,17 (2,05- 2,29)	NA	Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90- 1,06)	1,17 (1,11- 1,24)	NA		
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11- 1,69)	1,98 (1,63- 2,42)	NA		
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03- 1,32)	1,42 (1,26- 1,59)	NA		
	Viekirax fără dasabuvir	↑ ketoconazol	Amplora interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
		↑ ombitasvir	Amplora interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
		↑ paritaprevir	1,72	2,16	NA		

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
			(1,32- 2,26)	(1,76- 2,66)		
Itraconazol Posaconazol  Mecanism: Inhibarea CYP3A4 și/sau P-gp de cătore itraconazol, posaconazol și paritaprevir/ritonavir/o mbitasvir	Viekirax + dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ paritaprevir				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	Viekirax fără dasabuvir	↑ dasabuvir				
Voriconazol  Mecanism: Inducerea CYP2C19 și inhibarea CYP3A4 de cătore ritonavir	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă la metabolizatorii extensivi CYP2C19:  ↓ voriconazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir  Nu a fost studiat. Se așteaptă la metabolizatorii slabi CYP2C19:  ↑ voriconazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
<b>MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL GUTEI</b>						
Colchicină  Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ colchicină				Se recomandă reducerea dozei de colchicină sau întreruperea tratamentului cu colchicină la pacienții cu funcție renală sau hepatică normală, dacă este necesar tratament cu Viekirax, cu sau fără asociere de dasabuvir. La pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, utilizarea concomitentă decolchicină cu Viekirax, cu sau fără asociere de dasabuvir, este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4)
<b>ANTIISTAMINICE</b>						
Astemizol Terfenadină  Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax administrat în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ astemizol/terfenadină				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Fexofenadină  Mecanism: Inhibarea OATP1B1 de către paritaprevir.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ fexofenadină				Este necesară precauție atunci când Viekirax, cu sau fără asociere de dasabuvir este administrat concomitent cu fexofenadină.

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
<b>ANTIHIPERLIPEMIANTE</b>						
Gemfibrozil  600 mg de două ori pe zi  Mecanism: Creșterea expunerii la dasabuvir este posibil să fie determinată de inhibarea CYP2C8 iar creșterea expunerii la paritaprevir este posibil să fie determinată de inhibarea OATP1B1 de către gemfibrozil.	Paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	Utilizarea concomitentă a Viekirax cu dasabuvir este contraindicată (vezi pct. 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat: Nu se așteaptă nicio interacțiune atunci când gemfibrozil este utilizat concomitent cu Viekirax fără dasabuvir.				
Lomitapidă  Mecanism: inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax cu sau fără dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ lomitapide			Este contraindicată utilizarea concomitentă (vezi pct. 4.3).	
<b>ANTIMICOBACTERIENE</b>						
Rifampicină  Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către rifampicină.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).	
<b>ANTIPSIHOTICE</b>						
Lurasidonă Pimozidă Quetiapină  Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ pimozidă ↑ quetiapină ↑ lurasidonă			Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).	
<b>MEDICAMENTE ANTIAGREGANTE PLACHETARE</b>						
Ticagrelor  Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ ticagrelor			Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).	
<b>ANTIHIPERGLICEMIANTE CU ADMINISTRARE ORALĂ DE TIP BIGUANIDE</b>						
Metformin  500 mg doză unică	Viekirax + dasabuvir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de metformin atunci

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87- 0,98)	1,01 (0,97- 1,05)	1,01 (0,98- 1,04)	când se administrează concomitent cu Viekirax, cu și fără dasabuvir.
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44- 0,91)	0,80 (0,61- 1,03)	1,22 (1,13- 1,31)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74- 0,93)	0,86 (0,78- 0,94)	0,95 (0,84- 1,07)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat.  Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
<b>BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU</b>						
Amlodipină 5 mg doză unică  Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipină	1,26 (1,11- 1,44)	2,57 (2,31- 2,86)	NA	A se reduce doza de amlodipină cu 50% și pacienții trebuie monitorizați pentru semne clinice.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95- 1,06)	1,00 (0,97- 1,04)	1,00 (0,97- 1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0, 64-0,94)	0,78 (0,68- 0,88)	0,88 (0,80- 0,95)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97- 1,14)	1,01 (0,96- 1,06)	0,95 (0,89- 1,01)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat: Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
Diltiazem Verapamil  Mecanism: Inhibarea CYP3A4/P- gp	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ diltiazem, verapamil  ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir				Se recomandă precauție din cauza creșterilor așteptate ale expunerilor la paritaprevir.  Se recomandă monitorizarea clinică și reducerea dozei blocantelor canalelor de calciu atunci când sunt administrate concomitent cu Viekirax, cu sau

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice	
						fără asociere de dasabuvir.	
Nifedipină  Mecanism: Inhibarea CYP3A4	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ nifedipină				Se recomandă monitorizarea clinică și reducerea dozei blocantelor canalelor de calciu atunci când sunt administrate concomitent cu Viekirax, cu sau fără asociere de dasabuvir.	
<b>CONTRACEPTIVE</b>							
Etinilestradiol/ norgestimat  0,035/0,25 mg o dată pe zi  Mecanism: este posibil să fie determinat de inhibarea UGT de către paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	↔ etinilestradi ol	1,16 (0,90- 1,50)	1,06 (0,96- 1,17)	1,12 (0,94- 1,33)	Contraceptivele orale care conțin etinilestradiol sunt contraindicate (vezi pct. 4.3).	
		Metaboliți ai norgestimatului					
		↑ norgestrel	2,26 (1,91- 2,67)	2,54 (2,09- 3,09)	2,93 (2,39- 3,57)		
		↑ norelgestro min	2,01 (1,77- 2,29)	2,60 (2,30- 2,95)	3,11 (2,51- 3,85)		
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81- 1,35)	0,97 (0,81- 1,15)	1,00 (0,88- 1,12)		
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40- 1,21)	0,66 (0,42- 1,04)	0,87 (0,67- 1,14)		
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22- 1,18)	0,48 (0,23- 1,02)	0,53 (0,30- 0,95)		
Noretindronă (comprimat care conține doar progestogen) 0,35 mg o dată pe zi	Viekirax + dasabuvir	↔ noretindronă	0,83 (0,69- 1,01)	0,91 (0,76- 1,09)	0,85 (0,64- 1,13)	Nu este necesară ajustarea dozei de noretindronă sau de Viekirax, cu sau fără asociere cu dasabuvir.	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93- 1,08)	0,99 (0,94- 1,04)	0,97 (0,90- 1,03)		
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95- 1,62)	1,23 (0,96- 1,57)	1,43 (1,13- 1,80)		
			1,01	0,96	0,95		

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
		↔ dasabuvir	(0,90- 1,14)	(0,85- 1,09)	(0,80- 1,13)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat: Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
<b>DIURETICE</b>						
Furosemid  20 mg doză unică  Mecanism: este posibil să fie determinat de inhibarea UGT1A1 de către paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemid	1,42 (1,17- 1,72)	1,08 (1,00- 1,17)	NA	Pacienții trebuie monitorizați pentru semne clinice; poate fi necesară o scădere a dozei de furosemid cu până la 50%.
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03- 1,26)	1,07 (1,01- 1,12)	1,12 (1,08- 1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63- 1,36)	0,92 (0,70- 1,21)	1,26 (1,16- 1,38)	
	Viekirax fără dasabuvir	↔ dasabuvir	1,12 (0,96- 1,31)	1,09 (0,96- 1,23)	1,06 (0,98- 1,14)	Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir.
<b>ALCALOIZI DE ERGOT</b>						
Ergotamină Dihidroergotamină Ergonovină Metilergometrină  Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ derivați de ergot				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<b>GLUCOCORTICOIZI (INHALATORI)</b>						
Fluticazonă  Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ fluticazonă				Utilizarea concomitentă de fluticazonă poate duce la creșterea expunerilor sistemice la fluticazonă. Utilizarea concomitentă de Viekirax și fluticazonă, mai ales de lungă durată, trebuie inițiată doar dacă beneficiul potențial al tratamentului

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
						depășește riscul efectelor corticosteroizilor sistemici (vezi pct. 4.4)
<b>MEDICAMENTE GASTROINTESTINALE (PROPULSIVE)</b>						
Cisapridă Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ cisapridă				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE HVC</b>						
Sofosbuvir  400 mg o dată pe zi  Mecanism: inhibarea BCRP și P-gp de către paritaprevir, ritonavir și dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38- 1,88)	2,12 (1,91- 2,37)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de sofosbuvir atunci când se administrează concomitent cu Viekirax, cu sau fără dasabuvir.
		↑ GS- 331007	1,02 (0,90- 1,16)	1,27 (1,14- 1,42)	NA	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84- 1,03)	0,93 (0,87- 0,99)	0,92 (0,88- 0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65- 1,01)	0,85 (0,71- 1,01)	0,82 (0,67- 1,01)	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98- 1,22)	1,02 (0,95- 1,10)	0,85 (0,76- 0,95)	
	Viekirax fără dasabuvir	Amplitudinea interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
<b>MEDICAMENTE DIN PLANTE</b>						
Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )  Mecanism: Inducerea CYP3A4 de către sunătoare.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<b>ANTIVIRALE HIV: INHIBITORI DE PROTEAZĂ</b> Pentru un comentariu general privind tratamentul pacienților cu infecție concomitentă cu HIV, inclusiv o discuție asupra diferitelor tratamente antiretrovirale care pot fi utilizate, vă rugăm să consultați pct. 4.4 (tratamentul pacienților cu infecție concomitentă cu HIV)						
Atazanavir  300 mg o dată pe zi (administrat în același timp)	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84- 0,99)	1,01 (0,93- 1,10)	0,90 (0,81- 1,01)	Doza recomandată de atazanavir este de 300 mg, fără ritonavir, administrată în asociere cu
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70- 0,85)	0,83 (0,74- 0,94)	0,89 (0,78- 1,02)	

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
Mecanism: Creșterea expunerilor la paritaprevir poate fi determinată de inhibarea OATP1B1/B3 și CYP3A de către atazanavir.		↑ paritaprevir	1,46 (1,06- 1,99)	1,94 (1,34- 2,81)	3,26 (2,06- 5,16)	Viekirax și dasabuvir. Atazanavir trebuie administrat în același timp cu Viekirax în asociere cu dasabuvir. Doza de ritonavir prezentă în Viekirax va acționa ca potențator farmacocinetic pentru atazanavir.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71- 0,96)	0,82 (0,71- 0,94)	0,79 (0,66- 0,94)	
	Viekirax fără dasabuvir	↔ atazanavir	Amplizarea interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76- 4,27)	2,87 (2,08- 3,97)	3,71 (2,87- 4,79)	
		↔ ombitasvir	Amplizarea interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir			
Atazanavir/ ritonavir  300/100 mg o dată pe zi  (administrat la 12 ore interval)  Mecanism: Creșterea expunerilor la paritaprevir poate fi determinată de inhibarea OATP1B1/B3 și CYP3A de către atazanavir și de către dozele suplimentare de ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92- 1,13)	1,19 (1,11- 1,28)	1,68 (1,44- 1,95)	Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax cu dasabuvir.  Nu se recomandă tratamentul cu atazanavir + Viekirax fără asociere cu dasabuvir (↑ paritaprevir).
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72- 0,96)	0,90 (0,78- 1,02)	1,00 (0,89- 1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61- 2,98)	3,16 (2,40- 4,17)	11,95 (8,94- 15,98)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73- 0,91)	0,81 (0,71- 0,92)	0,80 (0,65- 0,98)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat: Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.			Asocierea atazanavir și Viekirax + dasabuvir crește concentrațiile bilirubinei, în special atunci când ribavirina este parte componentă a tratamentului hepatitei C (vezi pct. 4.4 și 4.8).	
Darunavir  800 mg o dată pe zi (administrat în același timp)	Viekirax + dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87- 0,98)	0,76 (0,71- 0,82)	0,52 (0,47- 0,58)	Doza recomandată de darunavir este de 800 mg o dată pe zi, fără ritonavir,
		↔ ombitasvir	0,86	0,86	0,87	

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice	
Mecanism: Necunoscut			(0,77- 0,95)	(0,79- 0,94)	(0,82- 0,92)	atunci când este administrat în același timp cu Viekirax + dasabuvir (doza de ritonavir prezentă în Viekirax va acționa ca potențator farmacocinetic pentru darunavir). Acest tratament poate fi utilizat în absența rezistenței extensive la IP (cum este lipsa mutațiilor asociate rezistenței (RAMs) asociate cu darunavir), vezi de asemenea pct.4.4.	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14- 2,09)	1,29 (1,04- 1,61)	1,30 (1,09- 1,54)		
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88- 1,37)	0,94 (0,78- 1,14)	0,90 (0,76- 1,06)		
	Viekirax fără dasabuvir	↔ darunavir	0,99 (0,92- 1,08)	0,92 (0,84- 1,00)	0,74 (0,63- 0,88)		Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir.
	↔ ombitasvir	Amplorația interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir					
	↑ paritaprevir	2,09 (1,35- 3,24)	1,94 (1,36- 2,75)	1,85 (1,41- 2,42)			
Darunavir/ ritonavir  600/100 mg de două ori pe zi  Mecanism: Necunoscut	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79- 0,96)	0,80 (0,74- 0,86)	0,57 (0,48- 0,67)	Nu se recomandă asocierea darunavir cu Viekirax + dasabuvir la pacienții cu rezistență extensivă la IP.	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65- 0,88)	0,73 (0,66- 0,80)	0,73 (0,64- 0,83)		
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43- 1,12)	0,59 (0,44- 0,79)	0,83 (0,69- 1,01)		
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67- 1,05)	0,73 (0,62- 0,86)	0,54 (0,49- 0,61)		
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat: Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.			Nu se recomandă tratamentul cu darunavir +		

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice	
Darunavir/ ritonavir  800/100 mg o dată pe zi (administrat la 12 ore interval)  Mecanism: Necunoscut	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70- 0,90)	1,34 (1,25- 1,43)	0,54 (0,48- 0,62)	Viekirax fără asociere cu dasabuvir -(↑ paritaprevir).	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82- 0,93)	0,87 (0,81- 0,93)	0,87 (0,80- 0,95)		
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50- 0,99)	0,81 (0,60- 1,09)	1,59 (1,23- 2,05)		
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64- 0,88)	0,72 (0,64- 0,82)	0,65 (0,58- 0,72)		
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat: Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.					
Lopinavir /ritonavir  400/100 mg de două ori pe zi <sup>1</sup>  Mecanism: Creșterea expunerilor la paritaprevir este posibil să fie determinată de inhibarea CYP3A/transportorilor de eflux de către lopinavir și dozele mai mari de ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76- 0,99)	0,94 (0,81- 1,10)	1,15 (0,93- 1,42)	Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01- 1,28)	1,17 (1,07- 1,28)	1,24 (1,14- 1,34)		
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30- 3,20)	2,17 (1,63- 2,89)	2,36 (1,00- 5,55)		
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75- 1,31)	0,93 (0,75- 1,15)	0,68 (0,57- 0,80)		
	Viekirax fără dasabuvir	↔ lopinavir	Amplerea interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
		↑ ombitasvir	Amplerea interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
		↑ paritaprevir	4,7 6 (3, 54- 6,3 9)	6,10 (4,30 - 8,67)	12,33 (7,30-20,84)		
Indinavir Saquinavir Tipranavir	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↑ paritaprevir				Utilizarea concomitentă este	

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFACT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către inhibitorii de protează.						contraindicată (vezi pct. 4.3).
<b>ANTIVIRALE HIV: INHIBITORI NON-NUCLEOZIDICI DE REVERS-TRANSCRIPTAZĂ</b>						
Rilpivirină <sup>2</sup>  25 mg o dată pe zi, administrat dimineața, cu alimente  Mecanism: inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirină	2,55 (2,08- 3,12)	3,25 (2,80- 3,77)	3,62 (3,12- 4,21)	Adminstrarea concomitentă a Viekirax cu rilpivirină o dată pe zi, trebuie luată în considerare doar la pacienții fără prelungire a intervalului QT cunoscută și care nu utilizează concomitent alte medicamente care determină prelungire a intervalului QT. Dacă se administrează concomitent, trebuie efectuată monitorizarea repetată a ECG, vezi pct. 4.4. Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02- 1,20)	1,09 (1,04- 1,14)	1,05 (1,01- 1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94- 1,81)	1,23 (0,93- 1,64)	0,95 (0,84- 1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02- 1,37)	1,17 (0,99- 1,38)	1,10 (0,89- 1,37)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat: Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
Efavirenz emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil 600/300/200 mg o dată pe zi Mecanism: este posibil să fie determinat de inducerea CYP3A4 de către efavirenz.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Adminstrarea concomitentă de tratamente care conțin efavirenz (inductor enzimatic) cu paritaprevir/ritonavir + dasabuvir a avut ca rezultat creșteri ale valorilor serice ale TGP și prin urmare, întreruperea prematură a studiului.			Adminstrarea concomitentă cu efavirenz este contraindicată (vezi pct. 4.3).	
Nevirapină etravirină	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↓ ombitasvir			Utilizarea concomitentă este	

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
		↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				contraindicată (vezi pct. 4.3).
<b>ANTIVIRALE HIV: INHIBITOR AL TRANSFERULUI CATENAR AL INTEGRAZEI</b>						
Dolutegravir  50 mg o dată pe zi  Mecanism: posibil din cauza inhibării UGT1A1 de către paritaprevir, dasabuvir și ombitasvir și a inhibării CYP3A4 de către ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Nu este necesară ajustarea dozei de dolutegravir atunci când se administrează concomitent cu Viekirax cu sau fără dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi  Mecanism: Creșterea expunerii la raltegravir poate fi determinată de inhibarea UGT1A1 de către paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Nu este necesară ajustarea dozei pentru raltegravir sau Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir.
		În timpul administrării concomitente, nu a fost observată nicio modificare relevantă clinic a expunerilor la dasabuvir, paritaprevir și ombitasvir (bazate pe compararea cu datele din antecedente).				
	Viekirax fără dasabuvir	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		În timpul administrării concomitente, nu a fost observată nicio modificare relevantă clinic a expunerilor la dasabuvir, paritaprevir, și ombitasvir (bazate pe compararea cu datele din antecedente).				
<b>ANTIVIRALE HIV: INHIBITORII NUCLEOZIDICI</b>						
Abacavir/ lamivudină 600/300 mg o dată pe zi	Viekirax + dasabuvir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de lamivudină atunci când se administrează concomitent cu
		↓ lamivudină	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76- 0,89)	0,91 (0,87- 0,95)	0,92 (0,88-0,96)	Viekirax cu sau fără dasabuvir.
		↔ paritaprevi r	0,84 (0,69- 1,02)	0,82 (0,70- 0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86- 1,03)	0,91 (0,86- 0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
Emtricitabină/tenofovir 200 mg de două ori pe zi/ 300 mg o dată pe zi	Viekirax + dasabuvir	↔ emtricitabin ă	1,05 (1,00- 1,12)	1,07 (1,00- 1,14)	1,09 (1,01- 1,17)	Nu este necesară ajustarea dozei pentru emtricitabină/teno fovir sau Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93- 1,24)	1,13 (1,07- 1,20)	1,24 (1,13- 1,36)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81- 0,97)	0,99 (0,93- 1,05)	0,97 (0,90- 1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42- 1,11)	0,84 (0,59- 1,17)	1,06 (0,83- 1,35)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74- 0,98)	0,85 (0,75- 0,96)	0,85 (0,73- 0,98)	
	Viekirax fără dasabuvir	↔ emtricitabin ă	Amplora interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.			
		↔ tenofovir	0,8 0 (0, 71- 0,9 0)	1,01 (0,96- 1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ ombitasvir	Amplora interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + Dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,0 2 (0, 63- 1,6 4)	1,04 (0,74- 1,47)	1,09 (0,88-1,35)	

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
<b>ANTIVIRALE HIV: POTENȚATOR FARMACOCINETIC</b>						
Tratamente care conțin cobicistat  Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către cobicistat	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<b>INHIBITOR DE REDUCTAZĂ HMG CoA</b>						
Rosuvastatină 5 mg o dată pe zi Mecanism: Inhibarea OATP de către paritaprevir și inhibarea BCRP de către paritaprevir, ritonavir sau dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatină	7,13 (5,11- 9,96)	2,59 (2,09- 3,21)	0,59 (0,51- 0,69)	Doza maximă zilnică de rosuvastatină trebuie să fie de 5 mg (vezi pct. 4.4).
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82- 1,04)	0,89 (0,83- 0,95)	0,88 (0,83- 0,94)	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13- 2,23)	1,52 (1,23- 1,90)	1,43 (1,22- 1,68)	Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax în asociere cu dasabuvir.
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92- 1,24)	1,08 (0,92- 1,26)	1,15 (1,05- 1,25)	
	Viekirax fără dasabuvir	↑ rosuvastatină	2,61 (2,01- 3,39)	1,33 (1,14- 1,56)	0,65 (0,57- 0,74)	Doza maximă zilnică de rosuvastatină trebuie să fie de 10 mg (vezi pct. 4.4).
		↔ ombitasvir	Amplerea interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.			
↑ paritaprevir		1,40 (1,12- 1,74)	1,22 (1,05- 1,41)	1,06 (0,85- 1,32)	Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax.	
Pravastatină 10 mg o dată pe zi  Mecanism: Inhibarea OATP1B1 de către paritaprevir.	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatină	1,37 (1,11- 1,69)	1,82 (1,60- 2,08)	NA	A se reduce doza de pravastatină cu 50%
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89- 1,02)	0,89 (0,83- 0,95)	0,94 (0,89- 0,99)	
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87- 1,14)	0,96 (0,85- 1,09)	1,03 (0,91- 1,15)	Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir.
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69- 1,32)	1,13 (0,92- 1,38)	1,39 (1,21- 1,59)	
	Viekirax fără dasabuvir	↑ pravastatină	Amplerea interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.			

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
		↔ ombitasvir	Amplora interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15- 1,81)	1,33 (1,09- 1,62)	1,28 (0,83- 1,96)	
Fluvastatină  Mecanism: Inhibarea OATP1B/BCRP de către paritaprevir  Pitavastatină Mecanism: Inhibarea OATP1B de către paritaprevir	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ fluvastatină  ↑ pitavastatină				Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu fluvastatină și pitavastatină (vezi pct 4.4).  O întrerupere temporară a utilizării concomitente a fluvastatinei și pitavastatinei este recomandată pe durata tratamentului. În cazul în care este necesară administrarea concomitentă cu statine în timpul tratamentului, este posibilă ajustarea dozelor, cu trecerea la o doză mai mică de pravastatină sau rosuvastatină.
Lovastatină Simvastatină Atorvastatină  Mecanism: Inhibarea CYP3A4/OATP1B	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ lovastatină, simvastatină, atorvastatină				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<b>IMUNOSUPRESOARE</b>						
Ciclosporină  30 mg o dată pe zi, doză unică <sup>3</sup> Mecanism: Efectul asupra ciclosporinei	Viekirax + dasabuvir	↑ ciclosporină	1,01 (0,85- 1,20)	5,82 (4,73- 7,14)	15,8 (13,8- 18,09)	La inițierea administrării concomitente cu Viekirax, se administrează o cincime din doza
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92- 1,07)	1,08 (1,05- 1,11)	1,15 (1,08- 1,23)	

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
este determinat de inhibarea CYP3A4 de către ritonavir, iar creșterea expunerii la paritaprevir poate fi determinată de inhibarea OATP/BCRP/P-gp de către ciclosporină.		↑ paritaprevir	1,44 (1,16- 1,78)	1,72 (1,49- 1,99)	1,85 (1,58- 2,18)	zilnică totală de ciclosporină o dată pe zi. Se vor monitoriza concentrațiile plasmatiche de ciclosporină și se va ajusta doza și/sau frecvența administrării dozei, în funcție de caz.
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58- 0,75)	0,70 (0,65- 0,76)	0,76 (0,71- 0,82)	
	Viekirax fără dasabuvir	↑ ciclosporină	0,83 (0,72- 0,94)	4,28 (3,66- 5,01)	12,8 (10,6- 15,6)	Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir.
		↔ ombitasvir	Amplizarea interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,39 (1,10- 1,75)	1,46 (1,29- 1,64)	1,18 (1,08- 1,30)	
Everolimus  0,75 mg doză unică  Mecanism: efectul asupra everolimus este determinat de inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ everolimus	4,74 (4,29- 5,25)	27,1 (24,5- 30,1)	16,1 (14,5- 17,9) <sup>4</sup>	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Viekirax cu everolimus, din cauza creșterii semnificative a expunerii la everolimus, a cărui doză nu se poate ajusta corespunzător folosind concentrațiile de doze disponibile (vezi pct. 4.4).
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95- 1,03)	1,02 (0,99- 1,05)	1,02 (0,99- 1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03- 1,43)	1,26 (1,07- 1,49)	1,06 (0,97- 1,16)	
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90- 1,18)	1,08 (0,98- 1,20)	1,14 (1,05- 1,23)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat: Se așteaptă un efect similar cu cel observat la Viekirax + dasabuvir				
Sirolimus  0,5 mg doză unică <sup>5</sup>  Mecanism: efectul asupra everolimus este	Viekirax + dasabuvir	↑ Sirolimus	6,40 (5,34- 7,68)	38,0 (31,5- 45,8)	19,6 (16,7- 22,9) <sup>6</sup>	Nu se recomandă utilizarea concomitentă de sirolimus cu Viekirax și dasabuvir, cu
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93- 1,15)	1,02 (0,96- 1,09)	1,05 (0,98- 1,12)	

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
determinat de inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.		↔ paritaprevir	1,18 (0,91- 1,54)	1,19 (0,97- 1,46)	1,16 (1,00- 1,34)	<p>excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4). În cazul în care sirolimus se utilizează concomitent cu Viekirax + dasabuvir, se administrează sirolimus 0,2 mg de două ori pe săptămână (la interval de 3 sau 4 zile, în aceleași două zile, în fiecare săptămână). Trebuie să se monitorizeze concentrațiile sanguine ale sirolimus la interval de 4 până la 7 zile, până când 3 valori minime consecutive arată concentrații plasmatice stabile de sirolimus. Doza și/sau frecvența administrării dozei de sirolimus trebuie ajustată în funcție de necesități.</p> <p>La 5 zile după terminarea tratamentului cu Viekirax + dasabuvir, trebuie reluate doza și frecvența administrării dozei de sirolimus</p>
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89- 1,22)	1,07 (0,95- 1,22)	1,13 (1,01- 1,25)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat: Se așteaptă un efect similar cu cel observat la Viekirax + dasabuvir				

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
						de dinainte de inițierea tratamentului cu Viekirax, concomitent cu monitorizarea de rutină a concentrațiilor sanguine ale sirolimus.
Tacrolimus  2 mg doză unică <sup>7</sup> Mecanism: Efectul asupra tacrolimusului este determinat de inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Nu se recomandă utilizarea concomitentă de tacrolimus cu Viekirax și dasabuvir, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.4). Dacă tacrolimus se utilizează concomitent cu Viekirax și dasabuvir, tacrolimus nu trebuie administrat în ziua în care se începe tratamentul cu Viekirax și dasabuvir. Începând cu ziua de după inițierea tratamentului cu Viekirax și dasabuvir, administrarea de tacrolimus se re-începe la o doză mai mică, în funcție de concentrația plasmatică a tacrolimus. Doza recomandată de tacrolimus este de 0,5 mg la interval de 7 zile.
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
	Viekirax fără dasabuvir	↑ tacrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	
		↔ ombitasvir	Amplora interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.			
		↓ paritaprevir				

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
						Trebuie să se monitorizeze concentrația plasmatică totală de tacrolimus la inițierea și pe parcursul administrării concomitente cu Viekirax și dasabuvir și doza și/sau frecvența de administrare trebuie să fie ajustate în funcție de necesități. După terminarea tratamentului cu Viekirax și dasabuvir, trebuie recomandate doza adecvată și frecvența administrării dozei de tacrolimus prin evaluarea concentrațiilor plasmaticice de tacrolimus.
<b>MEDICAMENTE BETA-AGONISTE ADMINISTRATE PE CALE INHALATORIE</b>						
Salmeterol  Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ salmeterol				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<b>SECRETAGOGI DE INSULINĂ</b>						
Repaglinidă  Mecanism: Inhibarea OATP1B1 de către paritaprevir.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ repaglinidă				Se recomandă precauție și poate fi necesară scăderea dozelor pentru repaglinidă atunci când este administrată concomitent cu Viekirax, cu sau

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
						fără asociere de dasabuvir.
<b>RELAXANTE MUSCULARE</b>						
Carisoprodol 250 mg doză unică  Mecanism: inducerea CYP2C19 de către ritonavir	Viekirax cu dasabuvir	↓ Carisoprodol	0,54 (0,47- 0,63)	0,62 (0,55- 0,70)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de carisoprodol; se crește doza dacă este indicat din punct de vedere clinic
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92- 1,04)	0,95 (0,92- 0,97)	0,96 (0,92- 0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75- 1,03)	0,96 (0,85- 1,08)	1,14 (1,02- 1,27)	
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91- 1,01)	1,02 (0,97- 1,07)	1,00 (0,92- 1,10)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat.  Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
Ciclobenzaprină 5 mg doză unică  Mecanism: posibil scădere a concentrației plasmatică de ciclobenzaprină din cauza inducerii CYP1A2 de către ritonavir	Viekirax cu dasabuvir	↓ ciclobenzaprină	0,68 (0,61- 0,75)	0,60 (0,53- 0,68)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de ciclobenzaprină; se crește doza dacă este indicat din punct de vedere clinic
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90- 1,07)	1,01 (0,96- 1,06)	1,13 (1,07- 1,18)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92- 1,04)	1,00 (0,97- 1,03)	1,01 (0,98- 1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99- 1,32)	1,13 (1,00- 1,28)	1,13 (1,01- 1,25)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat.  Se așteaptă efect similar cu cel observat în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
<b>ANALGEZICE NARCOTICE</b>						
Paracetamol (administrat sub formă de combinație fixă hidrocodonă/paracetamol)  300 mg doză unică	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamol	1,02  (0,89- 1,18)	1,17  (1,09- 1,26)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de paracetamol atunci când se administrează concomitent cu Viekirax, cu sau fără dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,01  (0,93- 1,10)	0,97  (0,93- 1,02)	0,93  (0,90- 0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01  (0,80- 1,27)	1,03  (0,89- 1,18)	1,10  (0,97- 1,26)	
		↔ dasabuvir	1,13  (1,01- 1,26)	1,12  (1,05- 1,19)	1,16  (1,08- 1,25)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat.  Se așteaptă efect similar cu cel observat în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
Hidrocodonă (administrat sub formă de combinație fixă hidrocodonă/paracetamol)  5 mg doză unică  Mecanism: inhibarea CYP3A4 de către ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ hidrocodonă	1,27  (1,14- 1,40)	1,90  (1,72- 2,10)	NA	Trebuie luate în considerare o scădere a dozei de hidrocodonă cu 50% și/sau monitorizare clinică atunci când se administrează concomitent cu Viekirax, cu sau fără dasabuvir.
		Modificările pentru ombitasvir, paritaprevir și dasabuvir sunt aceleași cu cele pentru paracetamol menționate mai sus.				
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat.  Se așteaptă efect similar cu cel observat în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice	
<b>OPIOIDE</b>							
Metadonă  20-120 mg o dată pe zi <sup>8</sup>	Viekirax + Dasabuvir	↔ R- Metadonă	1,04 (0,98- 1,11)	1,05 (0,98- 1,11)	0,94 (0,87- 1,01)	Nu este necesară ajustarea dozei pentru metadonă și Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir.	
		↔ S- Metadonă	0,99 (0,91- 1,08)	0,99 (0,89- 1,09)	0,86 (0,76- 0,96)		
	↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (conform comparării studiilor încrucișate)						
	Viekirax fără dasabuvir	Amplora interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.					
Buprenorfină/naloxonă 4-24 mg/1-6 mg o dată pe zi <sup>8</sup> Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir și inhibarea UGT de către paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ bu- prenorfină	2,18 (1,78- 2,68)	2,07 (1,78- 2,40)	3,12 (2,29- 4,27)	Nu este necesară ajustarea dozei pentru buprenorfină/nalo xonă și Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir.	
		↑ norbu- prenorfină	2,07 (1,42- 3,01)	1,84 (1,30- 2,60)	2,10 (1,49- 2,97)		
		↑ naloxonă	1,18 (0,81- 1,73)	1,28 (0,92- 1,79)	NA		
	↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (conform comparării studiilor încrucișate)						
	Viekirax fără dasabuvir	↑ bu- prenorfină	1,19 (1,01- 1,40)	1,51 (1,27- 1,78)	1,65 (1,30- 2,08)		
		↑ norbu- prenorfină	Amplora interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
↔ naloxonă		↔ ombitasvir/paritaprevir (pe baza comparării studiilor transversale)					
<b>INHIBITORI AI FOSFODIESTERAZEL-(PDE-5)</b>							
Sildenafil (atunci când se utilizează în tratamentul hipertensiunii pulmonare)  Mecanism: inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ sildenafil				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).	
<b>INHIBITORI DE POMPĂ DE PROTONI</b>							
Omeprazol  40 mg o dată pe zi	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48- 0,80)	0,62 (0,51- 0,75)	NA	Dacă este indicat din punct de vedere clinic, trebuie utilizate	
		↔ ombitasvir	1,02	1,05	1,04		

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
Mecanism: Inhibarea CYP2C19 de către ritonavir.			(0,95- 1,09)	(0,98- 1,12)	(0,98- 1,11)	doze mai mari de omeprazol.
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04- 1,36)	1,18 (1,03- 1,37)	0,92 (0,76- 1,12)	Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03- 1,25)	1,08 (0,98- 1,20)	1,05 (0,93- 1,19)	
	Viekirax fără dasabuvir	↓ omeprazol	0,48 (0,29- 0,78)	0,46 (0,27- 0,77)	NA	Amploarea interacțiunii a fost similară cu cea observată în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.
	↔ ombitasvir					
	↔ paritaprevir					
Esomeprazol Lansoprazol Mecanism: Inducerea CYP2C19 de către ritonavir.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă: ↓ esomeprazol, lansoprazol				Dacă este indicat din punct de vedere clinic, pot fi necesare doze mai mari de esomeprazol/lanso prazol.
<b>SEDATIVE/HIPNOTICE</b>						
Zolpidem  5 mg doză unică	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76- 1,16)	0,95 (0,74- 1,23)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de zolpidem.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00- 1,15)	1,03 (1,00- 1,07)	1,04 (1,00- 1,08)	Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir.
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46- 0,86)	0,68 (0,55- 0,85)	1,23 (1,10- 1,38)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84- 1,03)	0,95 (0,84- 1,08)	0,92 (0,83- 1,01)	
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
Alprazolam  0,5 mg doză unică Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03- 1,15)	1,34 (1,15- 1,55)	NA	Se recomandă monitorizarea clinică a pacienților. În funcție de răspunsul clinic, se poate lua în calcul o scădere a
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93- 1,04)	1,00 (0,96- 1,04)	0,98 (0,93- 1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91	0,96	1,12	

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
			(0,64- 1,31)	(0,73- 1,27)	(1,02- 1,23)	dozei de alprazolam.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83- 1,04)	0,98 (0,87- 1,11)	1,00 (0,87- 1,15)	Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax, în asociere sau nu cu dasabuvir.
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
Midazolam administrat pe cale orală Triazolam  Mecanism: Inhibarea CYP3A4 de către ritonavir.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ midazolam sau triazolam				Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).  Dacă midazolam administrat pe cale parenterală este utilizat concomitent cu Viekirax, cu sau fără asociere de dasabuvir, trebuie efectuată monitorizare clinică atentă pentru deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită și trebuie luată în considerare ajustarea dozei.
Diazepam  2 mg doză unică  Mecanism: inducerea CYP2C19 de către ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↓ diazepam	1,18 (1,07- 1,30)	0,78 (0,73- 0,82)	NA	Nu este necesară ajustarea dozei de diazepam; se crește doza dacă este indicat din punct de vedere clinic
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03- 1,19)	0,56 (0,45- 0,70)	NA	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93- 1,08)	0,98 (0,93- 1,03)	0,93 (0,88- 0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77- 1,18)	0,91 (0,78- 1,07)	0,92 (0,82- 1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98- 1,13)	1,01 (0,94- 1,08)	1,05 (0,98- 1,12)	

Medicament/ Mecanism posibil de interacțiune	UTILIZAT CU	EFFECT	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Comentarii clinice
	Viekirax fără dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă efecte similare cu cele observate în cazul administrării Viekirax + dasabuvir.				
<b>HORMONI TIROIDIENI</b>						
Levotiroxină  Mecanism: Inhibarea UGT1A1 de cătore paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir.	Viekirax în asociere sau nu cu dasabuvir	Nu a fost studiat. Se așteaptă:  ↑ levotiroxină				Pot fi necesare monitorizare clinică și ajustarea dozei de levotiroxină.
<p>1. De asemenea, combinația lopinavir/ritonavir în doză de 800 mg/200 mg o dată pe zi (administrat seara) a fost utilizată concomitent cu Viekirax, cu sau fără asociere de dasabuvir. Efectul asupra C<sub>max</sub> și ASC ale medicamentelor antivirale cu acțiune directă (Direct Acting Antiviral, DAAs) și lopinavirului a fost similar cu cel observat atunci când combinația lopinavir/ritonavir în doză de 400 mg/100 mg de două ori pe zi a fost administrată concomitent cu Viekirax, cu sau fără asociere cu dasabuvir.</p> <p>2. În alte două brațe ale studiului clinic, rilpivirina a fost administrată, de asemenea, cu alimente, seara și la 4 ore după masă, concomitent cu asocierea Viekirax + dasabuvir. Efectul asupra expunerii la rilpivirină a fost similar cu cel observat atunci când rilpivirina a fost administrată cu asocierea Viekirax + dasabuvir, dimineața, cu alimente (așa cum este arătat în tabelul de mai sus).</p> <p>3. Doza de 100 mg ciclosporină a fost administrată singură, doza de 10 mg a fost administrată concomitent cu Viekirax și doza de 30 mg a fost administrată concomitent cu asocierea Viekirax + dasabuvir. Raporturile dozei normalizate de ciclosporină sunt prezentate pentru interacțiunea cu Viekirax cu sau fără asociere cu dasabuvir.</p> <p>4. C<sub>12</sub>: = concentrația plasmatică la 12 ore după o doză unică de everolimus.</p> <p>5. Doza de 2 mg sirolimus a fost administrată singură, doza de 0,5 mg a fost administrată concomitent cu Viekirax + dasabuvir. Raporturile dozei normalizate de sirolimus sunt prezentate pentru interacțiunea cu asocierea Viekirax + dasabuvir.</p> <p>6. C<sub>24</sub>: = concentrația plasmatică la 24 ore după o doză unică de ciclosporină, tacrolimus sau sirolimus.</p> <p>7. Doza de 2 mg tacrolimus a fost administrată singură, doza de 0,5 mg a fost administrată concomitent cu Viekirax și doza de 2 mg a fost administrată concomitent cu asocierea Viekirax + dasabuvir. Raporturile dozei normalizate de tacrolimus sunt prezentate pentru interacțiunea cu Viekirax cu sau fără asociere cu dasabuvir.</p> <p>8. Parametri normalizați în funcție de doză raportați pentru metadonă, buprenorfină și naloxonă</p> <p>Notă: Dozele utilizate pentru Viekirax și dasabuvir au fost: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg o dată pe zi și dasabuvir 400 mg de două ori pe zi sau 250 mg de două ori pe zi. Expunerile la dasabuvir obținute cu prin administrarea formei farmaceutice care conține 400 mg și prin administrarea formei farmaceutice de comprimat care conține 250 mg sunt similare. Viekirax a fost administrat în asociere sau nu cu dasabuvir, în doze repetate, în toate studiile de interacțiune medicamentoasă, cu excepția studiilor de interacțiune medicamentoasă efectuate cu carbamazepină, gemfibrozil, ketoconazol și sulfametoxazol/trimetoprim.</p>						

## Copii și adolescenți

Studiile privind interacțiunea cu alte medicamente au fost efectuate doar la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femeile aflate la vârstă fertilă/contracepția la bărbați și femei

Trebuie să se acorde atenție deosebită pentru a se evita apariția sarcinii la pacientele sau la partenerile pacienților care utilizează Viekirax concomitent cu ribavirină. Au fost demonstrate efecte teratogene și/sau embriocide semnificative la toate speciile de animale expuse la ribavirină; prin urmare, ribavirina este contraindicată la femeile gravide sau la partenerii femeilor gravide. Pentru informații suplimentare, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină.

*Paciente:* femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să utilizeze ribavirină decât dacă folosesc o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului cu ribavirină și timp de 4 luni după tratament. Etinilestradiolul este contraindicat în asociere cu Viekirax (vezi pct. 4.3 și 4.4).

*Pacienți și partenerii acestora:* atât pacienții de sex masculin cât și partenerii lor aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului cu ribavirină și timp de 7 luni după tratament.

#### Sarcină

Există date foarte limitate privind utilizarea Viekirax la femeile gravide. Studiile cu ombitasvir și paritaprevir/ritonavir efectuate la animale au evidențiat malformații (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Viekirax nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

Dacă ribavirina este administrată concomitent cu Viekirax, se aplică contraindicațiile privind utilizarea ribavirinei în timpul sarcinii (vezi și Rezumatul Caracteristicilor produsului pentru ribavirină).

#### Alăptarea

Nu se știe dacă paritaprevir/ritonavir sau ombitasvir și metaboliții lor se excretă în laptele matern uman. Date farmacocinetice disponibile la animale au indicat trecerea substanțelor active și a metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3). Din cauza posibilității apariției la sugari a reacțiilor adverse la medicament, trebuie luată o decizie privind fie întreruperea alăptării, fie întreruperea tratamentului cu Viekirax, luând în calcul importanța terapiei pentru mamă. De asemenea, pentru pacienții care utilizează ribavirină se vor lua în considerare informațiile din Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină.

#### Fertilitatea

Nu există date legate de efectul Viekirax asupra fertilității la om. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Viekirax nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că în timpul tratamentului cu Viekirax în asociere cu dasabuvir și ribavirină s-a raportat oboseală (vezi pct. 4.8).

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

La subiecții care au utilizat asocierea Viekirax și dasabuvir concomitent cu ribavirină, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (la peste 20% dintre subiecți) au fost oboseala și greața. Procentul subiecților care au întrerupt permanent tratamentul din cauza reacțiilor adverse a fost de 0,2% (5/2044) și 4,8% (99/2044) dintre subiecți s-a redus doza de ribavirină din cauza reacțiilor adverse.

### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Rezumatul privind siguranța se bazează pe datele obținute din studiile clinice de fază 2 și 3, la subiecți care au utilizat asocierea Viekirax și dasabuvir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină. În schemele de tratament care conțin asocierea Viekirax și dasabuvir, majoritatea reacțiilor adverse prezentate în tabelul 3 au fost de gradul 1 ca severitate.

Reacțiile adverse sunt enumerate în continuare în funcție de clasa de sisteme și organe și de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) sau foarte rare ( $< 1/10000$ ).

**Tabel 3. Reacții adverse la medicament identificate pentru asocierea Viekirax și dasabuvir fără administrare concomitentă de ribavirină sau asocierea Viekirax și dasabuvir administrată concomitent cu ribavirină.**

Frecvență	Viekirax + dasabuvir + ribavirină* N = 2044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>		
Frecvente	Anemie	
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		
Cu frecvență necunoscută	Reacții anafilactice	Reacții anafilactice
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		
Mai puțin frecvente	Deshidratare	
<i>Tulburări psihice</i>		
Foarte frecvente	Insomnie	
<i>Tulburări gastrointestinale</i>		
Foarte frecvente	Greață, Diaree	
Frecvente	Vărsături	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		
Cu frecvență necunoscută	Decompensare hepatică și insuficiență hepatică	Decompensare hepatică și insuficiență hepatică
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		
Foarte frecvente	Prurit	
Frecvente		Prurit
Rare	Angioedem	Angioedem
<i>Tulburări generale, legate de administrare și condițiile la locul de administrare:</i>		
Foarte frecvente	Astenie Oboseală	

\*Setul de date include toți subiecții infectați cu virus genotip 1 din studiile de Fază 2 și 3, inclusiv subiecții cu ciroză.

Notă: Pentru modificări ale parametrilor de laborator vezi tabelul 4.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Comparativ cu subiecții fără ciroză, la subiecții cu ciroză compensată a existat o valoare crescută a hiperbilirubinemiei indirecte atunci când ribavirina era inclusă în schema de tratament.

#### *Modificări ale parametrilor de laborator*

Modificări ale parametrilor de laborator selectați sunt descrise în Tabelul 4. O listare pe două coloane este oferită pentru a simplifica prezentarea; nu trebuie realizate comparații directe între studii care diferă ca protocol.

**Tabel 4. Modificări cauzate de tratament ale parametrilor de laborator selectați**

Parametri de laborator	SAPPHIRE I și II	PEARL II, III și IV	TURQUOISE II (subiecții cu ciroză)
	Viekirax și dasabuvir + ribavirină  12 de săptămâni N = 770 n (%)	Viekirax și dasabuvir  12 de săptămâni N = 509 n (%)	Viekirax și dasabuvir + ribavirină  12 sau 24 de săptămâni N = 380 n (%)
<b>TGP</b>			
>5-20 × LSN* (Gradul 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × LSN (Gradul 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
<b>Hemoglobină</b>			
<100-80 g/l (Gradul 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (Gradul 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (Gradul 4)	0	0	1/380 (0,3%)
<b>Bilirubină totală</b>			
>3-10 × LSN* (Gradul 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × LSN (Gradul 4)	1/765 (0,1%)	0	0
*LSN: Limita superioară a valorilor normale conform analizelor de laborator			

#### Creșteri ale valorilor serice ale TGP

Într-o analiză cumulată a studiilor clinice efectuate cu asocierea Viekirax și dasabuvir cu și fără administrare concomitentă de ribavirină, 1% dintre subiecți au prezentat după inițierea tratamentului, valori serice ale TGP mai mari de 5 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSN). Pentru că incidența acestor creșteri a fost de 26% la femeile care au utilizat concomitent medicamente care conțin etinilestradiol, este contraindicată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu asocierea Viekirax și dasabuvir sau cu Viekirax în monoterapie. Nu a fost observată nicio creștere a incidenței creșterii valorilor serice ale TGP în cazul administrării concomitente cu alte tipuri de estrogeni administrați sistemic în mod uzual pentru tratamentul de substituție hormonală (de exemplu, estradiol și estrogeni conjugați). Creșterile valorilor serice ale TGP au fost de obicei asimptomatice, au survenit în

general în timpul primelor 4 săptămâni de tratament (timpul mediu 20 zile, interval 8-57 zile) și majoritatea s-au corectat odată cu continuarea terapiei. Doi pacienți au întrerupt terapia cu asocierea Viekirax și dasabuvir din cauza valorilor serice crescute ale TGP, inclusiv o pacientă ce utiliza concomitent etinilestradiol. Trei pacienți au întrerupt terapia cu asocierea Viekirax și dasabuvir pentru una până la șapte zile, inclusiv o pacientă care utiliza etinilestradiol. Majoritatea creșterilor valorilor serice ale TGP au fost tranzitorii și evaluate ca fiind asociate cu medicamentul. În general, creșterile valorilor serice ale TGP nu au fost asociate cu creșterile bilirubinemiei. Ciroza nu a fost un factor de risc pentru valorile serice crescute ale TGP (vezi pct. 4.4).

### Creșteri ale bilirubinemiei

Au fost observate creșteri tranzitorii ale concentrației plasmatică a bilirubinei (predominant pentru bilirubina indirectă) la subiecții care au utilizat asocierea Viekirax și dasabuvir concomitent cu ribavirină, legate de inhibarea transportorilor de bilirubină OATP1B1/1B3 de către paritaprevir și de hemoliza indusă de ribavirină. Creșterile bilirubinemiei au survenit după inițierea tratamentului, atingând nivelul maxim în Săptămâna 1 a studiului și s-au corectat, în general, pe parcursul continuării terapiei. Creșterile bilirubinemiei nu au fost asociate cu creșterile valorilor serice ale aminotransferazei. Frecvența cu care au apărut creșteri ale concentrațiilor plasmatică ale bilirubinei indirecte a fost mai mică la subiecții care nu au utilizat ribavirină.

### *Pacienți cu transplant hepatic*

Profilul general de siguranță la pacienții cu transplant infectați cu VHC cărora li s-a administrat Viekirax și dasabuvir concomitent cu ribavirină (în plus față de medicamentele lor imunosupresoare) a fost similar cu cel observat la subiecții tratați cu Viekirax și dasabuvir concomitent cu ribavirină în studiile clinice de fază 3, deși unele reacții adverse au apărut cu o frecvență mai mare. 10 subiecți (29,4%) au avut cel puțin o valoare a hemoglobinei mai mică de 10 g/dl, după momentul inițial. La 10 din 34 subiecți (29,4%) a fost modificată doza de ribavirină din cauza scăderii valorilor hemoglobinei și 2,9% (1/34) au întrerupt utilizarea ribavirinei. Modificarea dozei de ribavirină nu a avut impact asupra procentelor RVS. La 5 subiecți a fost necesară administrarea de eritropoietină, iar la toți pacienții s-a inițiat tratamentul cu ribavirină cu o doză inițială de 1000 mg până la 1200 mg administrată zilnic. La niciun subiect nu s-a efectuat transfuzie de sânge.

### *Pacienți cu infecție concomitentă cu HIV/VHC*

Profilul general de siguranță la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV-1 a fost similar cu cel observat la subiecții infectați numai cu VHC. Creșteri tranzitorii ale bilirubinemiei totale  $>3 \times$  LSVN (predominant pentru bilirubina indirectă) au apărut la 17 subiecți (27,0%); 15 dintre acești subiecți au utilizat atazanavir. Niciunul dintre subiecții cu hiperbilirubinemie nu a avut creșteri concomitente ale valorilor serice ale aminotransferazei.

### *Subiecți infectați cu GT1, cu sau fără ciroză cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (BRST)*

La 68 de subiecți cu infecție cu genotipul 1, cu sau fără ciroză, care aveau insuficiență renală severă sau BRST, s-a evaluat tratamentul cu Viekirax și dasabuvir, cu sau fără ribavirină (vezi pct. 5.1). Profilul general de siguranță la subiecții cu insuficiență renală severă a fost similar cu cel observat în studiile anterioare de fază 3 efectuate la subiecții fără insuficiență renală severă, cu excepția faptului că un procent mai mare de subiecți au necesitat intervenție terapeutică din cauza scăderilor valorilor hemoglobinei serice induse de administrarea de ribavirină. Valoarea medie a hemoglobinei inițiale a fost de 12,1 g/dl, iar scăderea medie a valorii hemoglobinei, la sfârșitul tratamentului, la subiecții tratați cu RBV a fost de 1,2 g/dl. Treizeci și nouă dintre cei 50 de subiecți cărora li s-a administrat ribavirină au necesitat întreruperea terapiei cu ribavirină, iar 11 dintre aceștia au fost tratați și cu eritropoietină. Patru subiecți au

prezentat o valoare serică a hemoglobinei <8 g/dl. La doi subiecți s-a administrat o transfuzie de sânge. La cei 18 subiecți infectați cu GT1b, la care nu s-a administrat ribavirină, nu s-au observat cazuri de anemie ca reacții adverse. De asemenea, la 18 pacienți infectați cu GT1a- și GT4 s-a evaluat tratamentul cu Viekirax, cu sau fără dasabuvir, fără ribavirină; la acești subiecți nu s-au observat cazuri de anemie ca reacții adverse.

### Copii și adolescenți

Siguranța Viekirax la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu sunt disponibile date.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Cea mai mare doză unică documentată administrată la voluntari sănătoși a fost de 400 mg pentru paritaprevir (în combinație cu 100 mg ritonavir), 200 mg pentru ritonavir (în combinație cu 100 mg paritaprevir) și 350 mg pentru ombitasvir. În studiu nu au fost observate reacții adverse legate de paritaprevir, ritonavir sau ombitasvir. Creșteri tranzitorii ale concentrațiilor plasmatiche ale bilirubinei indirecte au fost observate la cele mai mari doze de paritaprevir/ritonavir. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru orice semne sau simptome ale reacțiilor sau reacțiilor adverse și instituirea imediată a tratamentului simptomatic corespunzător.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru administrare sistemică, antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AP53

#### Mecanism de acțiune

Viekirax, atunci când este administrat în asociere cu dasabuvir, combină trei medicamente antivirale cu acțiune directă, cu mecanisme distincte de acțiune și profiluri de rezistență care nu se suprapun, pentru a viza VHC-ul în mai multe etape din ciclul de viață viral. Vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru dasabuvir pentru proprietățile farmacologice.

#### *Ritonavir*

Ritonavir nu este activ împotriva VHC. Ritonavir este inhibitor CYP3A care crește expunerea sistemică la substratul CYP3A, paritaprevir.

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir este un inhibitor al NS5A VHC, care este esențială pentru replicarea virală.

#### *Paritaprevir*

Paritaprevir este un inhibitor al proteazei NS3/4A VHC care este necesară pentru clivajul proteolitic al poliproteinei codificată de VHC (în formele mature ale proteinelor NS3, NS4A, NS4B, NS5A și NS5B) și este esențială pentru replicarea virală.

#### Activitatea în culturi de celule și/sau studii biochimice

##### *Ombitasvir*

Valoarea  $CE_{50}$  a ombitasvir împotriva tulpinilor VHC cu genotipurile 1a-H77 și 1b-Con1 în analizele pe culturi de celule ale repliconului VHC a fost de 14,1 și respectiv 5 pM. Activitatea ombitasvir a fost atenuată cu 11 până la de 13 ori în prezența a 40% plasmă umană. La pacienții netratați anterior,  $CE_{50}$  medie a ombitasvir împotriva repliconilor care conțin NS5A dintr-o listă de virusuri cu genotipuri 1a și 1b izolați în cadrul analizei pe culturi de celule ale repliconului VHC a fost de 0,66 pM (intervalul 0,35 până la 0,88 pM; n=11) și respectiv 1,0 pM (intervalul 0,74 până la 1,5 pM; n=11). Ombitasvir a înregistrat valori ale  $CE_{50}$  de 12; 4,3; 19; 1,7; 3,2 și 366 pM împotriva liniilor celulare ale repliconului construite cu NS5A din virusuri izolate unice, reprezentând genotipurile 2a, 2b, 3a, 4a, 5a și respectiv 6a.

##### *Paritaprevir*

Valoarea  $CE_{50}$  a paritaprevir împotriva tulpinilor VHC cu genotipurile 1a-H77 și 1b-Con1 în analizele pe culturi de celule ale repliconului VHC a fost de 1 și respectiv 0,21 nM. Activitatea paritaprevir a fost atenuată de 24 până la de 27 de ori în prezența a 40% plasmă umană. La pacienții netratați anterior,  $CE_{50}$  medie a paritaprevir împotriva repliconilor care conțin NS3 dintr-o listă de virusuri cu genotipuri 1a și 1b izolați în cadrul analizei pe culturi de celule ale repliconului VHC a fost de 0,86 nM (intervalul 0,43 până la 1,87 nM; n=11) și respectiv 0,06 nM (intervalul 0,03 până la 0,09 nM; n=9). Paritaprevir a înregistrat valoarea  $CE_{50}$  de 5,3 nM împotriva liniei celulare a repliconului 2a-JFH-1 și valorile  $CE_{50}$  de 19; 0,09 și 0,68 nM împotriva liniilor celulare ale repliconului NS3 din virusuri izolate unice reprezentând genotipurile 3a, 4a și respectiv 6a.

Ritonavir nu a avut un efect antiviral direct asupra replicării repliconilor subgenomici ai VHC și prezența ritonavirului nu a influențat activitatea antivirală *in vitro* a paritaprevir.

#### Rezistența

##### *În culturi celulare*

##### Genotip 1

Rezistența la paritaprevir și ombitasvir dată de variantele NS3 și respectiv, NS5A, selectate în culturi de celule sau identificate în studii clinice de fază 2b și 3 au fost caracterizate din punct de vedere fenotipic prin repliconii genotipurilor 1a sau 1b corespunzători.

La genotipul 1a, substituțiile F43L, R155K, A156T, și D168A/F/H/V/Y în NS3VHC au redus susceptibilitatea la paritaprevir. În repliconul genotipului 1a, activitatea paritaprevir a fost redusă de 20, 37 și 17 ori de substituții ale F43L, R155K și respectiv A156T. Activitatea paritaprevir a fost redusă de 96 de ori de către D168V și de 50 până la 219 de ori de fiecare dintre celelalte substituții D168. Activitatea paritaprevir asupra genotipului 1a nu a fost influențată semnificativ (mai puțin sau egal cu de 3 ori) de substituțiile unice ale V36A/M, V55I, Y56H, Q80K sau E357K. Variantele duble care includ combinații ale V36LM, F43L, Y56H, Q80K sau E357K cu R155K sau cu o substituție D168 au redus suplimentar de 2-3 ori activitatea paritaprevir față de substituția unică a R155K sau D168. În cazul repliconului genotipului 1b, activitatea paritaprevir a fost redusă de 76 și 159 și 337 ori de D168A, D168H, D168V și respectiv D168Y. Y56H nu a putut fi evaluat singur din cauza unei capacități de replicare slabe, cu toate acestea, combinația Y56H și D168A/V/Y a redus activitatea paritaprevir de 700 până la de 4118 de ori.

La genotipul 1a, substituțiile M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N, și M28V + Q30R în NS5A VHC au redus susceptibilitatea la ombitasvir. În cazul repliconului genotipului 1a, activitatea ombitasvir a fost redusă de 896, 58 și 243 de ori împotriva substituțiilor M28T/V și respectiv H58D și de 800, 155 de ori și de 1675 până la 66740 de ori de substituțiile Q30E/R, L31V și respectiv Y93C/H/N. Y93H, Y93N sau M28V în combinație cu Q30R a redus activitatea ombitasvir cu mai mult de 42802 de ori. La genotipul 1b, substituțiile L28T, L31F/V, precum și Y93H singur sau în combinație cu L28M, R30Q, L31F/M/V sau P58S în NS5A HCV au redus susceptibilitatea la ombitasvir. La repliconul genotipului 1b, activitatea ombitasvir a fost redusă de mai puțin de 10 ori față de variante la pozițiile aminoacizilor 30 și 31. Activitatea ombitasvir a fost redusă de 661, 77, 284 și de 142 ori împotriva substituțiilor genotipului 1b L28T, Y93H, R30Q în combinație cu Y93H și respectiv L31M în combinație cu Y93H. Toate celelalte substituții duble ale Y93H în combinație cu substituțiile pe pozițiile 28, 31 sau 58 au redus activitatea ombitasvir de mai mult de 400 de ori.

#### Genotip 4

La genotipul 4a, rezistența la paritaprevir sau ombitasvir de către variantele NS3 sau respectiv NS5A, selectate în culturi de celule au fost caracterizate din punct de vedere fenotipic. Substituțiile R155C, A156T/V și D168H/V ai NS3HCV au redus susceptibilitatea la paritaprevir de 40 până la de 323 de ori. Substituția L28V în NS5A VHC a redus susceptibilitatea la ombitasvir de 21 de ori.

#### *Efectul substituțiilor HCV/polimorfismelor la momentul inițial asupra răspunsului la tratament*

În studii clinice de Fază 2 și 3, a fost realizată o analiză colectivă a subiecților cu infecție VHC cu genotipul 1 care au utilizat tratament cu ombitasvir, paritaprevir și dasabuvir (un inhibitor non-nucleotidic NSSB), cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină, pentru a evalua asocierea între substituțiile/polimorfismele inițiale ale NS3/4A, NS5A sau NS5B și rezultatul tratamentului în aceste scheme terapeutice recomandate.

În această analiză, la mai mult de 500 probe cu genotip 1a la momentul inițial, s-au observat că variantele asociate cel mai frecvent cu rezistența au fost M28V (7,4%) la NS5A și S556G (2,9%) la NS5B. Q80K, deși un polimorfism cu o prevalență mare la NS3 (41,2% dintre probe), oferă o rezistență minimală la paritaprevir. La momentul inițial, variantele asociate cu rezistența la pozițiile aminoacizilor R155 și D168 în NS3 au fost observate rar (mai puțin de 1%). În această analiză, la mai mult de 200 de probe cu genotip 1b la momentul inițial, cele mai frecvent observate variante asociate cu rezistența au fost Y93H (7,5%) în NS5A, și C316N (17,0%) și S556G (15%) în NS5B. Dat fiind ratele de eșec virologic scăzute observate la tratamentele recomandate pentru subiecții infectați cu VHC genotip 1a și 1b, prezența variantelor inițiale pare că ar avea un impact mic asupra probabilității de a atinge RSV.

#### *În studiile clinice*

În studii clinice de Fază 2b și 3, dintre cei 2510 de subiecți infectați cu VHC genotip 1 care au utilizat tratamente care conțineau ombitasvir, paritaprevir și dasabuvir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină (pentru 8, 12, sau 24 săptămâni), un total de 74 de subiecți (3%) au avut eșec virologic (în principal recidivă după terminarea tratamentului). Variantele cauzate de tratament și prevalența lor la aceste populații cu eșec virologic sunt prezentate în Tabelul 5. La 67 subiecți infectați cu genotipuri 1a, variantele NS3 au fost observate la 50 subiecți, variantele NS5A au fost observate la 46 subiecți, variantele NS5B au fost observate la 37 subiecți și variantele cauzate de tratament au fost observate la 30 de subiecți la toate cele 3 medicamente vizate. La 7 subiecți infectați cu genotip 1b, variantele cauzate de tratament au fost observate în NS3 la 4 subiecți, în NS5A la 2 subiecți și atât în NS3, cât și în NS5A la un subiect. Niciun subiect infectat cu genotip 1b nu a avut variante cauzate de tratament la toate cele 3 medicamente vizate.

**Tabel 5. Substituțiile aminoacizilor induse de tratament din analiza combinată a studiilor clinice de Fază 2b și Fază 3 efectuate cu asocierea Viekirax și dasabuvir, cu sau fără administrare concomitentă de RBV(N=2510)**

Țintă	Substituțiile emergente ale aminoacizilor <sup>a</sup>	Genotip 1a N=67 <sup>b</sup> % (n)	Genotip 1b N=7 % (n)
NS3	V55I <sup>c</sup>	6 (4)	
	Y56H <sup>c</sup>	9 (6)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	I132V <sup>c</sup>	6 (4)	
	R155K	13,4 (9)	
	D168A	6 (4)	
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	D168Y	7,5 (5)	
	V36A <sup>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup>	< 5%	
NS5A	M28T	20,9 (14)	
	M28V <sup>c</sup>	9 (6)	
	Q30R <sup>c</sup>	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%	

- Observată la cel puțin 2 subiecți din același subtip.
- N=66 pentru ținta NS5B.
- Substituțiile au fost observate în combinație cu substituțiile emergente la NS3, pozițiile R155 sau D168.
- Observate în combinație la subiecții infectați cu genotip 1b.
- Observate în combinație la 6% (4/67) dintre subiecți.

Notă: Următoarele variante au fost selectate în culturi de celule, dar nu au fost cauzate de tratament. Variantele NS3 A156T la genotipul 1a și R155Q și D168H la genotipul 1b; variantele NS5A Y93C/H la genotipul 1a și L31F/V sau Y93H în combinație cu L28M, L31F/V sau P58S la genotipul 1b; și variantele NS5B Y448H la genotipul 1a și M414T și Y448H la genotipul 1b.

#### Persistența substituțiilor asociate cu rezistența

În studii de Fază 2b, a fost evaluată, la subiecții infectați cu genotip 1a, persistența substituțiilor aminoacizilor asociate cu rezistența la paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir la NS3, NS5A și respectiv NS5B. Variantele cauzate de tratamentul cu paritaprevir, V36A/M, R155K sau D168V, în NS3 au fost observate la 47 subiecți. Variantele cauzate de tratamentul cu ombitasvir, M28T, M28V sau Q30R în NS5A au fost observate la 32 subiecți. Variantele cauzate de tratamentul cu dasabuvir, M414T, G554S, S556G, G558R sau D559G/N în NS5B au fost observate la 34 subiecți.

Variantele NS3 V36A/M și R155K și variantele NS5B M414T și S556G au rămas detectabile în Săptămâna 48 după tratament, în timp ce varianta NS3 D168V și toate celelalte variante NS5B nu au fost observate în Săptămâna 48 după tratament. Toate variantele cauzate de tratament la NS5A au rămas detectabile după tratament în Săptămâna 48. Din cauza ratelor SVR ridicate la genotipul 1b, tendințele în persistența variantelor cauzate de tratament în acest genotip nu au putut fi stabilite.

Absența detectării unui virus care conține o substituție asociată cu rezistența nu indică faptul că virusul rezistent nu mai este prezent la valori semnificative clinic. Nu se cunoaște impactul clinic pe termen lung al apariției sau persistenței virusului care conține substituțiile asociate cu rezistența la asocierea Viekirax și dasabuvir pentru tratamentele ulterioare.

#### Rezistența încrucișată

Se așteaptă rezistență încrucișată la inhibitorii NS5A, inhibitorii de protează NS3/4A și inhibitorii NS5B non-nucleozidici în funcție de clasă. Nu a fost studiat impactul utilizării anterioare a tratamentului cu ombitasvir, paritaprevir sau dasabuvir asupra eficacității altor inhibitori NS5A, inhibitorilor de protează NS3/4A sau inhibitorilor NS5B.

#### Eficacitatea și siguranța clinică

##### *Studii clinice la subiecții cu infecție cu virusul hepatitei C genotip 1*

Eficacitatea și siguranța Viekirax administrat în asociere cu dasabuvir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină au fost evaluate în opt studii clinice de fază 3, incluzând două studii exclusiv pentru subiecții cu ciroză (Child Pugh A), efectuate la peste 2360 subiecți cu infecție cronică cu virusul hepatitei C genotip 1, așa cum este prezentat în Tabelul 6.

**Tabelul 6. Studiile de Fază 3, globale, multicentrice realizate cu asocierea Viekirax și dasabuvir cu sau fără administrare concomitentă de ribavirină (RBV).**

Studiu	Număr de subiecți tratați	Genotip VHC (GT)	Rezumatul protocolului studiului
<b>Fără tratament anterior, fără ciroză</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Brațul A: Viekirax și dasabuvir + RBV Brațul B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Brațul A: Viekirax și dasabuvir + RBV Brațul B: Viekirax și dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Brațul A: Viekirax și dasabuvir + RBV Brațul B: Viekirax și dasabuvir
GARNET (deschis)	166	GT1b	Viekirax și dasabuvir (8 săptămâni)
<b>Cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină, fără ciroză</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Brațul A: Viekirax și dasabuvir + RBV Brațul B: Placebo
PEARL II deschis	179	GT1b	Brațul A: Viekirax și dasabuvir + RBV Brațul B: Viekirax și dasabuvir
<b>Fără tratament anterior și cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină, cu ciroză compensată</b>			
TURQUOISE II (deschis)	380	GT1	Brațul A: Viekirax și dasabuvir + RBV (12 săptămâni) Brațul B: Viekirax și dasabuvir + RBV (24 săptămâni)
TURQUOISE III (deschis)	60	GT1b	Viekirax și dasabuvir (12 săptămâni)

În toate cele opt studii, doza de Viekirax a fost de 25 mg/150 mg/100 mg o dată pe zi și doza de dasabuvir a fost de 250 mg de două pe zi. Pentru subiecții care au utilizat concomitent ribavirină, doza de ribavirină a fost de 1000 mg pe zi pentru subiecții cu o greutate mai mică de 75 kg sau de 1200 mg pe zi pentru subiecții cu greutatea mai mare sau egală cu 75 kg.

În studiile de Fază 3, răspunsul virologic susținut (RSV) a fost criteriul de evaluare principal analizat pentru a determina rata de vindecare a infecției cu VHC și a fost definit ca fiind ARN VHC necuantificabil sau nedetectabil la 12 săptămâni după terminarea tratamentului (RVS12). Durata tratamentului a fost stabilită în fiecare studiu și nu a fost ghidată de valorile ARN VHC ale subiecților (niciun algoritm ghidat de răspuns). Valorile plasmatice ale ARN VHC au fost măsurate în timpul studiilor clinice folosind testul HCV COBAS TaqMan (versiunea 2.0) pentru folosirea Sistemului High Pure (cu excepția studiului GARNET, în care s-a utilizat testul VHC COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan versiunea 2.0). Testul pentru sistemul High Pure a avut o limită mai mică de cuantificare (LLOQ) de 25 UI pe ml iar testul AmpliPrep a avut LLOQ de 15 UI pe ml.

*Studii clinice la adulți fără tratament anterior*

*SAPPHIRE-I – genotip 1, fără tratament anterior, fără ciroză*

Descriere: studiu randomizat, multicentric global, dublu orb, controlat cu placebo  
 Tratament: Viekirax și dasabuvir cu ribavirină în doze în funcție de greutate timp de 12 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=631) a fost de 52 ani (interval: 18 la 70); 54,5% au fost bărbați; 5,4% aparțineau rasei negre; 15,2% au avut un istoric de depresie sau tulburare bipolară; 79,1% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/ml; 15,4% au avut fibroză portală (F2) și 8,7% au avut fibroză în punte (F3); 67,7% au avut infecție cu VHC genotip 1a; 32,3% au avut infecție cu VHC genotip 1b.

**Tabel 7. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1, fără tratament anterior, în studiul SAPPHERE-I**

Rezultatul tratamentului	Viekirax și dasabuvir cu RBV timp de 12 săptămâni		
	n/N	%	95% ÎÎ
<b>RVS12 general</b>	456/473	96,4	94,7; 98,1
Genotipul 1a VHC	308/322	95,7	93,4; 97,9
Genotipul 1b VHC	148/151	98,0	95,8; 100,0
<b>Rezultatul pentru subiecți fără SVR12</b>			
EV în timpul tratamentului <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Recădere	7/463	1,5	
Altele <sup>b</sup>	9/473	1,9	

a. ARN VHC confirmat  $\geq 25$  UI/ml, după ARN VHC  $< 25$  UI/ml în timpul tratamentului, creștere confirmată de 1  $\log_{10}$  UI/ml a ARN VHC de la limita inferioară sau ARN VHC persistent  $\geq 25$  UI/ml cu cel puțin 6 săptămâni de tratament.

b. Altele, includ întreruperea tratamentului precoce nu din cauza eșecului virologic și lipsa valorii ARN VHC în intervalul RVS12.

Niciun subiect cu infecție VHC genotip 1b nu a avut eșec virologic pe parcursul tratamentului și un subiect cu infecție VHC genotip 1 a avut recădere.

PEARL-III – genotip 1b, fără tratament anterior, fără ciroză

Descriere: studiu randomizat, multicentric global, dublu orb, controlat cu placebo  
 Tratament: Viekirax și dasabuvir fără ribavirină sau cu ribavirină în doze în funcție de greutate timp de 12 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=419) a fost de 50 de ani (interval: de la 19 la 70); 45,8% au fost bărbați; 4,8% aparțineau rasei negre; 9,3% au avut un istoric de depresie sau tulburare bipolară; 73,3% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/ml; 20,3% au avut fibroză portală (F2) și 10,0% au avut fibroză în punte (F3).

**Tabel 8. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1b fără tratament anterior în studiul PEARL-III**

Rezultatul tratamentului	Viekirax și dasabuvir timp de 12 săptămâni					
	Cu RBV			Fără RBV		
	n/N	%	95% ÎÎ	n/N	%	95% ÎÎ
<b>SVR12 general</b>	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
<b>Rezultatul pentru subiecți fără SVR12</b>						
EV în timpul tratamentului	1/210	0,5		0/209	0	
Recădere	0/210	0		0/209	1	
Altele	0/210	0		0/209	1	

*PEARL-IV – genotip 1a, fără tratament anterior, fără ciroză*

Descriere: studiu randomizat, multicentric global, dublu orb, controlat cu placebo

Tratament: Viekirax și dasabuvir fără ribavirină sau cu ribavirină în doze în funcție de greutate timp de 12 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=305) a fost de 54 de ani (interval: de la 19 la 70); 65,2% au fost bărbați; 11,8% aparțineau rasei negre; 20,7% au avut un istoric de depresie sau tulburare bipolară; 86,6% au prezentat valori inițiale ale HCV ARN de cel puțin 800000 UI/ml; 18,4% au avut fibroză portală (F2) și 17,7% au avut fibroză în punte (F3).

**Tabel 9. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1a fără tratament anterior în studiul PEARL-IV**

Rezultatul tratamentului	Viekirax și dasabuvir timp de 12 săptămâni					
	Cu RBV			Fără RBV		
	n/N	%	95% ÎÎ	n/N	%	95% ÎÎ
<b>SVR12 general</b>	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
<b>Rezultatul pentru subiecți fără SVR12</b>						
EV în timpul tratamentului	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recădere	1/98	1,0		10/194	5,2	
Altele	1/100	1,0		4/205	2,0	

*GARNET – Genotip 1b, fără tratament anterior, fără ciroză.*

Descriere: deschis, un braț, multicentric global

Tratament: Viekirax și dasabuvir, timp de 8 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=166) a fost de 53 ani (interval: de la 22 ani la 82 ani); 56,6% au fost femei; 3,0% aparțineau rasei asiatice; 0,6% aparțineau rasei negre; 68,5% au avut genotipul IL28B non-CC; 7,2% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 6000000 UI pe ml; 9% au avut fibroză avansată (F3) și 98,2% au avut infecție cu VHC genotip 1b (câte un subiect a avut infecție cu genotip 1a, 1d și 6).

**Tabel 10. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1b, fără tratament anterior, fără ciroză**

	<b>Viekirax și dasabuvir timp de 8 săptămâni n/N (%)</b>
RVS <sub>12</sub>	160/163 (98,2)
ÎI 95% <sup>a</sup>	96,1; 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) <sup>b</sup>
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) <sup>c</sup>

a. Calculat utilizând o aproximare normală la distribuția binomială

b. 1 pacient a întrerupt tratamentul din cauza non-compliancei

c. Recădere la 2/15 pacienți (confirmată de valori ale ARN VHC  $\geq 15$  UI/ml după tratament, înainte sau în timpul ferestrei RVS12, la subiecții cu valori ale ARN VHC  $< 15$  UI/ml la ultima evaluare, care au urmat tratament de cel puțin 51 zile).

*Studii clinice la adulții tratați anterior cu peginterferon+ribavirină*

*SAPPHIRE-II– genotip 1, cu tratament anterior cu pegIFN+RBV, fără ciroză*

Descriere: studiu randomizat, multicentric global, dublu orb, controlat cu placebo

Tratament: Viekirax și dasabuvir cu ribavirină în doze în funcție de greutate timp de 12 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=394) a fost de 54 ani (interval: de la 19 la 71); 49,0% au fost subiecți fără răspuns la terapia cu pegIFN/RBV; 21,8% au fost subiecți cu răspuns parțial la terapia cu pegIFN/RBV și 29,2% au fost subiecți cu recăderi după terapia cu pegIFN/RBV, 57,6% au fost bărbați; 8,1% aparțineau rasei negre; 20,6% au avut un istoric de depresie sau tulburare bipolară; 87,1% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/ml; 17,8% au avut fibroză portală (F2) și 14,5% au avut fibroză în punte (F3); 58,4% au avut infecție VHC cu genotip 1a; 41,4% au avut infecție VHC cu genotip 1b.

**Tabel 11. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1 cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină în studiul SAPPHIRE-II**

Rezultatul tratamentului	Viekirax și Dasabuvir plus RBV timp de 12 săptămâni		
	n/N	%	95% ÎÎ
<b>SVR12 general</b>	286/297	96,3	94,1; 98,4
<b>VHC genotip 1a</b>	166/173	96,0	93,0;98,9
Subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Subiect cu recădere anterioară după terapia cu pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
<b>VHC genotip 1b</b>	119/123	96,7	93,6; 99,9
Subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Subiect cu recădere anterioară după terapia cu pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
<b>Rezultatul pentru subiecți fără SVR12</b>			
EV în timpul tratamentului	0/297	0	
Recădere	7/293	2,4	
Altele	4/297	1,3	

Niciun subiect cu infecție VHC genotip 1b nu a avut eșec virologic pe parcursul tratamentului și 2 subiecți cu infecție VHC genotip 1b au prezentat recădere.

*PEARL-II – genotip 1b, cu tratament anterior cu pegIFN+RBV, fără ciroză*

Descriere: studiu randomizat, multicentric global, deschis

Tratament: Viekirax și dasabuvir fără ribavirină sau cu ribavirină în doze în funcție de greutate timp de 12 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=179) a fost de 57 ani (interval: de la 26 la 70); 35,2% au fost subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV; 28,5% au fost subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV și 36,3% au fost subiecți ce au avut anterior recăderi după terapia cu pegIFN/RBV, 54,2% au fost bărbați; 3,9% aparțineau rasei negre; 12,8% au avut un istoric de depresie sau tulburare bipolară; 87,7% au prezentat valori inițiale ARN HCV de cel puțin 800000 UI/ml; 17,9% au avut fibroză portală (F2) și 14,0% au avut fibroză în punte (F3).

**Tabel 12. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 1b cu tratament anterior cu peginterferon+ribavirină în studiul PEARL-II**

Rezultatul tratamentului	Viekirax și dasabuvir timp de 12 săptămâni					
	Cu RBV			Fără RBV		
	n/N	%	95% Î	n/N	%	95% Î
<b>SVR12 general</b>	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Subiecți cu recădere anterioară după terapia cu pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
<b>Rezultatul pentru subiecți fără SVR12</b>						
EV în timpul tratamentului	0/88	0		0/91	0	
Recădere	0/88	0		0/91	0	
Altele	2/88	2,3		0/91	0	

*Studiul clinic la subiecții cu ciroză compensată*

*TURQUOISE-II—fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN+RBV, cu ciroză compensată*

Descriere: studiu randomizat, multicentric global, deschis

Tratament: Viekirax și dasabuvir cu ribavirină în doze în funcție de greutate timp de 12 sau 24 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților tratați (N=380) a fost de 58 ani (interval: de la 21 la 71); 42, 1% au fost subiecți fără tratament anterior, 36,1% au fost subiecții fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV; 8,2% au fost subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV, 13,7% au fost subiecți cu recăderi după terapia cu pegIFN/RBV, 70,3% au fost bărbați; 3,2% aparțineau rasei negre; 14,7% au avut numărul de trombocite mai mic de  $90 \times 10^9/l$ ; 49,7% au avut valoarea albuminemiei sub 40 g/l; 86,1% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/ml; 24,7% au avut depresie sau tulburare bipolară în antecedente; 68,7% au avut infecție cu VHC genotip 1a; 31,3% au avut infecție cu VHC genotip 1b.

**Tabel 13. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotip 1, cu ciroză compensată, care nu au fost tratați anterior sau au fost tratați anterior cu pegIFN/RBV.**

Rezultatul tratamentului	Asociere Viekirax și dasabuvir concomitent cu RBV					
	12 săptămâni			24 săptămâni		
	n/N	%	Î <sup>a</sup>	n/N	%	Î <sup>a</sup>
<b>SVR12 general</b>	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
<b>Genotipul HCV 1a</b>	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Fără tratament anterior	59/64	92,2		53/56	94,6	
Subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Subiecți cu recădere anterioară după terapia cu pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
<b>Genotipul 1b HCV</b>	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,01; 100
Fără tratament anterior	22/22	100		18/18	100	
Subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Subiecți cu recădere anterioară după terapia cu pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
<b>Rezultatul pentru subiecți fără SVR12</b>						
EV în timpul tratamentului	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recădere	12/203	5,9		1/164	0,6	
Altele	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. Intervalele de încredere de 97,5% sunt utilizate pentru criteriile principale de evaluare a eficacității analizate (procentul RVS12 general); intervalele de încredere de 95% sunt utilizate pentru criteriile adiționale de evaluare a eficacității (procentele RVS12 la subiecți infectați cu VHC genotip 1a și 1b).

Valorile procentuale de recădere la subiecții infectați cu genotip 1a cu ciroză, în funcție de valorile analizelor de laborator la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 14.

**Tabelul 14. TURQUOISE-II: Valorile procentuale de recădere în funcție de valorile analizelor de laborator la momentul inițial după 12 sau 24 săptămâni de tratament la subiecții infectați cu genotip 1a și ciroză compensată**

	<b>Viekirax și dasabuvir cu RBV Brațul 12 săptămâni</b>	<b>Viekirax și dasabuvir cu RBV Brațul 24 săptămâni</b>
Număr de respondenți la sfârșitul tratamentului	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombocite $\geq 90 \times 10^9/l$ și albumină $\geq 35$ g/l înainte de tratament		
Da (pentru toți cei trei parametri menționați mai sus)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Nu (pentru oricare dintre parametrii menționați mai sus)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= alfa fetoproteină serică		

La subiecții cu toate cele trei valori ale analizelor de laborator favorabile la momentul inițial (AFP < 20 ng/ml, trombocite  $\geq 90 \times 10^9/l$  și albumină  $\geq 35$  g/l), valorile procentuale de recădere au fost similare la subiecții tratați timp de 12 sau 24 săptămâni.

*TURQUOISE-III: fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN+RBV, cu ciroză compensată*

Descriere: studiu multicentric global, deschis

Tratament: Viekirax și dasabuvir fără ribavirină timp de 12 săptămâni

60 pacienți au fost randomizați și tratați, 60/60 (100%) au atins RVS 12. Caracteristicile principale sunt prezentate mai jos.

**Tabel 15. Principalele caracteristici demografice în studiul TURQUOISE-III**

<b>Criteria</b>	<b>N = 60</b>
Vârsta în ani, mediană (interval)	60,5 (26-78)
Sex masculin, n (%)	37 (61)
Istoricul tratamentului HVC:	
Fără tratament anterior, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Albuminemie la momentul inițial, valoare mediană g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
$\geq 35$ , n (%)	50 (83)
Număr trombocite la momentul inițial, valoare mediană ( $\times 10^9/l$ )	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
$\geq 90$ , n (%)	47 (78)

## Analize cumulate din studii clinice

### *Durabilitatea răspunsului*

În total, 660 de subiecți din studiile clinice de Fază 2 și 3 au avut rezultate ARN VHC atât pentru criteriul RVS12 cât și pentru criteriul RVS24. Printre acești subiecți, valoarea predictivă pozitivă de RVS12 asupra RVS24 a fost de 99,8%.

### *Analiză cumulată privind eficacitatea*

În studiile clinice de Fază 3, 1075 subiecți (inclusiv 181 cu ciroză compensată) cu infecție cu VHC genotip 1, au urmat tratamentul recomandat (vezi pct. 4.2). Tabelul 16 indică procentele RVS pentru acești subiecți.

La subiecții care au urmat tratamentul recomandat, în general 97% au obținut RVS (dintre aceștia 181 subiecți cu ciroză au obținut RVS 97%), în timp ce 0,5% au prezentat rebound viral și 1,2 % au avut recădere după tratament.

**Tabel 16. Procentele RVS12 pentru tratamentele recomandate în funcție de populația de pacienți**

Durata tratamentului	HCV genotipul 1b Viekirax și dasabuvir		HCV genotipul 1a Viekirax și dasabuvir cu RBV	
	Fără ciroză	Cu ciroză compensată	Fără ciroză	Cu ciroză compensată
	12 săptămâni	12 săptămâni	12 săptămâni	24 săptămâni
Fără tratament anterior	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Cu tratament anterior cu pegIFN + RBV*	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Recădere anterioară	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Răspuns parțial anterior	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Fără răspuns anterior	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Alte tipuri de eșec la pegIFN/RBV	0	100% (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>TOTAL</b>	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

<sup>+</sup> Alte tipuri de eșec la pegIFN/RBV include lipsă a răspunsului fără a fi bine documentată, recădere/creștere sau alt eșec la pegIFN.

Administrarea de Viekirax fără asociere cu ribavirină și fără asociere cu dasabuvir a fost de asemenea evaluată la subiecți infectați cu genotip 1b în studiile clinice de Fază 2 M13-393 (PEARL-I) și M12-536. PEARL I fost efectuat în SUA și Europa, M12-536 în Japonia. Subiecții cu tratament anterior incluși în studii au fost în principal pacienți care nu au răspuns la tratamentul cu Peg-IFN/RBV. Dozele de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir au fost de 25 mg, 150 mg, 100 mg administrate o dată pe zi în PEARL-I, în timp ce doza de paritaprevir a fost de 100 mg sau 150 mg în studiul M12-536. Durata tratamentului a fost de 12 săptămâni în cazul subiecților ce nu au fost tratați anterior, de 12-24 de săptămâni în cazul

subiecților cu tratament anterior și de 24 săptămâni pentru subiecții cu ciroză. În general, 107 din 113 de subiecți fără ciroză și 147 din 155 subiecți cu ciroză au obținut RVS12 după 12-24 săptămâni de tratament.

Într-un studiu de Fază 2 M11-652 (AVIATOR), la subiecți infectați cu genotipul 1, fără tratament anterior și cu tratament anterior, fără ciroză, a fost evaluat timp de 12 săptămâni Viekirax administrat concomitent cu ribavirină și fără asociere de dasabuvir. Dozele de paritaprevir au fost de 100 mg și 200 mg și doza de ombitasvir de 25 mg. Doza de ribavirina a fost stabilită în funcție de greutate (1000 mg - 1200 mg pe zi). În general, 72 din 79 subiecți fără tratament anterior (45 din 52 GT1a și 27 din 27 GT1b) și 40 din 45 subiecți tratați anterior (21 din 26 GT1a și 19 din 19 GT1b) au obținut RVS12 după 12 săptămâni de tratament.

#### *Impactul ajustării dozei de ribavirină asupra probabilității RVS*

În studiile clinice de Fază 3, la 91,5% dintre subiecți nu a fost necesare ajustări ale dozei de ribavirină în timpul tratamentului. La 8,5% dintre subiecții la care s-a ajustat doza de ribavirină în timpul tratamentului, procentul RVS (98,5%) a fost comparabil cu cel al subiecților la care s-a menținut doza inițială de ribavirină pe durata tratamentului.

#### *TURQUOISE-I: fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN+RBV, cu HVC GT1 sau GT4/infecție concomitentă HIV-1 fără ciroză sau cu ciroză compensată*

Descriere: studiu randomizat, multicentric global, deschis

Tratament: Viekirax cu sau fără dasabuvir administrat concomitent cu sau fără ribavirină în doze în funcție de greutate timp de 12 sau 24 săptămâni

Vezi pct. 4.2 pentru recomandările privind doza la pacienții cu infecție concomitentă HVC/HIV-1. Subiecții cu infecție cu HVC GT1- sau 4 cu infecție concomitentă cu HIV-1 au urmat tratament antiretroviral (TAR) stabil pentru infecția cu HIV-1, care a inclus atazanavir potențat de ritonavir, raltegravir, dolutegravir (numai Partea 2) sau darunavir (numai Partea 1b și Partea 2 GT4)-, administrat concomitent cu tenofovir împreună cu emtricitabină sau lamivudină.

Partea 1 a studiului conține o cohortă pilot de Fază 2, compusă din 2 părți, Partea 1a (63 de subiecți) și Partea 1b (22 de subiecți). Partea 2 conține o cohortă de Fază 3 incluzând 233 de subiecți.

În Partea 1a, toți subiecții au primit Viekirax și dasabuvir cu ribavirină timp de 12 sau 24 de săptămâni. Vârsta mediană a subiecților tratați (N = 63) a fost de 51 ani (interval: de la 31 la 69); 24% aparțineau rasei negre; 19% au avut ciroză compensată; 67% nu au fost tratați anterior pentru infecția cu VHC; 33% au prezentat eșec la tratamentul anterior cu pegIFN/RBV; 89% au fost infectați cu VHC genotip 1a.

În Partea 1b, toți subiecții au utilizat Viekirax și dasabuvir cu ribavirină timp de 12 săptămâni. Subiecții tratați (N = 22) au avut o vârstă mediană de 54 de ani (interval: 34-68); 41% aparțineau rasei negre; 14% au avut ciroză compensată; 86% nu au fost tratați anterior pentru HVC; 14% au avut anterior eșec la tratamentul cu pegIFN/RBV; 68% aveau infecție cu VHC genotipul 1a.

În Partea 2, subiecții cu VHC GT1 au utilizat Viekirax și dasabuvir cu sau fără ribavirină timp de 12 sau 24 săptămâni. Subiecții cu HCV GT4 au utilizat Viekirax cu ribavirină timp de 12 sau 24 săptămâni. Subiecții tratați (N = 233) au avut o vârstă mediană de 49 de ani (interval: 26 până la 69); 10% aparțineau rasei negre; 12% aveau ciroză compensată; 66% nu au fost tratați anterior; 32% au avut anterior eșec la tratamentul cu pegIFN/RBV; 2% au avut anterior eșec la tratamentul cu sofosbuvir.

Tabelul 17 prezintă analiza inițială RVS12 privind eficacitatea, efectuată la subiecți cu infecție concomitentă VHC GT1/HIV-1 care au utilizat tratamentul recomandat în Partea 2 a studiului TURQUOISE-I.

**Table 17. Analiza inițială RVS12 pentru subiecți din Partea 2 cu infecție concomitentă VHC GT1/HIV-1 în studiul TURQUOISE-I**

Obiectiv final	Viekirax și dasabuvir cu sau fără ribavirină timp de 12 sau 24 săptămâni N = 200 <sup>a</sup>
RVS12, n/N (%) [95% ÎI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Rezultat pentru subiecții care nu au atins RVS12	
Eșec virologic în timpul tratamentului	1
Recădere după tratament	1
Altele <sup>b</sup>	4

a. Include toți subiecții HVC GT1 din Partea 2, cu excepția subiecților din brațul G care nu au utilizat tratamentul recomandat.

b. Include subiecți care au întrerupt tratamentul din cauza evenimentelor adverse, pierduți la evaluările ulterioare sau subiecți care s-au retras și subiecți cu reinfecție.

Analizele privind eficacitatea efectuate în alte părți ale studiului au demonstrat procente ale RVS12 la fel de mari. În Partea 1a, RVS12 s-a atins la 29/31 (93,5%) subiecți din brațul cu durată de 12 săptămâni (95% ÎI: 79,3% - 98,2%) și la 29/32 (90,6%) subiecți din brațul cu durată de 24 săptămâni (95% ÎI: 75,8% - 96,8%). În brațul cu durată de 12 săptămâni a existat o recădere și un eșec virologic în timpul tratamentului în brațul cu durată de 24 săptămâni. În Partea 1b, RVS12 s-a atins la 22/22 (100%) subiecți (95% ÎI: 85,1%, 100%). În Partea 2, RVS 12 a fost obținut la 27/28 (96,4%) subiecți cu infecție concomitentă VHC GT4/HIV-1 (95% ÎI: 82,3%, 99,4%) fără eșecuri virologice.

Procentele RVS12 la pacienții cu infecție concomitentă cu HCV/HIV-1 au fost prin urmare în concordanță cu procentele RVS12 din studiile clinice de Fază 3 efectuate cu la subiecți infectați doar cu VHC.

*CORAL-I: fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN+RBV, la cel puțin 3 luni după transplant hepatic sau 12 luni după transplant renal*

Descriere: studiu randomizat, multicentric global, deschis

Tratament: Viekirax și dasabuvir timp de 12 sau 24 săptămâni cu sau fără ribavirină (în doze stabilite de către investigator) pentru infecția cu GT1 și GT4

Subiecților cu transplant hepatic, fără ciroză și cu infecție GT1 au primit Viekirax și dasabuvir, cu sau fără RBV, timp de 12-24 săptămâni. Subiecții cu transplant hepatic cu ciroză au primit Viekirax și dasabuvir cu RBV (GT1a timp de 24 săptămâni [n=4], GT1b timp de 12 săptămâni [n=2]). Subiecții cu transplant renal și fără ciroză au primit tratament timp de 12 săptămâni (cu RBV pentru GT1a [n=9], fără RBV pentru GT1b [n=3]). Subiecții cu transplant hepatic și infecție cu GT4 au primit Viekirax cu RBV (fără ciroză timp de 12 săptămâni [n=2] și cu ciroză timp de 24 săptămâni [n=1]). Doza de ribavirină a fost la aprecierea investigatorului, majoritatea subiecților utilizând ca doză inițială doze de la 600 până la 800 mg și majoritatea subiecților utilizând doze de la 600 până la 800 mg pe zi la sfârșitul tratamentului.

Au fost tratați în total 129 subiecți, 84 cu GT1a, 41 cu GT1b, 1 cu alte subtipuri GT1, 3 cu GT4. Per total, 61% aveau fibroză stadiul F0-F1, F2 26%, F3 9% și F4 4%. 61% au primit tratament anterior pentru HVC

înainte de transplant. Ca medicamente imunosupresive, majoritatea subiecților au luat tacrolimus (81%), restul luând ciclosporină.

Dintre toți subiecții GT1 care erau după transplant hepatic, 111/114 (97,4%) au atins RVS12; cu 2 recăderi post-tratament și cu 1 caz de reapariție a viremiei în timpul tratamentului. Dintre subiecții GT1 care erau după transplant renal, 9/12 (75%) au atins RVS12; cu toate acestea, nu au existat eșecuri virologice. Toți cei 3 subiecți (100%) cu infecție GT4 care erau după transplant hepatic au obținut RVS12.

#### *Studii clinice la pacienți cu tratament cronic substitutiv al dependenței de opioide*

Într-un studiu de fază 2, multicentric, deschis, cu un singur braț, 38 de pacienți care nu au fost tratați anterior sau care au fost tratați anterior cu pegIFN/RBV, fără ciroză, infectați cu genotipul 1, care utilizau doze stabile de metadonă (N=19) sau buprenorfină cu sau fără naloxonă (N=19) au utilizat timp de 12 săptămâni asocierea Viekirax și dasabuvir concomitent cu ribavirină. Vârsta mediană a subiecților tratați a fost de 51 ani (interval: de la 26 la 64); 65,8% au fost bărbați și 5,3% aparțineau rasei negre. Majoritatea (86,8%) a prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 UI/ml și majoritatea (84,2%) a avut infecție cu genotipul 1a; 15,8% au avut fibroză portală (F2) și 5,3% au avut fibroză în punte (F3); și 94,7% nu au avut tratament anterior pentru VHC.

În general, 37 din 38 subiecți (97,4%) au obținut RVS12. Nici un subiect nu a avut recădere sau eșec virologic în timpul tratamentului.

#### *Studiul RUBY-I; pacienți cu sau fără ciroză, fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN + RBV care aveau insuficiență renală severă sau erau în stadiul terminal al bolii renale (BRST)*

Descriere: multicentric, deschis

Tratament: Viekirax și dasabuvir cu sau fără RBV timp de 12 sau 24 săptămâni

În categoria insuficiența renală gravă sau BRST a fost inclusă BRC stadiul 4 definită ca având RFG<sub>e</sub> <30-15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau BRC stadiul 5 definită ca având RFG<sub>e</sub> <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau dacă a fost necesară hemodializa. Subiecții tratați (N=68) aveau vârsta mediană de 58 ani (interval: 32-77 ani); 83,8% au fost bărbați; 58,8% aparțineau rasei negre; 73,5% dintre subiecți erau infectați cu VHC GT1a; 75,0% erau în stadiul 5 al BRC și la 69,1% s-a efectuat hemodializă.

Șaizeci și patru din 68 (94,1%) subiecți au atins RVS12. Un subiect a avut recădere în Săptămâna 4 după-tratament, 2 subiecți au întrerupt prematur studiul și la 1 subiect au lipsit datele RVS12.

A se vedea și pct. 4.8 pentru date privind informațiile de siguranță pentru studiul RUBY-I.

Într-un alt studiu deschis, de fază 3b, în care s-a evaluat timp de 12 săptămâni tratamentul cu Viekirax, cu sau fără dasabuvir și fără RBV la pacienți fără ciroză, infectați cu genotipul GT1a, netratați anterior și pacienți infectați cu genotipul GT4 cu BRC stadiul 4 sau 5, procentul RVS12 a fost de 94,4% (17/18), niciun subiect nu a avut eșec sau recădere virologică la tratament.

#### *Studii clinice la subiecții cu hepatita C cronică cu genotipul 4*

#### *PEARL-I – genotip 4, fără ciroză, fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN + RBV*

Descriere: studiu randomizat, multicentric global, deschis

Tratament: fără tratament anterior: Viekirax fără ribavirină sau cu ribavirină în doze în funcție de greutate timp de 12 săptămâni

cu tratament anterior cu pegIFN+RBV: Viekirax cu ribavirină în doze în funcție de greutate timp de 12 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților (N=135) a fost de 51 ani (interval: de la 19 la 70); 63,7 au fost subiecți fără tratament anterior, 17,0% au fost subiecți fără răspuns anterior la terapia cu pegIFN/RBV, 6,7% au fost subiecți cu răspuns anterior parțial la terapia cu pegIFN/RBV, 12,6% au fost subiecți ce au avut anterior recăderi după terapia cu pegIFN/RBV; 65,2% au fost bărbați; 8,9% aparțineau rasei negre; 69,6% au prezentat valori inițiale ale ARN VHC de cel puțin 800000 IU/ml; 6,7% au avut fibroză în punte (F3).

**Tabel 18. RVS12 pentru subiecții infectați cu genotipul 4 fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN/RBV în studiul PEARL I**

Rezultatul tratamentului	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* timp de 12 săptămâni					
	Fără tratament anterior Cu RBV		Fără tratament anterior Fără RBV		Tratament anterior cu pegIFN / RBV Cu RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>RVS12 general</b>	42/42	100%	40/44	90,9%	49/49	100%
<b>Rezultatul pentru subiecți fără RVS12</b>						
EV în timpul tratamentului	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0
Recădere	0/42	0	2/44	4,5%	0/49	0
Altele	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0

\*Comprimare de ombitasvir, comprimatele de paritaprevir și capsule de ritonavir administrate separat.

*AGATE-1 –fără tratament anterior sau cu tratament anterior cu pegIFN+RBV, cu ciroză compensată*

Descriere: studiu randomizat, multicentric global, deschis

Tratament: Viekirax cu ribavirină în doze în funcție de greutate timp de 12 sau 16 săptămâni

Vârsta mediană a subiecților a fost de 56 ani (interval: de la 32 până la 81); 50% au fost fără tratament anterior, 28% au fost subiecți care nu au răspuns la tratament anterior cu pegIFN/RBV; 10% au fost subiecți care au răspuns parțial la tratament cu pegIFN/RBV, 13% au fost subiecți care au avut recădere după tratament cu pegIFN/RBV; 70% au fost bărbați; 17% aparțineau rasei negre; 73% au avut valorile inițiale ale ARN HCV de cel puțin 800000 UI/ ml; 17% au avut numărul de trombocite mai mici de  $90 \times 10^9/l$ ; și 4% au avut albumina mai mică de 3,5 mg/dl.

**Tabel 19. RVS12 pentru subiecții infectați cu VHC genotipul 4 cu ciroză compensată**

	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir cu RBV	
	12 săptămâni	16 săptămâni
<b>RVS12 % (n/N)</b>	97% (57/59)	98% (60/61)
<b>Rezultatul pentru subiecții fără RVS12</b>		
Eșec virologic în timpul tratamentului	2 (1/59)	0 (0/61)
Recădere după tratament	0 (0/57)	0 (0/59)
Altele	2 (1/59)	2 (1/61)

*Copii și adolescenți*

Agencia Europeană a Medicamentelor a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Viekirax la unul sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul hepatitei C cronice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale Viekirax administrat în asociere cu dasabuvir au fost evaluate la subiecți adulți sănătoși și la subiecți cu hepatită cronică C. Tabelul 20 prezintă  $C_{max}$  medie și ASC a Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg administrat în asociere o dată pe zi cu dasabuvir 250 mg de două ori pe zi, după doze repetate, împreună cu alimente, la voluntari sănătoși.

**Tabel 20. Media geometrică a  $C_{max}$ , ASC pentru administrarea în asociere de doze repetate de Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg o dată pe zi și dasabuvir 250 mg de două ori pe zi, împreună cu alimente, la voluntari sănătoși.**

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

### Absorbție

Ombitasvir, paritaprevir și ritonavir au fost absorbite după administrarea orală cu o medie  $T_{max}$  de aproximativ 4 până la 5 ore. În timp ce expunerile la ombitasvir au crescut proporțional cu doza, expunerile la paritaprevir și ritonavir au crescut într-o măsură mai mare decât cea proporțională cu doza. Acumularea este minimă pentru ombitasvir și de aproximativ de 1,5 până la de 2 ori pentru ritonavir și paritaprevir. Farmacocinetica la starea de echilibru pentru administrarea concomitentă este atinsă după aproximativ 12 zile de tratament.

Biodisponibilitatea absolută a ombitasvir și paritaprevir a fost de aproximativ 50%, atunci când se administrează cu alimente, ca și în cazul administrării de Viekirax împreună cu alimente.

### *Efectul paritaprevir/ritonavir asupra ombitasvir și dasabuvir*

În prezența paritaprevir/ritonavir, expunerile la dasabuvir au scăzut cu aproximativ 50% până la 60%, în timp ce expunerile la ombitasvir au crescut cu 31-47%.

### *Efectul ombitasvirului asupra paritaprevir/ritonavir și dasabuvir*

În prezența ombitasvirului, expunerile la paritaprevir au fost afectate minim (schimbare de 5% până la 27%) în timp ce expunerile la dasabuvir au crescut cu aproximativ 30%.

### *Efectul dasabuvirului asupra paritaprevir/ritonavir și ombitasvir*

În prezența dasabuvirului, expunerile la paritaprevir au crescut cu 50% până la 65%, în timp ce nu a existat nicio schimbare în expunerile la ombitasvir.

### *Efectele alimentelor*

Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir trebuie administrate cu alimente. Toate studiile clinice cu ombitasvir, paritaprevir, ritonavir au fost realizate în condiții de utilizare după administrarea alimentelor.

Alimentele au crescut expunerea (ASC) la ombitasvir, paritaprevir și ritonavir cu până la 82%, 211% și 49%, respectiv în raport cu starea de repaus alimentar. Creșterea expunerii a fost similară indiferent de tipul de alimente (de exemplu: conținut mare de grăsimi față de conținut moderat de grăsimi) sau de conținutul caloric (aproximativ 600 Kcal față de aproximativ 1000 Kcal). Pentru a facilita la maxim absorbția, Viekirax trebuie luat cu alimente, indiferent de conținutul de grăsimi sau de calorii.

### Distribuție

Ombitasvir, paritaprevir și ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică. Legarea de proteinele plasmatică nu a fost modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. La om, raportul între concentrația din sânge și concentrația plasmatică variază de la 0,6 până la 0,8 indicând că ombitasvir și paritaprevir au fost distribuite preferențial în compartimentul plasmatic al sângelui. Ombitasvir a fost legat în proporție de aproximativ 99,9% de proteinele plasmatică umane. Paritaprevir a fost legat de proteinele plasmatică umane în proporție de aproximativ 97- 98,6%. Ritonavir a fost legat de proteinele plasmatică umane mai mult de 99%.

Datele *in vitro* arată că paritaprevir este un substrat pentru transportorii umani de captare hepatică, OATP1B1 și OATP1B3.

### Metabolizare

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir este metabolizat prin hidroliza amidelor urmată de metabolizare oxidativă. După administrarea unei doze unice de ombitasvir marcat cu <sup>14</sup>C de 25 mg în monoterapie, medicamentul părinte nemodificat a determinat 8,9% din radioactivitatea totală a plasmăi umane; au fost identificați în plasma umană un total de 13 metaboliți. Nu se așteaptă ca acești metaboliți să aibă o activitate antivirală sau activitate farmacologică în afara scopului.

#### *Paritaprevir*

Paritaprevir este metabolizat predominant de către CYP3A4 și într-o măsură mai mică de CYP3A5. La om, după administrarea orală a unei singure doze paritaprevir/ritonavir marcat cu <sup>14</sup>C de 200 mg/100 mg, medicamentul părinte a fost componentul major în circulație, determinând aproximativ 90% din radioactivitatea plasmatică. Cel puțin 5 metaboliți majori ai paritaprevir au fost identificați în circulație, care au determinat aproximativ 10% din radioactivitatea plasmatică. Nu se așteaptă ca acești metaboliți să aibă o activitate antivirală.

#### *Ritonavir*

Ritonavir este metabolizat predominant de către CYP3A și într-o măsură mai mică de CYP2D6. La om, după administrarea unei singure doze ritonavir marcat cu <sup>14</sup>C de 600 mg sub formă de soluție orală aproape întreaga radioactivitate plasmatică a fost atribuită ritonavirului nemodificat.

### Eliminare

#### *Ombitasvir*

După administrarea de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără asociere de dasabuvir, timpul mediu de înjumătățire plasmatică al ombitasvir a fost de aproximativ 21 până la 25 ore. După administrarea unei singure doze ombitasvir marcat cu  $^{14}\text{C}$  de 25 mg, aproximativ 90% din radioactivitate a fost recuperată în materiile fecale și 2% în urină. Medicamentul nemodificat a reprezentat 88% din radioactivitatea totală recuperată în materiile fecale, indicând faptul că excreția biliară este o cale de eliminare majoră pentru ombitasvir.

#### *Paritaprevir*

După administrarea de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără asociere de dasabuvir, timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost de aproximativ 5,5 ore. După administrarea concomitentă a unei doze paritaprevir marcat cu  $^{14}\text{C}$  de 200 mg cu o doză de ritonavir de 100 mg, aproximativ 88% din radioactivitate a fost recuperată în materiile fecale, cu radioactivitate limitată în urină (aproximativ 8,8%). Metabolizarea, precum și excreția biliară a medicamentului nemodificat contribuie la eliminarea paritaprevir.

#### *Ritonavir*

După administrarea de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, timpul mediu de înjumătățire plasmatică a fost de aproximativ de 4 ore. După administrarea unei doze ritonavir marcat cu  $^{14}\text{C}$  de 600 mg sub formă de soluție orală, 86,4% din radioactivitate a fost recuperată în materiile fecale și 11,3% din doză a fost eliminată în urină.

#### Studii de interacțiune *in vitro*

Ombitasvir și paritaprevir, *in vivo*, nu inhibă transportorul de anioni organici (OAT1) și se așteaptă să nu inhibe nici transportorii de cationi organici (OCT1 și OCT2), transportorii de anioni organici (OAT3) sau proteinele de extruzie a toxinelor și ai mai multor medicamente (MATE1 și MATE2K) în concentrații relevante clinic. Ritonavir nu inhibă OAT1 și nu se așteaptă să inhibe OCT2, OAT3, MATE1 și MATE2K în concentrații relevante clinic.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârșnici*

În baza analizei farmacocinetice populaționale a datelor din studiile clinice de Fază 3, o creștere sau o scădere a vârstei cu 10 ani față de vârsta de 54 ani (vârsta mediană în studiile de Fază 3) ar duce la o modificare de aproximativ 10% a expunerilor la ombitasvir și la o modificare de  $\leq 20\%$  a expunerilor la paritaprevir. Nu există date privind farmacocinetica la pacienții cu vârsta  $>75$  ani.

##### *Sexul și greutatea pacienților*

În baza analizei farmacocinetice populaționale a datelor din studiile clinice de Fază 3, subiecții de sex feminin au expuneri mai mari cu 55% la ombitasvir, expuneri mai mari cu 100% la paritaprevir și expuneri mai mari cu 15%, la ritonavir, comparativ cu subiecții de sex masculin. Cu toate acestea, nu este stabilită cu precizie o ajustare a dozei în funcție de sex. O modificare de 10 kg în greutate față de 76 kg (greutatea mediană în studiile de Fază 3) poate duce la o schimbare  $<10\%$  a expunerii la ombitasvir și nicio schimbare a expunerii la paritaprevir. Greutatea nu este un factor predictiv semnificativ în ceea ce privește expunerea la ritonavir.

##### *Rasă sau etnie*

În baza analizei farmacocinetice populaționale a datelor din studiile clinice de Fază 3, subiecții de rasă asiatică au avut expuneri la ombitasvir mai mari cu 18% până la 21% și expuneri la paritaprevir mai mari cu 37% până la 39%, comparativ cu subiecții care nu erau de rasă asiatică. Expunerea la ritonavir a fost similară între subiecții din cele două grupuri.

#### *Insuficiență renală*

Schimbările în expunerile la ombitasvir, paritaprevir și ritonavir la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu sunt considerate semnificative clinic. De asemenea, există date limitate provenind de la pacienții cu boală renală în stadiul terminal, care nu indică modificări semnificative clinic ale expunerii la acest grup de pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei de Viekirax cu sau fără asociere de dasabuvir la pacienții infectați cu VHC, cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau cu boală renală în stadiul terminal care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica administrării combinației ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg și ritonavir 100 mg, cu sau fără asociere de dasabuvir 400 mg a fost evaluată la subiecții cu insuficiență renală ușoară ( $Cl_{Cr}$ : 60 până la 89 ml/min), moderată ( $Cl_{Cr}$ : 30 până la 59 ml/min) și severă ( $Cl_{Cr}$ : 15 până la 29 ml/min).

#### *După administrarea asocierii Viekirax și dasabuvir*

Comparativ cu subiecții cu funcție renală normală, expunerile la ombitasvir au fost comparabile la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă. Comparativ cu subiecții cu funcție renală normală, valorile  $C_{max}$  pentru paritaprevir au fost comparabile, dar valorile ASC au fost cu 19%, 33% și 45% mai mari la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv, severă. Concentrațiile plasmatice ale ritonavirului au crescut atunci când funcția renală a fost redusă: valorile  $C_{max}$  și ASC au fost cu 26% până la 42% mai mari la subiecții cu insuficiență renală ușoară, cu 48% până la 80% mai mari la subiecții cu insuficiență renală moderată și cu 66% până la 114% mai mari la subiecții cu insuficiență renală severă.

#### *După administrarea Viekirax*

După administrarea Viekirax, modificările expunerilor la ombitasvir, paritaprevir și ritonavir la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă au fost similare cu cele observate atunci când s-a administrat Viekirax în asociere cu dasabuvir și nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic.

#### *Insuficiență hepatică*

##### *După administrarea Viekirax și a dasabuvir*

Farmacocinetica administrării asocierii combinației ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg și ritonavir 100 mg cu dasabuvir 400 mg fost evaluată la subiecții fără infecție cu VHC cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B) și severă (Child-Pugh C).

La subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, valorile medii  $C_{max}$  și ASC pentru paritaprevir, ritonavir și ombitasvir au scăzut cu 29% până la 48%, 34% până la 38% și respectiv până la 8% comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

La subiecții cu insuficiență hepatică moderată, valorile medii  $C_{max}$  și ASC pentru ombitasvir și ritonavir au scăzut cu 29% până la 30% și respectiv 30% până la 33%, valorile medii  $C_{max}$  și ASC pentru paritaprevir au crescut cu 26% până la 62% comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

La subiecții cu insuficiență hepatică severă, valorile medii  $C_{max}$  și ASC pentru paritaprevir au crescut de 3,2 până la de 9,5 ori; valorile medii  $C_{max}$  și ASC pentru ritonavir au fost cu 35% mai mici și valorile ASC au fost cu 13% mai mari iar valorile medii  $C_{max}$  și ASC pentru ombitasvir au scăzut cu 68% și respectiv 54%, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală; de aceea, Viekirax nu trebuie administrat subiecților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2. și 4.4).

La subiecții cu infecție cu VHC, ASC pentru paritaprevir a crescut de 2,2 ori până la de 2,4 ori pentru cei cu ciroză compensată (Child-Pugh A) și de 3 până la de 4 ori la cei cu ciroză Child-Pugh B, în comparație cu cei fără ciroză.

#### După administrarea Viekirax

Farmacocinetica tratamentului cu combinația ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg și ritonavir 100 mg nu a fost evaluată la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A), moderată (Child-Pugh B) și severă (Child-Pugh C). Rezultatele evaluării farmacocinetice a combinației de ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg și ritonavir 100 mg administrată în asociere cu dasabuvir 400 mg pot fi extrapolate la administrarea combinației ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg și ritonavir 100 mg.

#### *Copii și adolescenți*

Farmacocinetica Viekirax la copii și adolescenți nu a fost stabilită (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir și principalii săi metaboliți umani inactivi (M29, M36) nu au fost genotoxici într-o serie de analize *in vitro* sau *in vivo*, ce include mutagenitate bacteriană, aberații cromozomiale folosind limfocite din sânge periferic uman și teste *in vivo* pe micronucleu de șoarece.

Ombitasvir nu a fost carcinogen într-un studiu derulat la șoareci transgenici, cu o durată de 6 luni, până la cea mai mare doză testată (150 mg/kg și zi), având ca rezultat expuneri la ASC pentru ombitasvir de aproximativ 26 de ori mai mari decât expunerile obținute la om la doza clinică recomandată de 25 mg.

În mod similar, într-un studiu efectuat la șobolan, cu o durată de 2 ani, ombitasvir nu a fost carcinogen până la cea mai mare doză testată (30 mg/kg și zi) care a determinat o expunere la ombitasvir de aproximativ 16 ori mai mare decât obținută la om în cazul utilizării dozei de 25 mg.

Utilizarea ombitasvir a determinat malformații la iepuri în cazul expuneri maxime posibile de 4 ori mai mari decât expunerea, luând în considerare ASC, la doza clinică recomandată. Au fost observate malformații cu incidență mică în principal la nivelul ochiului (microftalmie) și dinților (absența incisivilor). La șoareci, o incidență crescută de “sindrom de retracție a pleoapelor” a fost prezentă la fetele femelelor cărora li s-a administrat ombitasvir; cu toate acestea, legătura cu tratamentul cu ombitasvir este incertă. Principalii metaboliți inactivi ai ombitasvir observați la om nu au fost teratogeni la șoarece, la expuneri de aproximativ 26 de ori mai mari față de expunerea obținută la om în cazul utilizării dozei clinice recomandate. Ombitasvir nu a avut niciun efect asupra fertilității atunci când a fost evaluat la șoareci.

Ombitasvir nemodificat a fost componenta predominantă observată în laptele femelelor de șobolan care alăptau, fără efect asupra puilor sugari. Metaboliții ombitasvirului au trecut în cantitate minimă prin placentă la femelele gestante de șobolan.

## *Paritaprevir/ritonavir*

Paritaprevir a fost pozitiv într-un test de aberație cromozomială umană *in vitro*. Paritaprevir a fost negativ într-un test de mutație bacteriană și în două teste genetice *in vivo* de toxicologie (micronucleu de măduvă osoasă de șobolan și teste Comet pe ficat de șobolan).

Paritaprevir/ritonavir nu a fost carcinogen într-un studiu cu o durată de 6 luni, efectuat la șoareci transgenici, până la cea mai mare doză testată (300 mg/30 mg/kg/zi), ducând la expuneri evaluate prin ASC la paritaprevir de aproximativ 38 de ori mai mari decât cea obținută la om la doza recomandată de 150 mg. În mod similar, paritaprevir/ritonavir nu a fost carcinogen într-un studiu de 2 ani derulat la șobolan, până la cea mai mare doză testată (300 mg/30 mg/kg/zi), ducând la expuneri evaluate prin ASC la paritaprevir de aproximativ 8 ori mai mari decât cea obținută la om la doza de 150 mg.

Paritaprevir/ritonavir a determinat malformații (sindrom de retracție a pleoapelor), cu o incidență scăzută la șoareci, la expuneri de 32/8 ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată.

Paritaprevir/ritonavir nu a avut efecte asupra viabilității embrio-fetale sau asupra fertilității, atunci când a fost evaluat la șobolani la expuneri de 2 până la 8 ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată.

Paritaprevir și produsul său de hidroliză M13 au fost principalele componente observate în laptele femelelor șobolan care alăptau, fără efecte asupra puilor. Metabolii paritaprevirului au trecut în cantitate minimă prin placentă la femelele gestante de șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Copovidonă  
Tocofersolan  
Monolaurat de propilenglicol  
Monolaurat de sorbitan  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)  
Stearil fumarat de sodiu

#### Film

Poli(alcool vinilic) (E1203)  
Macrogol (3350)  
Talc (E553b)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid roșu de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PVC-PE-PCTFE/foleie din aluminiu.

Ambalaj cu 56 comprimate (ambalaj multiplu care conține 4 cutii interioare a câte 14 comprimate fiecare).

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/982/001

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15 Ianuarie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizării: 19 Septembrie 2019

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) CU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) CU ELIBERAREA SERIEI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
GERMANIA

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să efectueze activități de farmacovigilență și intervenții necesare, detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj secundar multiplu care conține 56 comprimate filmate (4 cutii a câte 14 comprimate) - inclusiv chenarul albastru

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg comprimate filmate  
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține ombitasvir 12,5 mg, paritaprevir 75 mg și ritonavir 50 mg.

### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu: 56 comprimate filmate (4 cutii a câte 14 comprimate)

### 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală  
Luați **două** comprimate dimineața

### 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

### 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

### 9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/982/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

viekirax

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**Ambalaj secundar parte a ambalajului multiplu – cutie cu 14 comprimate filmate - fără chenar albastru**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg comprimate filmate  
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține ombitasvir 12,5 mg, paritaprevir 75 mg și ritonavir 50 mg.

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate  
Componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

### **5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală  
Luați **două** comprimate dimineața.

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

### **7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

### **8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

### **9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/982/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

viekirax

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ  
BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg comprimate filmate  
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie (ca logo)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTELE**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg comprimate filmate ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Viekirax și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Viekirax
3. Cum să luați Viekirax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Viekirax
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Viekirax și pentru ce se utilizează

Viekirax conține substanțele active ombitasvir, paritaprevir și ritonavir. Este un medicament antiviral utilizat în tratamentul adulților cu hepatită C (o boală infecțioasă care afectează ficatul, cauzată de virusul hepatitei C) cronică (de lungă durată). Acțiunea combinată a celor trei substanțe active oprește multiplicarea virusului hepatitei C și infectarea de celule noi, îndepărtând astfel virusul din sânge, pentru o perioadă de timp. Ombitasvir și paritaprevir blochează două proteine esențiale pentru multiplicarea virusului. Ritonavir acționează ca un „potențator”, care prelungește acțiunea paritaprevir în organism.

Comprimatele Viekirax sunt luate împreună cu alte medicamente antivirale, cum sunt dasabuvir și ribavirină. Medicul dumneavoastră vă va spune care dintre aceste medicamente trebuie luate împreună cu Viekirax.

Este foarte important să citiți prospectul pentru celelalte medicamente antivirale pe care le luați împreună cu Viekirax. Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre medicamentele pe care le luați, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Viekirax

##### Nu luați Viekirax

- Dacă sunteți alergic la ombitasvir, paritaprevir, ritonavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- Dacă aveți afecțiuni moderate până la grave ale ficatului, altele decât hepatita C.
- Dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate în tabelul următor. Acest lucru este necesar deoarece pot să apară reacții adverse grave sau care vă pot pune viața în pericol, atunci când Viekirax este luat împreună cu aceste medicamente. Aceste medicamente pot să influențeze felul în care Viekirax acționează și Viekirax poate influența felul în care aceste medicamente acționează.

<b>Medicamentele pe care nu trebuie să le luați împreună cu Viekirax</b>	
<b>Medicament sau substanță activă</b>	<b>Indicația pentru care este luat medicamentul</b>
alfuzosin	pentru prostată mărită
amiodaronă, disopiramidă, dronedaronă	utilizat pentru a corecta bătăile neregulate ale inimii
astemizol, terfenadină	pentru simptome ale alergiei. Aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală.
atorvastatină, lovastatină, simvastatină, lomitapidă	pentru a scădea concentrația de colesterol din sânge
carbamazepină, fenitoină, fenobarbital	pentru epilepsie
cisapridă	pentru ameliorarea anumitor afecțiuni ale stomacului
claritromicină, acid fusidic, rifampicină, telitromicină	pentru infecții bacteriene
colchicină, la pacienții care au afecțiuni grave ale ficatului sau rinichilor	pentru tratamentul atacurilor de gută
conivaptan	pentru normalizarea concentrației de sodiu în sânge
efavirenz, etravirină, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, nevirapină, indinavir, cobicistat	pentru infecția cu HIV
apalutamidă, enzalutamidă	pentru cancer de prostată
ergotamină, dihidroergotamină	pentru migrene
ergonovină, metilergometrină	folosite în timpul nașterii
medicamente care conțin etinilestradiol cum sunt cele prezente în cele mai multe comprimate contraceptive și inele vaginale utilizate pentru contracepție	contracepție
itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	pentru infecții cu ciuperci
midazolam, triazolam (când este administrat oral)	pentru anxietate sau tulburări ale somnului
mitotan	pentru simptome ale tumorilor maligne ale glandelor suprarenale
pimozidă, lurasidonă	pentru schizofrenie
quetiapină	pentru schizofrenie, tulburare bipolară și tulburare depresivă majoră
chinidină	pentru bătăi anormale ale inimii sau malarie
ranolazină	pentru angina pectorală cronică (durere în piept)
salmeterol	pentru astm bronșic
sildenafil	atunci când este utilizat pentru a trata o afecțiune a inimii și a plămânului numită „hipertensiune arterială pulmonară”
Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )	un preparat din plante pentru anxietate și depresie ușoară. Acest preparat este disponibil fără prescripție medicală.
ticagrelor	oprește formarea cheagurilor de sânge

Nu luați Viekirax dacă oricare dintre situațiile menționate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, spuneți medicului dumneavoastră înainte să utilizați Viekirax.

## **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Viekirax, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți o afecțiune a ficatului, alta decât hepatita C;
- aveți o infecție anterioară sau curentă cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape.
- aveți diabet. Este posibil să aveți nevoie de o monitorizare mai atentă a valorilor glucozei din sânge și/sau de ajustarea medicamentelor pentru diabet după ce începeți să luați Viekirax. Unii pacienți cu diabet au prezentat valori reduse ale glucozei din sânge (hipoglicemie) după începerea tratamentului cu medicamente cum este Viekirax.

Atunci când luați Viekirax împreună cu dasabuvir, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți următoarele simptome, deoarece acestea pot fi un semn de agravare a afecțiunii hepatice:

- Vă simțiți rău (greață), vă este rău (vărsături) sau nu aveți poftă de mâncare
- Observați că vi s-a îngălbenit pielea sau vi s-au îngălbenit ochii
- Urina este mai închisă la culoare decât în mod obișnuit
- Confuzie
- Observați umflare în zona stomacului

În cazul în care oricare dintre situațiile menționate mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să utilizați Viekirax.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți antecedente de depresie sau boli psihice. Depresia, inclusiv gândurile și comportamentele suicidare, a fost raportată la unii pacienți care au luat acest medicament, în special la pacienții cu antecedente de depresie sau boli psihice sau la pacienții care au luat ribavirină concomitent cu acest medicament. Dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește trebuie, de asemenea, să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră cu privire la orice schimbare de comportament sau stare de spirit și cu privire la orice gânduri suicidare pe care le aveți.

## **Teste de sânge**

Medicul dumneavoastră vă va face analize înainte, în timpul și după tratamentul cu Viekirax. Acest lucru este necesar pentru ca medicul dumneavoastră să poată să:

- Decidă ce alte medicamente trebuie să luați împreună cu Viekirax și pentru cât timp.
- Confirme dacă tratamentul a avut efect și dacă nu mai aveți virusul hepatitei C.
- Verifice reacțiile adverse la Viekirax sau la alte medicamente antivirale pe care vi le-a prescris ca să le luați împreună cu Viekirax (cum sunt „dasabuvir” și ribavirină”).

## **Copii și adolescenți**

Nu utilizați Viekirax la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani. Nu s-a studiat încă utilizarea Viekirax la copiii și adolescenți.

## **Viekirax împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent și înainte să utilizați orice alte medicamente.

Există anumite medicamente pe care **nu trebuie să le luați** împreună cu Viekirax- vezi tabelul anterior „Medicamente pe care nu trebuie să le luați împreună cu Viekirax”.

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** înainte să utilizați Viekirax, dacă luați oricare dintre medicamentele din tabelul de mai jos. Este posibil ca medicul să vă modifice doza pentru aceste medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Viekirax, dacă utilizați și contraceptive hormonale. Vezi capitolul despre contracepție de mai jos.

<b>Medicamente despre care trebuie să vă informați medicul înainte de a lua Viekirax</b>	
<b>Medicament sau substanță activă</b>	<b>Indicația pentru care este luat medicamentul</b>
alprazolam, diazepam	pentru anxietate, atacuri de panică și tulburări de somn
ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus	pentru a reduce activitatea sistemului imun
ciclobenzaprină, carisoprodol	pentru contracții musculare
colchicină, la pacienții cu valori normale ale testelor funcțiilor rinichilor și ficatului	pentru tratamentul atacurilor de gută sau pentru febra mediteraneană familială
digoxină, amlodipină, nifedipină, valsartan, diltiazem, verapamil, candesartan, losartan	pentru probleme ale inimii, pentru tensiune arterială mare
encorafenib	pentru cancerul de piele
furosemid	pentru a elimina lichidul în exces din organism
fostatinib	pentru număr de trombocite scăzute
hidrocodonă	pentru durere
levotiroxină	pentru probleme ale tiroidei
rilpivirină, darunavir, atazanavir	pentru infecția cu HIV
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	pentru ulcere ale stomacului și alte probleme ale stomacului
ibrutinib, imatinib	utilizat pentru tratamentul unor cancere ale sângelui
fluvastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină	pentru a scădea concentrația de colesterol din sânge
dabigatran	pentru a subția sângele
fexofenadină	pentru febra fânului
s-mefenitoină	pentru epilepsie
sulfasalazină	pentru boală inflamatorie a intestinului
repaglinidă	pentru scăderea concentrației de zahăr din sânge
eritromicină	pentru infecții bacteriene
medicamente care conțin steroizi sau corticosteroizi (cum este fluticazona)	pentru diferite probleme, inclusiv boli grave și alergii
trazodonă	pentru anxietate și depresie
warfarină și alte medicamente similare numite antagoniști ai vitaminei K*	pentru a subția sângele

\* Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să crească frecvența efectuării testelor de sânge, pentru a verifica cât de bine poate să se coaguleze sângele dumneavoastră.

În cazul în care oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Viekirax.

### **Sarcină și contracepție**

Nu se cunosc efectele utilizării Viekirax în timpul sarcinii. Nu trebuie să se utilizeze Viekirax în timpul sarcinii sau la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează contracepție eficiente.

- Dumneavoastră sau partenerul/partenera dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului. Medicamentele contraceptive care conțin etinilestradiol nu trebuie utilizate concomitent cu Viekirax. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră despre cea mai bună metodă de contracepție pentru dumneavoastră.

Sunt necesare precauții suplimentare atunci când Viekirax este utilizat împreună cu ribavirină. Ribavirina poate provoca malformații congenitale grave. Ribavirina rămâne mult timp în organism după ce tratamentul este oprit și, de aceea, este necesară o metodă contraceptivă eficientă atât în timpul tratamentului cât și o perioadă după aceea.

- Atunci când ribavirina este administrată la o pacientă care rămâne gravidă există un risc pentru malformații congenitale.
- Poate exista, de asemenea, un risc de malformații congenitale în cazul în care ribavirina este utilizată de către un pacient a cărui parteneră rămâne gravidă.
- Citiți foarte atent secțiunea "Contracepția" din prospectul pentru ribavirină. Este important atât pentru bărbați cât și pentru femei ca aceștia să citească informațiile.
- Dacă dumneavoastră rămâneți gravidă sau partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Viekirax și ribavirină sau în lunile după oprirea tratamentului, trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră.

### **Alăptarea**

În timpul tratamentului cu Viekirax nu trebuie să alăptați. Nu se știe dacă substanțele active din Viekirax (ombitasvir, paritaprevir și ritonavir) trec în laptele matern.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor cu Viekirax**

Unii pacienți au raportat că se simt foarte oboseți atunci când iau Viekirax împreună cu alte medicamente pentru infecția cu virusul hepatitei C. Dacă vă simțiți obosit/ă, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

## **3. Cum să luați Viekirax**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Comprimatele de Viekirax se utilizează, de obicei, cu alte medicamente antivirale cum sunt „dasabuvir” și „ribavirină”.

### **Ce doză trebuie să luați**

Doza recomandată este de două comprimate luate împreună dimineața.

### **Cum să luați Viekirax**

- Luați comprimatele dimineața, cu alimente. Tipul de alimente nu este important.
- Înghițiți comprimatele întregi, cu apă.
- Nu mestecați, sfărâmați sau spargeți comprimatele deoarece pot să aibă gust amar.

### **Cât timp trebuie să luați Viekirax**

Veți lua Viekirax timp de 8, 12 sau 24 săptămâni. Medicul dumneavoastră vă va spune cât de mult va dura tratamentul. Nu întrerupeți tratamentul cu Viekirax decât dacă vă spune medicul dumneavoastră. Este foarte important să terminați complet tratamentul. Acest lucru va da medicamentelor cea mai bună șansă să trateze infecția cu virusul hepatitei C.

### **Dacă luați mai mult Viekirax decât trebuie**

Dacă luați accidental o doză mai mare decât cea recomandată, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți la departamentul de urgență al celui mai apropiat spital. Păstrați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră ca să puteți descrie mai ușor ce ați luat.

### **Dacă uitați să luați Viekirax**

Este important să nu omiteți nicio doză de medicament. Dacă omiteți o doză și:

- Sunt **mai mult de 12 ore** până la următoarea doză - luați doza omisă cu alimente, cât se poate de repede.
- Sunt **mai puțin de 12 ore** până la următoarea doză - nu luați doza omisă, luați următoarea doză ca de obicei, cu alimente.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare referitoare la utilizarea acestui medicament, întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

## **4. Reacții adverse posibile**

**Oprți administrarea Viekirax și discutați cu medicul dumneavoastră sau obțineți imediat asistență medicală dacă apare oricare dintre următoarele:**

**Reacții adverse la administrarea Viekirax cu sau fără dasabuvir, cu sau fără ribavirină:**

**Cu frecvență necunoscută:** nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile

- Reacții alergice grave, semnele pot include:
  - Dificultate în respirație sau la înghițire
  - Amețeli sau stare ușoară de confuzie, care pot fi cauzate de tensiunea arterială mică
  - Umflare a feței, a buzelor, a limbii sau a gâtului
  - Erupecie trecătoare pe piele și mâncărime
- Agravare a afecțiunilor ficatului. Simptomele includ:
  - Vă simțiți rău (greață), vă este rău (vărsături) sau vă pierdeți pofta de mâncare
  - Observați îngălbenirea pielii sau a ochilor
  - Urina este mai închisă la culoare decât în mod normal
  - Confuzie
  - Observați umflare în zona stomacului

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare din următoarele reacții adverse.**

**Reacții adverse atunci când luați Viekirax împreună cu dasabuvir:**

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 de persoane

- Mâncărimi ale pielii.

**Rare:** se pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- Umflare la nivelul pielii, care poate afecta orice parte a corpului, inclusiv fața, limba sau gâtul și poate provoca dificultăți la înghițire sau respirație (angioedem).

## **Reacții adverse atunci când luați Viekirax cu dasabuvir și ribavirină:**

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Vă simțiți foarte obosit/ă (oboseală)
- Vă simțiți rău (greață)
- Mâncărimi ale pielii
- Tulburări ale somnului (insomnie)
- Vă simțiți slăbit/ă sau nu aveți energie (astenie)
- Diaree

**Frecvente:** se pot întâlni până la 1 din 10 de persoane

- Anemie (număr scăzut de celule roșii în sânge)
- Vărsături

**Mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 persoane

- Deshidratare

**Rare:** pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- Umflare la nivelul pielii, care poate afecta orice parte a corpului, inclusiv fața, limba sau gâtul și poate provoca dificultăți la înghițire sau respirație (angioedem).

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Viekirax**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după 'EXP'. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Viekirax**

- Fiecare comprimat filmat conține ombitasvir 12,5 mg, paritaprevir 75 mg și ritonavir 50 mg
- Celelalte componente sunt:
  - Nucleul comprimatului: copovidonă, tocofersolan, monolaurat de propilenglicol, monolaurat de sorbitan, dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearil fumarat de sodiu.
  - Filmul comprimatului: poli(alcool vinilic) (E1203), macrogol(3350), talc (E553b), dioxid de titan (E171) și oxid roșu de fer (E172).

### **Cum arată Viekirax și conținutul ambalajului**

Comprimatele Viekirax sunt comprimate filmate de culoare roz, ovale, cu dimensiuni de 18,8 mm x 10 mm, marcate cu „AV1” pe una dintre fețe. Comprimatele Viekirax sunt ambalate în blistere cu

2 comprimate. Fiecare cutie conține 56 comprimate (ambalaj multiplu care conține 4 cutii interioare a câte 14 comprimate fiecare).

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **Franța**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

#### **Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**România**

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

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

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.