

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera 12,5 mg ombitaswiru, 75 mg paritaprewiru i 50 mg rytonawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana (tabletki).

Różowa, podłużna, obustronnie wypukła, tabletki powlekana o wymiarach 18,8 mm x 10,0 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „AVI” po jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Viekirax w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (pWZW C) u dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Swoista dla genotypu aktywność przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV), patrz punkty 4.4 i 5.1.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Terapię produktem Viekirax powinien rozpocząć i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka doustna produktu Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg to dwie tabletki raz na dobę z jedzeniem.

Produkt Viekirax należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu zakażenia HCV (patrz Tabela 1).

**Tabela 1. Zalecany(e) produkt(y) leczniczy(e) do podawania w skojarzeniu z produktem Viekirax i czas trwania leczenia w określonych populacjach pacjentów.**

Populacja pacjentów	Leczenie*	Czas trwania leczenia
<b>Genotyp 1b, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby</b>	Viekirax + dazabuwir	12 tygodni  Stosowanie przez 8 tygodni można rozważyć u uprzednio nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b z minimalnym do umiarkowanego zwłóknieniem wątroby** (patrz punkt 5.1, badanie GARNET).
<b>Genotyp 1a, bez marskości wątroby</b>	Viekirax + dazabuwir + rybawiryne*	12 tygodni
<b>Genotyp 1a, z wyrównaną marskością wątroby</b>	Viekirax + dazabuwir + rybawiryne*	24 tygodnie (patrz punkt 5.1)
<b>Genotyp 4, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby</b>	Viekirax + rybawiryne	12 tygodni
<p>* Uwaga. U pacjentów z zakażeniem wirusem o nieznanym podtypie genotypu 1 lub z zakażeniem mieszanym genotypem 1 postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania w zakażeniu wirusem o genotypie 1a.</p> <p>** W ocenie nasilenia choroby wątroby przy użyciu metod nieinwazyjnych skojarzenie biomarkerów oznaczanych we krwi lub skojarzenie pomiaru sztywności wątroby i badania krwi zwiększa dokładność oceny i badania takie powinny być wykonane u wszystkich pacjentów z umiarkowanym zwłóknieniem wątroby przed leczeniem trwającym 8 tygodni.</p>		

Szczegółowe instrukcje dotyczące dawkowania dazabuwiru i rybawiryny, w tym modyfikacji dawki, patrz właściwe Charakterystyki Produktów Leczniczych.

#### *Pominięcie przyjęcia dawki*

W przypadku pominięcia dawki produktu Viekirax, przepisana dawkę należy przyjąć w ciągu 12 godzin. Jeśli od czasu, w którym pacjent zwykle przyjmuje produkt Viekirax minęło więcej niż 12 godzin, NIE należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Pacjentów należy poinformować, aby nie przyjmowali dawki podwójnej.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Współistniejące zakażenie HIV-1*

Postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania podanymi w Tabeli 1. Zalecenia dotyczące dawkowania leków przeciwvirusowych działających na HIV, patrz punkt 4.4 (Leczenie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV) i punkt 4.5. Dodatkowe informacje, patrz punkt 5.1.

##### *Pacjenci po przeszczepieniu wątroby*

U pacjentów z przeszczepioną wątrobą, zakażonych HCV o genotypie 1, zaleca się stosowanie produktu Viekirax i dazabuwiru w skojarzeniu z rybawiryne przez 24 tygodnie. W zakażeniach genotypem 4 zalecany jest produkt Viekirax w skojarzeniu z rybawiryne. W początkowym okresie może być konieczne zmniejszenie dawki rybawiryny. W badaniu prowadzonym u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, dawkowanie rybawiryny ustalano indywidualnie i większość pacjentów otrzymywała 600 mg do 800 mg na dobę (patrz punkt 5.1). Zalecenia dotyczące dawkowania z inhibitorami kalcyneuryny, patrz punkt 4.5.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u dializowanych pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (patrz punkt 5.2). W przypadku pacjentów, u których konieczne jest stosowanie rybawiryny, należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego rybawirynę.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha). Produkt Viekirax nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha), patrz punkty 4.4 i 4.8. Stosowanie produktu Viekirax jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha), patrz punkty 4.3 i 5.2.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Viekirax u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

### Sposób podawania

Tabletki powlekane przeznaczone są do podawania doustnego. Należy poinformować pacjentów, aby połykali tabletki w całości (tzn. pacjenci nie powinni rozgryzać, łamać, ani rozpuszczać tabletek). W celu zapewnienia maksymalnego wchłaniania, produkt Viekirax tabletki należy przyjmować podczas posiłku, bez względu na zawartość w nim tłuszczu i wartość kaloryczną (patrz punkt 5.2).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktów leczniczych zawierających etynyloestradiol, takich jak większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjnych systemów terapeutycznych dopochwowych (patrz punkty 4.4 i 4.5).

W skojarzeniu z produktem Viekirax nie wolno podawać produktów leczniczych, których klirens w dużym stopniu zależy od CYP3A i których zwiększone stężenie w osoczu powodowało ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.5). Przykłady podano poniżej.

Substraty CYP3A4:

- alfuzosyny chlorowodorek,
- amiodaron,
- astemizol, terfenadyna,

- cyzapryd,
- kolchicyna u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby,
- dronedaron,
- ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergometryna,
- kwas fusydowy,
- lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna,
- lurazydon,
- midazolam podawany doustnie, triazolam,
- pimozyd,
- kwetiapina,
- chinidyna,
- ranolazyna,
- salmeterol,
- sylденаfil (kiedy jest stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego),
- tikagrelor.

Oczekuje się, że podawanie produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są silnymi lub umiarkowanymi induktorami enzymów, spowoduje zmniejszenie stężeń ombitaswiru, parytaprewiru i rytonawiru w osoczu oraz osłabienie ich działania leczniczego i nie wolno stosować ich w skojarzeniu (patrz punkt 4.5). Poniżej podano przykłady silnych lub umiarkowanych induktorów enzymów, których stosowanie jest przeciw wskazane.

Induktory enzymów:

- karbamazepina, fenytoina, fenobarbital,
- efawirenz, newirapina, etrawiryna,
- enzalutamid,
- mitotan
- ryfampicyna,
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Oczekuje się, że podawanie produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są silnymi inhibitorami CYP3A4 spowoduje zwiększenie stężeń parytaprewiru w osoczu i nie wolno stosować ich w skojarzeniu z produktem Viekirax (patrz punkt 4.5). Przykłady przeciwwskazanych silnych inhibitorów CYP3A4 podano poniżej.

Inhibitory CYP3A4:

- kobicystat.
- indynawir, lopinawir/rytonawir, sakwinawir, typranawir.
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol.
- klarytromycyna, telitromycyna.
- koniwaptan.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Ogólne

Nie zaleca się stosowania produktu Viekirax w monoterapii. W leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C musi być on zawsze stosowany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi (patrz punkty 4.2 i 5.1).

## Ryzyko dekompensacji czynności wątroby i niewydolności wątroby u pacjentów z marskością wątroby

Po wprowadzeniu do obrotu informowano o dekompensacji czynności wątroby i niewydolności wątroby, w tym przeszczepieniu wątroby lub zgonach, u pacjentów leczonych produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru oraz z rybawiryną lub bez rybawiryny. U większości pacjentów z takimi ciężkimi skutkami zdrowotnymi występowały dowody na zaawansowaną lub niewyrównaną marskość wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Ze względu na występowanie zaawansowanej choroby wątroby jest jednak trudno ustalić związek przyczynowy, nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka.

Viekirax nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha). Produkt Viekirax jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha), patrz punkty 4.2, 4.3, 4.8 i 5.2.

Pacjentów z marskością wątroby należy:

- monitorować czy nie występują u nich kliniczne objawy przedmiotowe i podmiotowe dekompensacji czynności wątroby (takie jak wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa, krwotok z żyłaków przełyku),
- wykonywać u tych pacjentów badania laboratoryjne czynności wątroby, w tym oznaczenia stężenia bezpośredniej bilirubiny, przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie pierwszych 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia i następnie tak, jak to jest wskazane ze względów klinicznych,
- zaprzestać leczenia, jeśli u pacjenta wystąpią objawy dekompensacji czynności wątroby.

## Zwiększenie aktywności ALAT

W czasie badań klinicznych produktu Viekirax i dazabuwiru podawanych z rybawiryną lub bez rybawiryny, u około 1% pacjentów (35 z 3 039) wystąpiło przemijające zwiększenie aktywności ALAT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Zwiększenie aktywności było bezobjawowe i na ogół występowało w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia, bez równoczesnego zwiększenia stężeń bilirubiny oraz ustępowało w ciągu około dwóch tygodni po wystąpieniu przy kontynuacji stosowania produktu Viekirax i dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny.

Takie zwiększenie aktywności ALAT występowało istotnie częściej w podgrupie pacjentek przyjmujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone doustne środki antykoncepcyjne lub antykoncepcyjne systemy terapeutyczne dopochwowe (6 z 25 pacjentek), (patrz punkt 4.3). Jednak, częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT u pacjentek przyjmujących estrogeny innego rodzaju, takie jak stosowane w hormonalnej terapii zastępczej (to znaczy stosowany doustnie i miejscowo estradiol oraz skoniugowane estrogeny), była podobna do częstości obserwowanej u pacjentek niestosujących produktów zawierających estrogeny (około 1% w każdej z grup).

Pacjentki, które stosują produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol (to znaczy większość złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych lub antykoncepcyjne systemy terapeutyczne dopochwowe), muszą je zastąpić innymi metodami zapobiegania ciąży (np. środki antykoncepcyjne zawierające wyłącznie progestynę lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem terapii produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, patrz punkty 4.3 i 4.5.

Mimo, że zwiększenie aktywności ALAT związane ze stosowaniem produktu Viekirax i dazabuwiru jest bezobjawowe, pacjentów należy poinformować, aby obserwowali, czy nie występują u nich wczesne objawy zapowiadające zapalenie wątroby, takie jak uczucie zmęczenia, osłabienie, brak łaknienia, nudności i wymioty oraz późniejsze objawy przedmiotowe, takie jak żółtaczka i przebarwienia stolca. W razie wystąpienia takich objawów pacjenci powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. Nie jest konieczne rutynowe monitorowanie enzymów wątrobowych u pacjentów bez

marskości wątroby (pacjenci z marskością wątroby, patrz powyżej). Wczesne zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie oporności na lek, ale skutki tego dla terapii w przyszłości nie są znane.

#### Ciąża i jednoczesne stosowanie z rybawiryną

Patrz również punkt 4.6.

Należy zachować szczególną ostrożność, aby leczone pacjentki i partnerki leczonych pacjentów uniknęły zajścia w ciążę, gdy produkt Viekirax stosuje się z rybawiryną, patrz punkt 4.6, ponadto dodatkowe informacje znaleźć można w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

#### Stosowanie z takrolimusem, syrolimusem i ewerolimusem

Podawanie produktu Viekirax i dazabuwiru w skojarzeniu z działającym ogólnoustrojowo takrolimusem, syrolimusem lub ewerolimusem, zwiększa stężenia leku immunosupresyjnego w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir (patrz punkt 4.5). Obserwowano ciężkie i (lub) zagrażające życiu zdarzenia w związku z podawaniem produktu Viekirax i dazabuwiru w skojarzeniu z działającym ogólnoustrojowo takrolimusem i podobnego ryzyka można oczekiwać w przypadku stosowania z syrolimusem i ewerolimusem.

Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu lub syrolimusu z produktem Viekirax i dazabuwirem, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem. W przypadku stosowania takrolimusu lub syrolimusu z produktem Viekirax i dazabuwirem zaleca się zachowanie ostrożności. Informacje o zalecanych dawkach i strategii monitorowania znaleźć można w punkcie 4.5. Nie można stosować ewerolimusu, ponieważ nie ma odpowiednich mocy pozwalających na dostosowanie dawki.

Stężenia takrolimusu lub syrolimusu w krwi pełnej należy monitorować po rozpoczęciu i przez cały okres stosowania w skojarzeniu z produktem Viekirax i dazabuwirem oraz w razie potrzeby dostosować dawkę i (lub) częstość podawania. Pacjentów należy często monitorować w celu wykrycia ewentualnych zmian w czynności nerek lub związanych z takrolimusem lub syrolimusem zdarzeń niepożądanych. Dodatkowe informacje odnośnie dawkowania i monitorowania znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego takrolimusu lub syrolimusu.

#### Aktywność swoista dla genotypu

Zalecane schematy leczenia w zakażeniach HCV o różnych genotypach, patrz punkt 4.2. Swoista dla genotypu aktywność wirusologiczna i kliniczna, patrz punkt 5.1.

Nie określono skuteczności produktu Viekirax u pacjentów zakażonych HCV o genotypach 2, 3, 5 i 6, i dlatego nie należy stosować produktu Viekirax w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem o tych genotypach.

#### Jednoczesne stosowanie z innymi lekami przeciw wirusowymi działającymi bezpośrednio na HCV

Określono bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Viekirax w terapii skojarzonej z dazabuwirem i (lub) rybawiryną. Nie badano jednoczesnego stosowania produktu Viekirax z innymi lekami przeciw wirusowymi i dlatego nie można zalecać takiej terapii.

#### Ponowne leczenie

Nie wykazano skuteczności produktu Viekirax u pacjentów uprzednio leczonych produktem Viekirax lub produktami leczniczymi należącymi do tej samej grupy leków, co produkt Viekirax (inhibitory NS3/4A lub NS5A). Oporność krzyżowa, patrz również punkt 5.1.

### Stosowanie z glikokortykosteroidami metabolizowanymi z udziałem CYP3A (np. flutykazon)

Należy zachować ostrożność podając produkt Viekirax z flutykazonem lub innymi glikokortykosteroidami, które są metabolizowane z udziałem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie w ziewnych glikokortykosteroidów metabolizowanych z udziałem CYP3A może zwiększyć ogólnoustrojowe narażenie na glikokortykosteroidy. Informowano o zespole Cushinga z następowym zahamowaniem czynności kory nadnerczy, jeśli stosowano schematy leczenia, w skład których wchodził rytonawir. Jednoczesne stosowanie produktu Viekirax z glikokortykosteroidami, zwłaszcza podawanie długookresowe, można rozpocząć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści z terapii przewyższają ryzyko układowego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.5).

### Stosowanie z kolchicyną

Nie oceniano interakcji między produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru i kolchicyną. Zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest leczenie produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru (patrz punkt 4.5). Pacjentom z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby podawanie kolchicyny z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru jest przeciw wskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

### Stosowanie ze statynami

Stosowanie symwastatyny, lowastatyny i atorwastatyny jest przeciw wskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

#### *Rozuwastatyna*

Oczekuje się, że podawanie produktu Viekirax z dazabuwirem zwiększy ponad trzykrotnie narażenie na rozuwastatynę. Jeśli w okresie leczenia jest wskazane podawanie rozuwastatyny, maksymalna dawka dobową rozuwastatyny powinna wynosić 5 mg (patrz punkt 4.5, Tabela 2). Zwiększenie narażenia na rozuwastatynę podawaną w skojarzeniu z produktem Viekirax bez dazabuwiru jest mniej wyraźne. W tym skojarzeniu maksymalna dawka dobową rozuwastatyny powinna wynosić 10 mg (patrz punkt 4.5, Tabela 2).

#### *Pitawastatyna i fluwastatyna*

Nie badano interakcji pitawastatyny i fluwastatyny z produktem Viekirax. Teoretycznie, oczekuje się, że podawanie produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru zwiększy narażenie na pitawastatynę i fluwastatynę. Zaleca się czasowe wstrzymanie stosowania pitawastatyny lub fluwastatyny w okresie leczenia produktem Viekirax. Jeśli w okresie leczenia jest konieczne stosowanie statyny, możliwa jest zamiana jej na prawastatynę lub rozuwastatynę w zmniejszonej dawce (patrz punkt 4.5, Tabela 2).

### Leczenie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV

Rytonawir w małej dawce, który wchodzi w skład produktu Viekirax może się przyczyniać do powstawania selektywnej oporności na inhibitory proteazy u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV, którzy nie otrzymują aktualnie terapii przeciwretrowirusowej. Dlatego produktu Viekirax nie należy podawać pacjentom ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których nie stosuje się przeciwretrowirusowego leczenia supresyjnego.

Należy koniecznie uwzględnić interakcje leków w sytuacji współistniejącego zakażenia HIV (szczegółowe informacje, patrz punkt 4.5, Tabela 2).

Atazanawir można stosować w skojarzeniu z produktem Viekirax i dazabuwirem, jeśli podawany jest w tym samym czasie. Należy pamiętać, że atazanawir należy przyjmować bez rytonawiru, ponieważ rytonawir 100 mg raz na dobę dostarczany jest jako składnik produktu Viekirax. Stosowanie tego



połączenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hiperbilirubinemii (w tym żółtaczkii ocznej) zwłaszcza wtedy, gdy rybawiryna jest składnikiem schematu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Jeśli darunawir w dawce 800 mg raz na dobę, podawany jest w tym samym czasie co produkt Viekirax i dazabuwir, można zastosować go w przypadku niewystępowania wzmoczonej oporności na inhibitory proteazy (zmniejszone narażenie na darunawir). Należy pamiętać, że darunawir należy przyjmować bez rytonawiru, ponieważ rytonawir 100 mg raz na dobę dostarczany jest jako składnik produktu Viekirax.

Inhibitory proteazy HIV inne niż atazanawir i darunawir (np. indynawir, sakwinawir, typranawir, lopinawir/rytonawir) są przeciw wskazane (patrz punkt 4.3).

Narażenie na raltegrawir jest znacznie zwiększone (dwukrotnie). Stosowanie takiego skojarzenia leków nie wiązało się z żadnymi szczególnymi zagrożeniami bezpieczeństwa stosowania w ograniczonej populacji pacjentów leczonych przez okres 12-24 tygodni.

Narażenie na ryłpiwiryne jest znacznie zwiększone (trzykrotnie), gdy ryłpiwiryna jest podawana w skojarzeniu z produktem Viekirax i dazabuwirem, z czym wiąże się możliwość wydłużenia odstępu QT. Jeśli dodatkowo podawany jest inhibitor proteazy HIV (atazanawir, darunawir) narażenie na ryłpiwiryne może być jeszcze większe i dlatego nie jest ona zalecana. Ryłpiwiryne należy stosować z zachowaniem ostrożności i regularnie monitorować zapis EKG.

Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) inne niż ryłpiwiryna (efawirenz, etrawiryra i newirapina) są przeciw wskazane (patrz punkt 4.3).

#### Reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B

W trakcie leczenia lekami przeciw wirusowymi o działaniu bezpośrednim i po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Viekirax u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Produkt Viekirax można podawać z dazabuwirem lub bez dazabuwiru. Podawane w skojarzeniu oddziałują nawzajem na siebie (patrz punkt 5.2). Dlatego, należy rozważać profil interakcji tych substancji stosowanych w skojarzeniu.

#### Interakcje farmakodynamiczne

Podawanie w skojarzeniu z induktorami enzymów może zwiększyć ryzyko działań niepożądanych i zwiększenia aktywności ALAT (patrz Tabela 2). Podawanie w skojarzeniu z etynyloestradiolem może zwiększyć ryzyko zwiększenia aktywności ALAT (patrz punkty 4.3 i 4.4). Przykłady induktorów enzymów, których stosowanie jest przeciw wskazane podano w punkcie 4.3.

## Interakcje farmakokinetyczne

*Możliwy wpływ produktu Viekirax na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych*  
W badaniach interakcji leków *in vivo* oceniano wynik netto skojarzonego leczenia, w tym rytonawirem.

Poniżej opisano swoiste transportery i enzymy metabolizujące, na które wpływa produkt Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru. Informacje dotyczące możliwych interakcji z innymi produktami leczniczymi i zaleceń odnośnie dawkowania, patrz Tabela 2.

### *Produkty lecznicze metabolizowane z udziałem CYP3A4*

Rytonawir jest silnym inhibitorem CYP3A. Podawanie produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie z udziałem CYP3A, może spowodować zwiększenie stężeń w osoczu tych produktów leczniczych. Przeciw wskazane jest stosowanie produktów leczniczych, których klirens w dużym stopniu zależy od CYP3A, a zwiększenie ich stężeń w osoczu powoduje ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4.3 i Tabela 2).

Do substratów CYP3A ocenianych w badaniach interakcji produktów leczniczych, z koniecznością dostosowania dawki i (lub) monitorowania klinicznego zalicza się cyklosporynę, syrolimus, takrolimus, amlodypinę, ryłpiwiryinę i alprazolam (patrz Tabela 2). Do przykładów innych substratów CYP3A4 z koniecznością dostosowania dawki i (lub) monitorowania klinicznego zalicza się antagonistów kanału wapniowego (np. nifedypinę) i trazodon. Buprenorfina i zołpidem są również metabolizowane z udziałem CYP3A, jednak badania interakcji nie wykazały konieczności dostosowania dawki, gdy te produkty lecznicze podawane są w skojarzeniu z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru (patrz Tabela 2).

### *Produkty lecznicze transportowane przez rodzinę OATP i OCT1*

Parytaprewir jest inhibitorem transporterów wychwyty wątrobowego OATP1B1 i OATP1B3. Parytaprewir i rytonawir są inhibitorami OATP2B1. Rytonawir jest *in vitro* inhibitorem OCT1, ale nie wiadomo jakie to ma znaczenie kliniczne. Podawanie produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są substratami OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 lub OCT1 może spowodować zwiększenie stężeń w osoczu substratów tych transporterów, co może wymagać dostosowania dawki i (lub) monitorowania klinicznego. Do tych produktów leczniczych zalicza się niektóre statyny (patrz Tabela 2), feksufenadynę, repaglinid i antagonistów receptora angiotensyny II (np. walsartan).

W badaniach interakcji leków oceniano substraty OATP1B1/3, w tym prawastatynę i rozuwastatynę. (patrz Tabela 2).

### *Produkty lecznicze transportowane przez BCRP*

Parytaprewir, rytonawir i dazabuwir są inhibitorami BCRP *in vivo*. Jednoczesne podawanie produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru z produktami leczniczymi, które są substratami BCRP może zwiększać stężenia substratów tego transportera w osoczu, z potencjalną koniecznością dostosowania dawki i (lub) monitorowania klinicznego. Do tych produktów leczniczych zalicza się sulfasalazynę, imatynib i niektóre statyny (patrz Tabela 2).

Do substratów BCRP ocenianych w badaniach interakcji leków zalicza się rozuwastatynę (patrz Tabela 2).

### *Produkty lecznicze transportowane przez P-gp w jelicie*

Parytaprewir, rytonawir i dazabuwir są inhibitorami P-gp *in vitro*, ale nie zaobserwowano istotnych zmian w narażeniu na digoksynę będącą substratem P-gp, gdy podawano ją z produktem Viekirax i dazabuwirem. Podawanie digoksyny w skojarzeniu z produktem Viekirax bez dazabuwiru może jednak spowodować zwiększenie stężeń w osoczu (patrz Tabela 2). Produkt Viekirax może

powodować zwiększenie narażenia osocznego na produkty lecznicze, które są wrażliwe na zmienioną aktywność jelitowego P-gp (takie jak eteksylan dabigatranu).

#### *Produkty lecznicze metabolizowane w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym (UGT1A1)*

Parytaprewir, ombitaswir i dazabuwir są inhibitorami UGT1A1. Jednoczesne podawanie produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru z produktami leczniczymi, które są metabolizowane głównie przez UGT1A1 powoduje zwiększenie stężeń w osoczu tych produktów leczniczych. Zaleca się rutynowe monitorowanie kliniczne produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym (np. lewotyroksyna). Szczególne zalecenia dotyczące raltegrawiru i buprenorfiny ocenianych w badaniach interakcji leków - patrz również Tabela 2.

#### *Produkty lecznicze metabolizowane z udziałem CYP2C19*

Podawanie produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru może powodować zmniejszenie narażenia na produkty lecznicze, które są metabolizowane z udziałem CYP2C19 (np. lanzoprazol, ezomeprazol, S-mefenytol) i konieczność dostosowania dawki i (lub) monitorowania klinicznego. Do substratów CYP2C19 ocenianych w badaniach interakcji leków zalicza się omeprazol i escytopram (patrz Tabela 2).

#### *Produkty lecznicze metabolizowane z udziałem CYP2C9*

Podawanie produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru nie wpływało na narażenie na warfarynę będącą substratem CYP2C9. Nie oczekuje się, że będzie konieczne dostosowanie dawek innych substratów CYP2C9 [NLPZ (np. ibuprofen), leki przeciw cukrzycowe (np. glimepiryd, glipizyd)].

#### *Produkty lecznicze metabolizowane z udziałem CYP2D6 lub CYP1A2*

Produkt Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru nie wpływał na narażenie na duloksetynę będącą substratem CYP2D6/CYP1A2. Narażenie na cyklobenzaprynę, substrat CYP1A2, było zmniejszone. Monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku innych substratów CYP1A2 (np. cyprofloksacyny, cyklobenzapryny, teofiliny i kofeiny). Nie oczekuje się, że będzie konieczne dostosowanie dawek substratów CYP2D6 (np. dezypraminy, metoprololu i dekstrometorfanu).

#### *Produkty lecznicze wydalone przez nerki przy udziale białek transportujących*

Ombitaswir, parytaprewir i rytonawir nie hamują transportera anionów organicznych (OAT1) *in vivo*, co pokazuje brak interakcji z tenofowirem (substrat OAT1). Badania *in vitro* wykazują, że w istotnych klinicznie stężeniach ombitaswir, parytaprewir i rytonawir nie są inhibitorami transporterów kationów organicznych (OCT2), transporterów anionów organicznych (OAT3) lub nośników usuwania wielu leków i toksyn MATE1 i MATE2K (ang. *multidrug and toxin extrusion proteins*).

Nie oczekuje się zatem, że produkt Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru będzie wpływał na produkty lecznicze wydalone głównie przez nerki przy udziale tych transporterów (patrz punkt 5.2).

#### Możliwe wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne ombitaswiru, parytaprewiru i dazabuwiru.

#### *Produkty lecznicze, które hamują CYP3A4*

Podawanie produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A, może zwiększać stężenia parytaprewiru (patrz punkt 4.3 i Tabela 2).

#### *Induktory enzymów*

Oczekuje się, że podawanie produktu Viekirax i dazabuwiru w skojarzeniu z produktami leczniczymi, będącymi umiarkowanymi lub silnymi induktorami enzymów spowoduje zmniejszenie stężeń ombitaswiru, parytaprewiru, rytonawiru i dazabuwiru w osoczu i osłabi ich działanie lecznicze. Induktory enzymów, które są przeciw wskazane wymieniono w punkcie 4.3 i Tabeli 2.

#### *Produkty lecznicze, które hamują CYP3A4 i białka transportujące*

Parytaprewir (substrat transporterów wątrobowych OATP1B1, P-gp i BCRP) jest wydalany w wyniku metabolizowania przy udziale CYP3A4 i eliminacji z żółcią. Zaleca się ostrożność, jeśli produkt Viekirax podawany jest w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które są zarówno umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 oraz inhibitorami licznych transporterów [P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/OATP1B3]. Te produkty lecznicze mogą wykazywać istotne klinicznie zwiększenie narażenia na parytaprewir (np. rytonawir z atazanawirem, erytromycyna, diltiazem lub werapamil).

#### *Produkty lecznicze, które hamują białka transportujące*

Silne inhibitory P-gp, BCRP, OATP1B1 i (lub) OATP1B3 mogą zwiększać narażenie na parytaprewir. Nie oczekuje się, że hamowanie tych transporterów spowoduje istotne klinicznie zwiększenie narażenia na ombitaswir i dazabuwir.

#### Pacjenci leczenia antagonistami witaminy K

Ponieważ podczas leczenia produktem Viekirax podawanym z dazabuwirem dojść może do zmian czynności wątroby zaleca się ściśle monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (*ang.* International Normalised Ratio, INR).

#### Badania interakcji leków

Zalecenia dotyczące stosowania produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru z pewną liczbą produktów leczniczych podano w Tabeli 2.

Jeśli w czasie leczenia produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru pacjent już przyjmuje produkt(y) leczniczy(e) lub rozpoczyna stosowanie produktu leczniczego, z którym oczekuje się interakcji, należy rozważyć konieczność dostosowania dawki(ek) podawanego(ych) równocześnie produktu(ów) leczniczego(ych) lub odpowiednie monitorowanie kliniczne (patrz Tabela 2).

Jeśli dostosowanie dawki podawanych równocześnie produktów leczniczych nastąpiło z powodu terapii produktem Viekirax lub produktem Viekirax z dazabuwirem, po zakończeniu leczenia produktem Viekirax lub produktem Viekirax z dazabuwirem należy powtórnie dostosować dawkowanie.

W Tabeli 2 przedstawiono wpływ na stężenia produktu Viekirax podawanego z dazabuwirem lub bez dazabuwiru oraz przyjmowanych jednocześnie produktów leczniczych, wyrażony jako stosunek średnich wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów (90% przedział ufności).

Wielkość interakcji podczas stosowania z produktami leczniczymi wymienionymi w Tabeli 2 jest zbliżona ( $\leq 25\%$  różnica w stosunku średnich wyznaczonych metodą najmniejszych kwadratów) dla produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, o ile nie podano inaczej. Interakcje leków oceniano dla produktu Viekirax i dazabuwiru - ale nie dla produktu Viekirax bez dazabuwiru - z karbamazepiną, furosemidem, zolpidemem, darunawirem dwa razy na dobę, darunawirem (podawanym wieczorem), atazanawirem (podawanym wieczorem), ryłpiwiryną, abakawirem/lamiwudyną, dolutegrawirem, metforminą, sulfametoksazolem/trimetoprimem, cyklobenzapryną, karyzoprodolem, hydrokodonem/paracetamolem lub diazepamem. Wobec tego, w przypadku tych produktów leczniczych, wyniki i zalecenia dotyczące dawkowania w schemacie leczenia produktem Viekirax i dazabuwirem, można odnieść do stosowania produktu Viekirax bez dazabuwiru.

Kierunek strzałki wskazuje kierunek zmiany wartości narażenia ( $C_{max}$  i AUC) na parytaprewir, ombitaswir, dazabuwir i podawany jednocześnie produkt leczniczy ( $\uparrow$  = zwiększenie (o ponad 20%),  $\downarrow$  = zmniejszenie (o ponad 20%),  $\leftrightarrow$  = brak zmiany lub zmiana mniejsza niż 20%). Wykaz nie jest zamknięty.

**Tabela 2. Interakcje między produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, a innymi produktami leczniczymi**

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
<b>SELEKTYWNY ANTAGONISTA RECEPTORÓW <math>\alpha_1</math>-ADRENERGICZNYCH</b>						
Alfuzosyna  Mechanizm: hamowanie CYP3A przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ alfuzosyna				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>AMINOSALICYLANY</b>						
Sulfasalazyna  Mechanizm: hamowanie BCRP przez parytaprewir, rytonawir i dazabuwir	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ sulfasalazyna				Należy zachować ostrożność gdy sulfasalazynę podaje się jednocześnie z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
<b>ANTAGONISTA RECEPTORA ANGIOTENSYNY</b>						
Walsartan Losartan Kandesartan  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 i (lub) OATP1B przez parytaprewir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ walsartan ↑ losartan ↑ kandesartan				Zaleca się monitorowanie kliniczne i zmniejszenie dawki antagonisty receptora angiotensyny, gdy podawany jest w skojarzeniu z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
<b>LEKI STOSOWANE W DŁAWICY PIERSIOWEJ I PRZECIWARYTMICZNE</b>						
Amiodaron Dronedaron Chinidyna Ranolazyna  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ amiodaron ↑ dronedaron ↑ chinidyna ↑ ranolazyna				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Digoksyna  0,5 mg pojedyncza dawka  Mechanizm: hamowanie P-gp przez parytaprewir, rytonawir i dazabuwir.	Viekirax + dazabuwir	↔ digoksyna	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki digoksyny, jednak zaleca się odpowiednie monitorowanie stężeń digoksyny w surowicy.
		↔ ombitaswir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ parytaprewir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
		↔ dazabuwir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax bez dazabuwiru	↑ digoksyna	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Zmniejszyć dawkę digoksyny o 30-50%. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężeń digoksyny w surowicy.
		↔ ombitaswir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.			
		↔ parytaprewir				

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
<b>ANTYBIOTYKI (DO PODAWANIA OGÓLNEGO)</b>						
Klarytromy- cyna Telitromycyna  Mechanizm: hamowanie CYP3A4/P-gp przez klarytromy-cynę i rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ klarytromycyna ↑ telitromycyna ↑ parytaprewir ↑ dazabuwir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Erytromycyna  Mechanizm: hamowanie CYP3A4/P-gp przez erytromycynę, parytaprewir, rytonawir i dazabuwir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ erytromycyna ↑ parytaprewir ↑ dazabuwir				Podawanie produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru z erytromycyną może spowodować zwiększenie stężenia erytromycyny i parytaprewiru. Zachować ostrożność podczas stosowania.
Kwas fusydowy  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ kwas fusydowy				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Sulfametoksa- zol Trimetoprim  800 mg/160 mg dwa razy na dobę  Mechanizm: zwiększenie stężenia dazabuwiru być może w wyniku hamowania CYP2C8 przez trimetoprim.	Viekirax + dazabuwir	↑ sulfametoks azol ↑ trimeto- prim ↔ ombitas wir ↓ parytaprewir ↑ dazabuwir	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax podawanego z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
		↑ trimeto- prim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↔ ombitas wir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	Nie dotyczy	
		↓ parytaprewir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	Nie dotyczy	
		↑ dazabuwir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	Nie dotyczy	
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie zbliżone do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
<b>LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE</b>						
Enzalutamid Mitotan  Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez enzalutamid lub mitotan.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↓ ombitas wir ↓ parytaprewir ↓ dazabuwir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Imatynib  Mechanizm:	Viekirax z dazabuwirem lub bez	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ imatynib				Zaleca się monitorowanie kliniczne i zmniejszenie dawki imatynibu.

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
hamowanie BCRP przez parytaprewir, rytonawir i dazabuwir.	dazabuwiru					
<b>LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE</b>						
Warfaryna 5 mg pojedyncza dawka i inni antagoniści witaminy K	Viekirax + dazabuwir	↔ R-warfaryna	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Choć nie oczekuje się zmian w farmakokinetyce warfaryny, zaleca się ściśle monitorowanie INR w przypadku stosowania wszystkich antagonistów witaminy K. Jest to spowodowane zmianami czynności wątroby podczas leczenia produktem Viekirax + dazabuwir.
		↔ S-warfaryna	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitaswir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ parytaprewir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
		↔ dazabuwir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
	Viekirax bez dazabuwiru	↔ R-warfaryna	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.			
		↔ S-warfaryna				
		↔ parytaprewir				
↔ ombitaswir						
Eteksylan dabigatranu  Mechanizm: hamowanie jelitowego P-gp przez parytaprewir i rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ eteksylan dabigatranu				Viekirax bez dazabuwiru może zwiększać stężenia w osoczu eteksylanu dabigatranu. Zachować ostrożność podczas stosowania.
<b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>						
Karbamazepina 200 mg raz na dobę, a następnie 200 mg dwa razy na dobę  Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez karbamazepinę.	Viekirax + dazabuwir	↔ karbamazepina	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
		↓ 10,11-epoksyd karbamazepiny	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ ombitaswir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	Nie dotyczy	
		↓ parytaprewir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	Nie dotyczy	
		↓ dazabuwir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	Nie dotyczy	
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie zbliżone do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
Fenobarbital  Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↓ ombitaswir ↓ parytaprewir ↓ dazabuwir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
fenobarbital.						
Fenytoina Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez fenytoinę.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ ombitaswir ↓ parytaprewir ↓ dazabuwir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
S-mefenytoina Mechanizm: indukcja CYP2C19 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik: ↓ S-mefenytoina				Może być konieczne monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki S-mefenytoiny.
<b>LEKI PRZECIWDEPRESYJNE</b>						
Escytalopram 10 mg pojedyncza dawka	Viekirax + dazabuwir	↔ escytalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki escytalopramu.
		↑ S-demetylo- citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	Nie dotyczy	
		↔ ombitaswir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ parytaprewir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
		↔ dazabuwir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
	Viekirax bez dazabuwiru	↓ escytalopram	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.			
		↔ S-demetylo- citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	Nie dotyczy	
		↔ ombitaswir ↔ parytaprewir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.			
Duloksetyna 60 mg pojedyncza dawka	Viekirax + dazabuwir	↓ duloksetyna	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki duloksetyny.  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
		↔ ombitaswir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ parytaprewir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
		↔ dazabuwir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
	Viekirax bez dazabuwiru	↔ duloksetyna	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.			
		↔ ombitaswir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.			
		↔ parytaprewir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)	



Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny	
Trazodon  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ trazodon				Należy zachować ostrożność stosując trazodon i można rozważyć podawanie mniejszej dawki trazodonu.	
<b>HORMON ANTYDIURETYCZNY</b>							
Koniwaptan  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 i (lub) P-gp przez koniwaptani parytaprewir/ rytonawir/ ombitaswir	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ koniwaptan ↑ parytaprewir ↑ dazabuwir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
<b>LEKI PRZECIWRZYBICZE</b>							
Ketokonazol  400 mg raz na dobę  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 i (lub) P-gp przez ketokonazoli parytaprewir/ rytonawir/ ombitaswir.	Viekirax z dazabuwirem	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	Nie dotyczy	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
		↔ ombitaswir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	Nie dotyczy		
		↑ parytaprewir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	Nie dotyczy		
		↑ dazabuwir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	Nie dotyczy		
	Viekirax bez dazabuwiru	↑ ketokonazol	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
		↑ ombitaswir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
		↑ parytaprewir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	Nie dotyczy		
Itrakonazol Pozakonazol  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 i (lub)	Viekirax + dazabuwir	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ itrakonazol ↑ pozakonazol ↑ parytaprewir ↑ dazabuwir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
	Viekirax bez dazabuwiru					
Worykonazol  Mechanizm: indukcja CYP2C19 i hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik u osób o szybkim metabolizmie z udziałem CYP2C19:  ↓ worykonazol ↑ parytaprewir ↑ dazabuwir  Nie badano. Oczekiwany wynik u osób o powolnym metabolizmie z udziałem CYP2C19:  ↑ worykonazol ↑ dazabuwir ↑ parytaprewir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI PRZECIWNIE MOCZANOWEJ</b>						
Kolchicyna  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ kolchicyna				U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny i przerwanie jej stosowania, jeśli konieczne jest leczenie produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby stosowanie kolchicyny z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).
<b>LEKI PRZECIWHISTAMINOWE</b>						
Astemizol Terfenadyna  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ astemizol/terfenadyna				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Feksofenadyna  Mechanizm: hamowanie OATP1B1 przez parytaprewir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ feksofenadyna				Należy zachować ostrożność, kiedy produkt Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru jest podawany w skojarzeniu z feksofenadyną.
<b>LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STEŻENIE LIPIDÓW</b>						
Gemfibrozyl  600 mg dwa razy na dobę	Parytaprewir/ rytonawir + dazabuwir	↑ parytaprewir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	Nie dotyczy	Jednoczesne stosowanie produktu Viekirax z dazabuwirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
		↑ dazabuwir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	Nie dotyczy	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
Mechanizm: zwiększenie narażenia na dazabuwir być może w wyniku hamowania CYP2C8 i zwiększenie narażenia na parytaprewir być może w wyniku hamowania OATP1B1 przez gemfibrozyl.	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Nie należy oczekiwać interakcji, kiedy gemfibrozyl jest stosowany w skojarzeniu z produktem Viekirax bez dazabuwiru.				Nie jest konieczne dostosowanie dawki gemfibrozylu.  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax.
<b>LEKI PRZECIWIW MYKOBAKTERIOM</b>						
Ryfampicyna  Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez ryfampicynę.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↓ ombitaswir ↓ parytaprewir ↓ dazabuwir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI PRZECIWIWPSYCHOTYCZNE</b>						
Lurazydon Pimozyd Kwetiapina  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ pimozyd ↑ kwetiapina ↑ lurazydon				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI PRZECIWPŁYTKOWE</b>						
Tikagrelor  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ tikagrelor				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>DOUSTNE LEKI HIPOGLIKEMIZUJĄCE POCHODNE BIGUANIDU</b>						
Metformina	Viekirax + dazabuwir	↓ metformina	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny	
		↔ ombitaswir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)		
		↓ parytaprewir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)		
		↔ dazabuwir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)		
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie zbliżone do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dasabuwiru.					
<b>ANTAGONISCI KANAŁU WAPNIOWEGO</b>							
Amlodypina  5 mg pojedyncza dawka  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax + dazabuwir	↑ amlodypina	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	Nie dotyczy	Należy zmniejszyć dawkę amlodypiny o 50% i monitorować pacjentów w celu określenia działania klinicznego.	
		↔ ombitaswir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)		
		↓ parytaprewir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)		
		↔ dazabuwir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)		
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie podobne do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwiru.					
Diltiazem Werapamil  Mechanizm: hamowanie CYP3A4/P-gp.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ diltiazem, werapamil ↑ parytaprewir ↑/↔ dazabuwir				Należy zachować ostrożność z powodu przewidywanego zwiększenia narażenia na parytaprewir.  Zaleca się zmniejszenie dawki i monitorowanie kliniczne w przypadku stosowania antagonistów kanału wapniowego w skojarzeniu z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.	
Nifedypina  Mechanizm: hamowanie CYP3A4.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ nifedypina				Zaleca się zmniejszenie dawki i monitorowanie kliniczne w przypadku stosowania antagonistów kanału wapniowego w skojarzeniu z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.	
<b>ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</b>							
Etynylo- estradiol/ norgestymat  0,035 mg /0,25 mg raz na dobę  Mechanizm: być może w wyniku	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	↔ etynylo-estradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Doustne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol są przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
		Metabolity norgestymatu:					
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)		
		↑ norelgestromina	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)		
		↔ ombitaswir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)		
		↓ parytaprewir	0,70	0,66	0,87		

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
hamowania UGT przez parytaprewir, ombitaswir i dazabuwir			(0,40-1,21)	(0,42-1,04)	(0,67-1,14)	
		↓ dazabuwir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
Noretyndron (tabletki zawierająca wyłącznie progestynę)  0,35 mg raz na dobę	Viekirax + dazabuwir	↔	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki noretyndronu lub produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
		↔ ombitaswir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ parytaprewir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
		↔ dazabuwir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie podobne do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
<b>LEKI MOCZOPĘDNE</b>						
Furosemid  20 mg pojedyncza dawka  Mechanizm: być może w wyniku hamowania aktywności UGT1A1 przez parytaprewir, ombitaswir i dazabuwir.	Viekirax + dazabuwir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	Nie dotyczy	Pacjentów należy monitorować w celu określenia działania klinicznego; może być konieczne zmniejszenie dawki furosemidu do 50%.  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
		↔ ombitaswir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
		↔ dazabuwir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie podobne do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
<b>ALKALOIDY SPORYSZU</b>						
Ergotamina Dihydroergotamina Ergonowina Metyloergometryna  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ pochodne sporyszu			Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
<b>GLIKOKORTYKOSTEROIDY (WZIEWNE)</b>						
Flutykazon  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ flutykazon			Jednoczesne stosowanie flutykazonu może zwiększyć ogólnoustrojowe narażenie na flutykazon.  Jednoczesne stosowanie produktu Viekirax i flutykazonu, szczególnie długookresowe, należy rozpocząć jedynie wtedy gdy potencjalne korzyści	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny	
						leczenia przeważają nad ryzykiem ogólnoustrojowego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4).	
<b>LEKI STOSOWANE W ZABURZENIACH ŻOŁĄDKA I JELIT (PROKINETYCZNE)</b>							
Cyzapryd  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ cyzapryd				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁAJĄCE NA HCV</b>							
Sofosbuwir  400 mg raz na dobę  Mechanizm: hamowanie BCRP i P-gp przez parytaprewir, rytonawir i dazabuwir.	Viekirax + dazabuwir	↑ sofosbuwir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki sofosbuwiru kiedy podawany jest z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.	
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	Nie dotyczy		
		↔ ombitaswir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)		
		↔ parytaprewir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)		
		↔ dazabuwir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)		
	Viekirax bez dazabuwiru	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.					
<b>PRODUKTY ZIOŁOWE</b>							
Dziurawiec zwyczajny ( <i>Hypericum perforatum</i> )  Mechanizm: indukcja CYP3A4 przez dziurawiec zwyczajny.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↓ dazabuwir ↓ ombitaswir ↓ parytaprewir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAZEN HIV: INHIBITORY PROTEAZY</b>							
Ogólny komentarz dotyczący leczenia pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV, w tym omówienie różnych schematów leczenia antyretrowirusowego, które mogą być stosowane, patrz punkt 4.4 (Leczenie pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV).							
Atazanawir  300 mg raz na dobę (podawany w tym samym czasie)  Mechanizm: zwiększenie narażenia na parytaprewir może być	Viekirax + dazabuwir	↔ atazanawir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Zalecana dawka atazanawiru, bez rytonawiru, w skojarzeniu z produktem Viekirax z dazabuwirem to 300 mg. Atazanawir musi być podawany w tym samym czasie co produkt Viekirax z dazabuwirem. Dawka rytonawiru zawarta w produkcie Viekirax będzie nasilała	
		↓ ombitaswir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)		
		↑ parytaprewir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)		
		↔ dazabuwir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)		
	Viekirax bez dazabuwiru	↔ atazanawir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
		↑ parytaprewir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)		

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
wynikiem hamowania OATP1B1/B3 i CYP3A przez atazanawir.		↔ ombitas wir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.			właściwości farmakokinetyczne atazanawiru.
Atazanawir/ rytonawir  300 mg/100 mg raz na dobę (podawane w odstępie 12 godzin)	Viekirax + dazabuwir	↔ atazanawir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax z dazabuwirem.  Leczenie atazanawirem + produkt Viekirax bez dazabuwiru nie jest zalecane (↑ parytaprewiru).
		↔ ombitas wir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ parytaprewir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ dazabuwir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
Mechanizm: zwiększenie narażenia na parytaprewir może być wynikiem hamowania OATP1B1/B3 i CYP3A przez atazanawir i CYP3A przez dodatkową dawkę rytonawiru.	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekuje się podobnego działania do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.			Stosowanie w skojarzeniu atazanawiru i produktu Viekirax + dazabuwir zwiększa stężenia bilirubiny, w szczególności, gdy w skład schematu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C wchodzi rybawiryra, patrz punkty 4.4 i 4.8.	
Darunawir  800 mg raz na dobę (podawany w tym samym czasie)	Viekirax + dazabuwir	↓ darunawir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Zalecana dawka darunawiru, bez rytonawiru, w przypadku kiedy podawany jest w tym samym czasie co produkt Viekirax + dazabuwir to 800 mg raz na dobę (dawka rytonawiru zawarta w produkcie Viekirax będzie nasilała właściwości farmakokinetyczne darunawiru). Ten schemat może być zastosowany w przypadku nie występowania wzmożonej oporności na inhibitory proteazy [tzn. brak mutacji związanych z opornością (ang. <i>resistance-associated mutations, RAMs</i> ) na darunawir], patrz
		↔ ombitas wir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ parytaprewir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dazabuwir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax bez dazabuwiru	↔ darunawir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ ombitas wir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.			
Darunawir/ rytonawir  600 mg/100 mg dwa razy na dobę	Viekirax + dazabuwir	↔ darunawir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ ombitas wir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ parytaprewir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ dazabuwir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie podobne do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny	
Darunawir/ rytonawir  800 mg/100 m g raz na dobę (podawane w odstępie 12 godzin)  Mechanizm: nieznany.	Viekirax + dazabuwir	↑ darunawir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	również punkt 4.4.  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax z dazabuwirem.  Darunawir w skojarzeniu z produktem Viekirax + dazabuwir nie jest zalecany u pacjentów ze wzmożoną opornością na inhibitory proteazy.  Leczenie darunawirem+ produkt Viekirax bez dazabuwiru nie jest zalecane (↑ parytaprewir).	
		↔ ombitas wir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)		
		↓ parytaprewir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)		
		↓ dazabuwir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)		
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie podobne do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.					
Lopinawir/ rytonawir  400 mg/100 m g dwa razy na dobę <sup>1</sup>  Mechanizm: zwiększenie narażenia na parytaprewir może być wynikiem hamowania CYP3A i (lub) transporterów pompy lekowej przez lopinawir i zwiększoną dawkę rytonawiru.	Viekirax + dazabuwir	↔ lopinawir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
		↔ ombitas wir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)		
		↑ parytaprewir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)		
		↔ dazabuwir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)		
	Viekirax bez dazabuwiru	↔ lopinawir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
		↑ ombitaswir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
		↑ parytaprewir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)		
Indynawir Sakwinawir Typranawir  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez inhibitory proteazy.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ parytaprewir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	



Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEN HIV: NIENUKLEOZYDOWE INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY</b>						
Rylpiwiryna <sup>2</sup>  25 mg raz na dobę podawana rano z jedzeniem  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax + dazabuwir	↑ rylpiwiryna	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Podawanie produktu Viekirax z rylpiwiryną raz na dobę należy rozważyć wyłącznie w przypadku pacjentów bez zdiagnozowanego wydłużonego odstępu QT oraz wtedy, gdy nie są stosowane w skojarzeniu inne produkty lecznicze wydłużające odstęp QT. Jeśli takie połączenie jest stosowane, należy regularnie monitorować zapis EKG, patrz punkt 4.4. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
		↔ ombitaswir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ parytaprewir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dazabuwir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie podobne do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
Efawirenz/ emtrycytabina/f umaran dizoproksylu tenofowiru  600 mg/300 mg/200 mg raz na dobę  Mechanizm: możliwa indukcja CYP3A4 przez efawirenz.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Zastosowanie schematów leczenia opartych na podawaniu efawirenzu (induktor enzymu) w skojarzeniu z parytaprewirem/rytonawirem + dazabuwir spowodowało zwiększenie aktywności AlAT i wobec tego wczesne przerwanie badania.			Podawanie w skojarzeniu z efawirenzem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
Newirapina Etrawiryna	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↓ ombitaswir ↓ parytaprewir ↓ dazabuwir			Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEN HIV: INHIBITORY TRANSFERU ŁAŃCUCHA INTEGRAZY</b>						
Dolutegrawir  50 mg raz na dobę  Mechanizm: być może w wyniku hamowania aktywności UGT1A1 przez parytaprewir,	Viekirax + dazabuwir	↑ dolutegrawir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki dolutegrawiru kiedy podawany jest z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
		↔ ombitaswir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ parytaprewir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		↔ dazabuwir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie zbliżone do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny		
dazabuwir i ombitaswir oraz hamowania CYP3A4 przez rytonawir.								
Raltegrawir  400 mg dwa razy na dobę  Mechanizm: zwiększenie narażenia na raltegrawir może być wynikiem hamowania UGT1A1 przez parytaprewir, ombitaswir i dazabuwir.	Viekirax + dazabuwir	↑ raltegrawir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki raltegrawiru lub produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.		
		Nie zaobserwowano mających znaczenie kliniczne zmian w narażeniu na dazabuwir, parytaprewir i ombitaswir (na podstawie porównania z danymi historycznymi) podczas równoczesnego podawania.						
	Viekirax bez dazabuwiru	↑ raltegrawir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)			
		Nie zaobserwowano mających znaczenie kliniczne zmian w narażeniu na dazabuwir, parytaprewir i ombitaswir (na podstawie porównania z danymi historycznymi) podczas równoczesnego podawania.						
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEN HIV: INHIBITORY NUKLEOZYDOWE</b>								
Abakawir/lamiwudyna  600/300 mg raz na dobę	Viekirax + dazabuwir	↔ abakawir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki abakawiru lub lamiwudyny kiedy podawane są z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.		
		↓ lamiwudyna	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)			
		↔ ombitaswir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)			
		↔ parytaprewir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)			
		↔ dazabuwir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)			
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie zbliżone do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.						
Emtrycytabina/tenofovir  200 mg raz na dobę/300 mg raz na dobę	Viekirax + dazabuwir	↔ emtrycytabina	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki emtrycytabiny/tenofoviru oraz produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.		
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)			
		↔ ombitaswir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)			
		↓ parytaprewir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)			
		↔ dazabuwir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)			
	Viekirax bez dazabuwiru	↔ emtrycytabina	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.					
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)			
		↔ ombitaswir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.					
		↔	1,02	1,04	1,09			

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny	
		parytaprewir	(0,63-1,64)	(0,74-1,47)	(0,88-1,35)		
<b>LEKI PRZECIWWIRUSOWE STOSOWANE W LECZENIU ZAKAŻEN HIV: ŚRODEK WZMACNIAJĄCY WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE</b>							
Schematy leczenia zawierające kobicystat  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez kobicystat	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ ombitaswir ↑ parytaprewir ↑ dazabuwir				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
<b>INHIBITORY REDUKTAZY HMG CoA</b>							
Rozuwastatyna  5 mg raz na dobę  Mechanizm: hamowanie OATP1B przez parytaprewir i hamowanie BCRP przez parytaprewir, rytonawir lub dazabuwir.	Viekirax + dazabuwir	↑ rozuwastatyna	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maksymalna dawka dobową rozuwastatyny powinna wynosić 5 mg (patrz punkt 4.4).  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax z dazabuwirem.	
		↔ ombitaswir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)		
		↑ parytaprewir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)		
		↔ dazabuwir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)		
	Viekirax bez dazabuwiru	↑ rozuwastatyna	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)		Maksymalna dawka dobową rozuwastatyny powinna wynosić 10 mg (patrz punkt 4.4).  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax.
		↔ ombitaswir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
↑ parytaprewir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)				
Prawastatyna  10 mg raz na dobę  Mechanizm: hamowanie OATP1B przez parytaprewir.	Viekirax + dazabuwir	↑ prawastatyna	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	Nie dotyczy	Dawkę prawastatyny należy zmniejszyć o 50%.  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.	
		↔ ombitaswir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)		
		↔ dazabuwir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)		
		↔ parytaprewir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)		
	Viekirax bez dazabuwiru	↑ prawastatyna	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
↔ ombitaswir		Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.					
↑ parytaprewir		1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)			
Fluwastatyna  Mechanizm: hamowanie OATP1B/BCRP przez parytaprewir.  Pitawastatyna	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ fluwastatyna ↑ pitawastatyna				Jednoczesne stosowanie w skojarzeniu z fluwastatyną i pitawastatyną nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).  Na czas leczenia produktem Viekirax zaleca się czasowe wstrzymanie stosowania fluwastatyny i	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny	
Mechanizm: hamowanie OATP1B przez parytaprewir.						pitawastatyny. Jeśli konieczne jest stosowanie statyn w czasie leczenia, możliwa jest zamiana na prawastatynę lub rozuwasatynę w zmniejszonej dawce.	
Lowastatyna Symwastatyna Atorwastatyna Mechanizm: hamowanie CYP3A4/ OATP1B.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).	
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>							
Cyklosporyna  30 mg raz na dobę pojedyncza dawka <sup>3</sup>  Mechanizm: działanie na cyklosporynę jest wynikiem hamowania CYP3A4 przez rytonawir, a zwiększenie narażenia na parytaprewir może być spowodowane hamowaniem OATP/BCRP/ P-gp przez cyklosporynę.	Viekirax + dazabuwir	↑ cyklosporyna	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Rozpoczynając jednoczesne stosowanie z produktem Viekirax podawać raz na dobę 1/5 całkowitej dawki dobowej cyklosporyny. Monitorować stężenia cyklosporyny i w razie potrzeby dostosować dawkę i (lub) częstość podawania.	
		↔ ombitaswir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)		
		↑ parytaprewir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)		
		↓ dazabuwir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)		
	Viekirax bez dazabuwiru	↑ cyklosporyna	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)		Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
		↔ ombitaswir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
↑ parytaprewir		1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)			
Ewerolimus  0,75 mg pojedyncza dawka  Mechanizm: działanie na ewerolimus jest wynikiem hamowania CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax + dazabuwir	↑ ewerolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) <sup>4</sup>	Podawanie produktu Viekirax w skojarzeniu z ewerolimusem nie jest zalecane z powodu istotnego zwiększenia narażenia na ewerolimus, którego dawki nie mogą być odpowiednio dostosowane dostępnymi mocami (patrz punkt 4.4).	
		↔ ombitaswir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)		
		↔ parytaprewir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)		
		↔ dazabuwir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)		
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie zbliżone do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.					

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
Syrolimus  0,5 mg pojedyncza dawka <sup>5</sup>  Mechanizm: działanie na syrolimus jest wynikiem hamowania CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax + dazabuwir	↑ syrolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) <sup>6</sup>	Jednoczesne stosowanie syrolimusu z produktem Viekirax i dazabuwirem nie jest zalecane, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.4). W przypadku jednoczesnego stosowania syrolimusu z produktem Viekirax + dazabuwir należy podawać 0,2 mg syrolimusu dwa razy w tygodniu (co 3 lub 4 dni, w te same dwa dni każdego tygodnia). Stężenia syrolimusu we krwi należy oznaczać co 4 do 7 dni aż do czasu, gdy 3 kolejne oznaczenia stężeń minimalnych ( <i>ang.</i> trough levels) wykażą stabilne stężenia syrolimusu. W razie potrzeby należy dostosować dawkę syrolimusu i (lub) częstotliwość podawania.  5 dni po zakończeniu leczenia produktem Viekirax + dazabuwir należy wznowić stosowanie syrolimusu w takiej dawce i z częstotnością podawania jak przed stosowaniem produktu Viekirax oraz rutynowo monitorować stężenia syrolimusu we krwi.
		↔ ombitaswir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ parytaprewir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	
		↔ dazabuwir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie zbliżone do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
Takrolimus  2 mg pojedyncza dawka <sup>7</sup>  Mechanizm: działanie na takrolimus jest wynikiem hamowania CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax + dazabuwir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Jednoczesne stosowanie takrolimusu z produktem Viekirax i dazabuwirem nie jest zalecane, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz punkt 4.4). W przypadku jednoczesnego stosowania takrolimusu z produktem Viekirax i dazabuwirem, nie należy podawać takrolimusu w dniu rozpoczęcia stosowania produktu Viekirax i dazabuwiru. Począwszy od następnego dnia po rozpoczęciu stosowania produktu
		↔ ombitaswir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ parytaprewir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dazabuwir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
	Viekirax bez dazabuwiru	↑ takrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	
		↔ ombitaswir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.			
		↓ parytaprewir				

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
						<p>Viekirax i dazabuwiru, należy wznowić podawanie takrolimusu w zmniejszonej dawce ustalonej na podstawie stężeń takrolimusu we krwi. Zalecana dawka takrolimusu wynosi 0,5 mg co 7 dni.</p> <p>Stężenia takrolimusu w krwi pełnej należy monitorować po rozpoczęciu i przez cały okres stosowania w skojarzeniu z produktem Viekirax i dazabuwirem oraz w razie potrzeby dostosowywać dawkę i (lub) częstość podawania. Po zakończeniu leczenia produktem Viekirax i dazabuwirem, należy ustalić odpowiednią dawkę i częstość podawania takrolimusu na podstawie oznaczeń stężeń takrolimusu we krwi.</p>
<b>AGONIŚCI RECEPTORÓW β-ADRENERGICZNYCH DO PODAWANIA WZIEWNEGO</b>						
Salmeterol  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ salmeterol				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>LEKI INDUKUJĄCE WYDZIELANIE INSULINY</b>						
Repaglinid  Mechanizm: hamowanie OATP1B1 przez parytaprewir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ repaglinid				Należy zachować ostrożność i może być konieczne zmniejszenie dawki repaglinidu, kiedy podawany jest z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
<b>LEKI ZWIOTCZAJĄCE MIĘŚNIE</b>						
Karyzoprodol  250 mg pojedyncza dawka  Mechanizm: indukcja CYP2C19 przez rytonawir	Viekirax z dazabuwirem	↓ karyzoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki karyzoprodolu; zwiększyć dawkę jeśli jest to wskazane ze względów klinicznych.
		↔ ombitaswir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ parytaprewir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
		↔ dazabuwir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax bez	Nie badano.				

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny	
	dazabuwiru	Oczekiwane działanie zbliżone do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.					
Cyklobenzapryna  5 mg pojedyncza dawka  Mechanizm: zmniejszenie być może w wyniku indukcji CYP1A2 przez rytonawir	Viekirax z dazabuwirem	↓ cyklobenzapryna	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki cyklobenzapryny; zwiększyć dawkę jeśli jest to wskazane ze względów klinicznych.	
		↔ ombitaswir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)		
		↔ parytaprewir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)		
		↔ dazabuwir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)		
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie zbliżone do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.					
<b>NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓŁOWE</b>							
Paracetamol (podawany w produkcie złożonym hydrokodon/ paracetamol)  300 mg pojedyncza dawka	Viekirax + dazabuwir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki paracetamolu kiedy podawany jest z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.	
		↔ ombitaswir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)			0,93 (0,90-0,97)
		↔ parytaprewir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)			1,10 (0,97-1,26)
		↔ dazabuwir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)			1,16 (1,08-1,25)
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie zbliżone do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.					
Hydrokodon (podawany w produkcie złożonym hydrokodon/ paracetamol)  5 mg pojedyncza dawka  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir	Viekirax + dazabuwir	↑ hydrokodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	Nie dotyczy	Należy zmniejszyć dawkę hydrokodonu o 50% i (lub) rozważyć konieczność monitorowania klinicznego kiedy podawany jest z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.	
		Zmiany dla dazabuwiru, ombitaswiru i parytaprewiru są takie same jak przedstawione dla paracetamolu, powyżej.					
Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie zbliżone do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.						
<b>LEKI OPIOIDOWE</b>							
Metadon  20-120 mg raz na dobę <sup>8</sup>	Viekirax + dazabuwir	↔ R-metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)		Nie jest konieczne dostosowanie dawki metadonu i produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
		↔ S-metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)		
		↔ parytaprewir/ombitaswir/dazabuwir (na podstawie porównania krzyżowego)					
Viekirax bez dazabuwiru	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.						
Buprenorfina/ nalokson	Viekirax+ dazabuwir	↑ buprenorfina	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Nie jest konieczne dostosowanie dawki	

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
4-24 mg/ 1-6 mg raz na dobę <sup>8</sup>  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir i hamowanie UGT przez parytaprewir, ombitaswir i dazabuwir.		↑ norbuprenorfina	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49- 2,97)	buprenorfiny/naloksonu i produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
		↑ nalokson	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	Nie dotyczy	
		↔ ombitaswir/parytaprewir/dazabuwir (na podstawie porównania krzyżowego)				
	Viekirax bez dazabuwiru	↑ buprenorfina	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	
		↑ norbuprenorfina	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.			
		↔ nalokson				
↔ ombitaswir/parytaprewir (na podstawie porównania krzyżowego)						
<b>INHIBITORY FOSFODIESTERAZY (PDE-5)</b>						
Sildenafil (kiedy jest stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego)  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ sildenafil				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<b>INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ</b>						
Omeprazol  40 mg raz na dobę  Mechanizm: indukcja CYP2C19 przez rytonawir.	Viekirax + dazabuwir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	Nie dotyczy	Należy stosować większe dawki omeprazolu, jeśli jest to wskazane ze względów klinicznych.  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
		↔ ombitaswir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ parytaprewir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
		↔ dazabuwir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax bez dazabuwiru	↓ omeprazol	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	Nie dotyczy	
		↔ ombitaswir	Wielkość interakcji była zbliżona do obserwowanej podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.			
↔ parytaprewir						
Ezomeprazol Lanzoprazol  Mechanizm: indukcja CYP2C19 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↓ ezomeprazol, lanzoprazol				Może być konieczne zwiększenie dawek ezomeprazolu/ lanzoprazolu, jeśli jest to wskazane ze względów klinicznych.
<b>LEKI USPOKAJAJĄCE / NASENNE</b>						
Zolpidem  5 mg pojedyncza dawka	Viekirax + dazabuwir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki zolpidemu.
		↔ ombitaswir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ parytaprewir	0,63	0,68	1,23	Nie jest konieczne



Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
			(0,46-0,86)	(0,55-0,85)	(1,10-1,38)	dostosowanie dawki produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.
		↔ dazabuwir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie podobne do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
Alprazolam  0,5 mg pojedyncza dawka  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax + dazabuwir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	Nie dotyczy	Zaleca się kliniczne monitorowanie pacjentów. Można rozważyć zmniejszenie dawki alprazolamu w zależności od odpowiedzi klinicznej.  Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez.
		↔ ombitaswir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ parytaprewir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		↔ dazabuwir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie podobne do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
Midazolam podawany doustnie Triazolam  Mechanizm: hamowanie CYP3A4 przez rytonawir.	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ midazolam lub triazolam				Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).  Jeśli midazolam podawany jest pozajelitowo w skojarzeniu z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, należy ściśle monitorować pacjenta w celu wykrycia depresji oddechowej i (lub) przedłużonej sedacji oraz rozważyć dostosowanie dawki.
Diazepam  2 mg pojedyncza dawka  Mechanizm: indukcja CYP2C19 przez rytonawir.	Viekirax + dasabuwir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	Nie dotyczy	Nie jest konieczne dostosowanie dawki diazepam; zwiększyć dawkę jeśli jest to wskazane ze względów klinicznych.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	Nie dotyczy	
		↔ ombitaswir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ parytaprewir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dazabuwir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwane działanie zbliżone do obserwowanego podczas stosowania produktu Viekirax + dazabuwir.				
<b>HORMONY TARCZYCY</b>						
Lewotyroksyna  Mechanizm: hamowanie	Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Nie badano. Oczekiwany wynik:  ↑ lewotyroksyna				Może być konieczne monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki lewotyroksyny.

Produkt leczniczy/ Możliwy mechanizm interakcji	PODAWA- NY Z	DZIAŁANIE	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Komentarz kliniczny
UGT1A1 przez parytaprewir, ombitaswir i dazabuwir.						
<ol style="list-style-type: none"> <li>Lopinawir/rytonawir 800 mg/200 mg raz na dobę (podawany wieczorem) stosowano również z produktem Viekirax i dazabuwirem lub bez dazabuwiru. Wpływ na C<sub>max</sub> i AUC produktów leczniczych działających bezpośrednio na wirusy (ang. <i>Direct Acting Antivirals, DAA</i>) i lopinawiru był podobny do wpływu obserwowanego, gdy lopinawir/rytonawir 400 mg/100 mg dwa razy na dobę podawano z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.</li> <li>Rylpiwiryne podawano również wieczorem z jedzeniem oraz późnym wieczorem 4 godziny po posiłku z produktem Viekirax + dazabuwir w dwóch innych ramionach badania. Narażenie na rylpiwiryne było podobne do narażenia obserwowanego, gdy rylpiwiryne podawano rano z jedzeniem z produktem Viekirax + dazabuwir (patrz tabela powyżej).</li> <li>Cyklosporynę w dawce 100 mg podawano jako jedyny lek, w dawce 10 mg z produktem Viekirax i w dawce 30 mg z produktem Viekirax + dazabuwir. Znormalizowane względem dawki parametry cyklosporyny wykazano w interakcji z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.</li> <li>C<sub>12</sub> = stężenie 12 godzin po podaniu pojedynczej dawki ewerolimusu.</li> <li>Syrolimus w dawce 2 mg podawano jako jedyny lek, syrolimus w dawce 0,5 mg podawano z produktem Viekirax i dazabuwirem. Znormalizowane względem dawki parametry syrolimusu wykazano w interakcji z produktem Viekirax i dazabuwirem.</li> <li>C<sub>24</sub> = stężenie 24 godziny po podaniu pojedynczej dawki cyklosporyny, takrolimusu lub syrolimusu.</li> <li>Takrolimus w dawce 2 mg podawano jako jedyny lek, w dawce 0,5 mg z produktem Viekirax i w dawce 2 mg z produktem Viekirax + dazabuwir. Znormalizowane względem dawki parametry takrolimusu wykazano w interakcji z produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru.</li> <li>Informowano o znormalizowanych względem dawki parametrach metadonu, buprenorfiny i naloksonu.</li> </ol> <p>Uwaga. Zastosowane dawki produktu Viekirax i dazabuwiru: ombitaswir 25 mg, parytaprewir 150 mg, rytonawir 100 mg, raz na dobę i dazabuwir 400 mg dwa razy na dobę lub 250 mg dwa razy na dobę. Ekspozycja na dazabuwir uzyskana po podaniu dazabuwiru w postaci zawierającej 400 mg lub tabletki 250 mg była podobna. We wszystkich badaniach interakcji leków produkt Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru podawano w wielokrotnych dawkach, z wyjątkiem badań interakcji z karbamazepiną, gemfibrozylem, ketokonazolem i sulfametoksazolem/trimetoprimem.</p>						

### Dzieci i młodzież

Badania interakcji wykonano wyłącznie u dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Należy zachować szczególną ostrożność, aby leczone pacjentki i partnerki leczonych pacjentów uniknęły zajścia w ciążę, kiedy produkt Viekirax jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną. U wszystkich gatunków zwierząt narażonych na rybawiryne wykazano znaczne działania teratogenne i (lub) powodujące śmierć zarodka. Z tego względu, stosowanie rybawiryne jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży oraz partnerów kobiet, które są w ciąży. Dodatkowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryne.

*Leczone pacjentki.* Kobiety w wieku rozrodczym nie mogą przyjmować rybawiryny, jeśli nie stosują skutecznej metody zapobiegania ciąży w trakcie leczenia rybawiryną i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Etynyloestradiol w skojarzeniu z produktem Viekirax jest przeciw wskazany (patrz punkty 4.3 i 4.4).

*Leczeni pacjenci i ich partnerki.* Leczeni pacjenci lub ich partnerki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia rybawiryną oraz przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

### Ciąża

Dostępne są bardzo ograniczone dane odnośnie stosowania produktu Viekirax u kobiet w ciąży. Badania ombitaswiru i parytaprewiru/rytonawiru na zwierzętach wykazały wady rozwojowe (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Produktu Viekirax nie należy stosować w okresie ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody zapobiegania ciąży.

Jeśli produkt Viekirax podawany jest z rybawiryną, obowiązują przeciw wskazania do stosowania rybawiryny w okresie ciąży (patrz również Charakterystyka Produktu Leczniczego rybawiryny).

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy parytaprewir/rytonawir lub ombitaswir i ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane farmakokinetyczne z badań na zwierzętach wykazały, że substancja czynna i jej metabolit wydalane są do mleka matek (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych produktu leczniczego u karmionych piersią niemowląt należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu leczenia produktem Viekirax, uwzględniając znaczenie leczenia dla matki. Pacjenci i pacjentki otrzymujący rybawirynę powinni również zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny.

### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu produktu Viekirax na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wskazują na szkodliwe działanie na płodność (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjentów należy poinformować, że w trakcie leczenia produktem Viekirax w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną zgłaszano uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8).

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Podsumowanie bezpieczeństwa stosowania oparte jest na połączonych danych z badań klinicznych II i III fazy u ponad 2 600 uczestników, którzy otrzymywali produkt Viekirax i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny.

U uczestników badań, którzy otrzymywali produkt Viekirax i dazabuwir z rybawiryną, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (u ponad 20% osób) było uczucie zmęczenia i nudności. Odsetek pacjentów, którzy w ogóle zaprzestali leczenia z powodu działań niepożądanych wynosił 0,2% (5/2044) i u 4,8% pacjentów (99/2044) zmniejszono dawkę rybawiryny z powodu działań niepożądanych.

U uczestników badań, którzy otrzymywali produkt Viekirax i dazabuwir bez rybawiryny, zdarzenia niepożądane zazwyczaj kojarzone z rybawiryną (np. nudności, bezsenność, niedokrwistość) były rzadsze i żaden z pacjentów (0/588) nie zaprzestał leczenia z powodu działań niepożądanych.

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu Viekirax i dazabuwiru był podobny u pacjentów bez marskości wątroby i z wyrównaną marskością wątroby, z wyjątkiem zwiększenia częstości występowania przemijającej hiperbilirubinemii, gdy rybawiryna była częścią schematu leczenia.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3 wymieniono działania niepożądane, o związku przyczynowym między stosowaniem parytaprewiru/ombitaswiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny, o co najmniej uzasadnionej możliwości wystąpienia. Większość działań niepożądanych wymienionych w Tabeli 3 miała nasilenie 1 stopnia, w schematach leczenia produktem Viekirax i dazabuwirem.

Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest określona jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) lub bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 3. Działania niepożądane stwierdzone podczas leczenia produktem Viekirax w skojarzeniu z dazabuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny**

Częstość występowania	Viekirax + dazabuwir + rybawiryna* N = 2 044	Viekirax + dazabuwir N = 588
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>		
Często	Niedokrwistość	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>		
Bardzo często	Bezsenna	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>		
Bardzo często	Nudności	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>		
Bardzo często	Świąd	
Często		Świąd
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy	Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>		
Bardzo często	Astenia	
	Uczucie zmęczenia	

\*Dane dotyczą wszystkich uczestników badań fazy II i III zakażonych wirusem o genotypie 1, w tym pacjentów z marskością wątroby.

Uwaga: nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, patrz Tabela 4.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych*

Zmiany w wybranych parametrach badań laboratoryjnych opisano w Tabeli 4. Zestawienie tabelaryczne danych z poszczególnych badań ma na celu uproszczenie prezentacji. Nie było możliwe bezpośrednie porównanie badań klinicznych ze względu na różnice w ich schematach.

**Tabela 4. Związane z leczeniem wybrane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych**

Parametry laboratoryjne	SAPPHIRE I i II	PEARL II, III i IV	TURQUOISE II (pacjenci z marskością wątroby)
	Viekirax i dazabuwir + rybawiryna  12 tygodni N = 770 n (%)	Viekirax i dazabuwir  12 tygodni N = 509 n (%)	Viekirax i dazabuwir + rybawiryna  12 lub 24 tygodnie N = 380 n (%)
<b>ALAT</b>			
> 5 – 20 × GGN* (stopień 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
> 20 × GGN (stopień 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
<b>Hemoglobina</b>			
< 100 – 80 g/l (stopień 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
< 80 – 65 g/l (stopień 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
< 65 g/l (stopień 4)	0	0	1/380 (0,3%)
<b>Całkowita bilirubina</b>			
> 3 – 10 × GGN (stopień 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
> 10 × GGN (stopień 4)	1/765 (0,1%)	0	0

\*GGN: górna granica normy wg laboratorium wykonującego badanie.

#### Zwiększenie aktywności ALAT w surowicy

W zbiorczej analizie badań klinicznych produktu Viekirax i dazabuwiru z rybawiryną lub bez rybawiryny, po rozpoczęciu leczenia u mniej niż 1% pacjentów wystąpiło zwiększenie aktywności ALAT w surowicy większe ponad pięciokrotnie niż górna granica normy. Zwiększenie aktywności ALAT występowało u 26% kobiet przyjmujących jednocześnie produkt leczniczy zawierający etynyloestradiol, dlatego takie produkty lecznicze są przeciw wskazane podczas terapii produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru. Nie zaobserwowano większej częstości występowania zwiększonej aktywności ALAT w związku z przyjmowaniem innych rodzajów estrogenów o działaniu ogólnoustrojowym zwykle stosowanych w hormonalnej terapii zastępczej (np. estradiol i skoniugowane estrogeny). Zwiększenie aktywności ALAT było bezobjawowe, zazwyczaj występowało w pierwszych 4 tygodniach leczenia (średni czas 20 dni, zakres 8-57 dni) i w większości przypadków ustępowało wraz z kontynuacją leczenia. Z powodu zwiększenia aktywności ALAT, produkt Viekirax i dazabuwir odstawiono w dwóch przypadkach, w tym u jednej pacjentki przyjmującej etynyloestradiol. W trzech przypadkach przerwano stosowanie produktu Viekirax i dazabuwiru na jeden do siedmiu dni, w tym u jednej pacjentki przyjmującej etynyloestradiol. W większości przypadków zwiększenie aktywności ALAT było przemijające i oceniono je jako związane z lekiem. Zwiększenie aktywności ALAT na ogół nie było związane ze zwiększeniem stężenia bilirubiny. Marskość wątroby nie stanowiła czynnika ryzyka zwiększenia aktywności ALAT (patrz punkt 4.4).

#### Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy

U uczestników badań otrzymujących produkt Viekirax i dazabuwir z rybawiryną obserwowano przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny (głównie pośredniej) w surowicy, co było związane z hamowaniem przez parytaprewir transporterów bilirubiny OATP1B1/1B3 i z hemolizą wywołaną przez rybawirynę. Zwiększenie stężenia bilirubiny występowało po rozpoczęciu leczenia, osiągało wartości maksymalne w ciągu 1. tygodnia badania i na ogół ustępowało wraz z kontynuacją leczenia. Zwiększenie stężenia bilirubiny nie było związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz. U pacjentów, którzy nie przyjmowali rybawiryny częstość występowania zwiększonego stężenia pośredniej bilirubiny była mniejsza.

### Pacjenci po przeszczepieniu wątroby

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania u zakażonych HCV pacjentów z przeszczepioną wątrobą, którym podawano produkt Viekirax i dazabuwir z rybawiryną (oprócz leków immunosupresyjnych) był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów leczonych produktem Viekirax i dazabuwirem z rybawiryną w badaniach klinicznych fazy III, choć niektóre działania niepożądane występowały częściej. Po rozpoczęciu badania u 10 pacjentów (29,4%) w przynajmniej jednym oznaczeniu stężenie hemoglobiny było mniejsze niż 10 g/dl. U 10 z 34 pacjentów (29,4%) zmieniono dawkę rybawiryny z powodu zmniejszenia stężenia hemoglobiny, a u 2,9% (1/34) przerwano podawanie rybawiryny. Modyfikacja dawki rybawiryny nie miała wpływu na odsetki uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR). U 5 pacjentów konieczne było zastosowanie erytropoetyny i u wszystkich z nich dawka początkowa rybawiryny wynosiła 1000 mg do 1200 mg na dobę. Żadnemu z pacjentów nie przetoczono krwi.

### Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HIV i HCV

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV-1 był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów zakażonych wyłącznie HCV. Przemijające zwiększenie stężenia całkowitej bilirubiny (głównie pośredniej) - większe trzykrotnie niż górna granica normy - wystąpiło u 17 (27,0%) pacjentów. Z tych pacjentów 15 otrzymywało atazanawir. U żadnego z pacjentów z hiperbilirubinemią nie wystąpiło jednoczesne zwiększenie aktywności aminotransferaz.

### Pacjenci zakażeni wirusem o genotypie 1 z marskością wątroby lub bez marskości z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową przewlekłą chorobą nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD)

Produkt Viekirax i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny oceniano u 68 pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1 z marskością wątroby lub bez marskości, którzy mieli ciężkie zaburzenia czynności nerek lub ESRD (patrz punkt 5.1). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ogólny profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego u pacjentów bez ciężkich zaburzeń czynności nerek we wcześniejszych badaniach klinicznych fazy III, z wyjątkiem większego odsetka pacjentów wymagających interwencji z powodu zmniejszenia stężenia hemoglobiny w surowicy związanego ze stosowaniem rybawiryny. Średnie wyjściowe stężenie hemoglobiny wynosiło 12,1 g/dl, a średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny na koniec leczenia u pacjentów przyjmujących rybawirynę wynosiło 1,2 g/dl. U 39 z 50 pacjentów, którzy otrzymywali rybawirynę konieczne było przerwanie jej stosowania, a 11 z tych pacjentów podano erytropoetynę. U 4 pacjentów stężenie hemoglobiny wynosiło < 8 g/dl. Dwóm pacjentom przetoczono krew. Zdarzeń niepożądanych w postaci niedokrwistości nie zaobserwowano u 18 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b, którzy nie otrzymywali rybawiryny. Oceniano również stosowanie produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru oraz bez rybawiryny u 18 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1a i genotypie 4 i u tych pacjentów nie stwierdzono zdarzeń niepożądanych w postaci niedokrwistości.

### Działania niepożądane po wprowadzeniu do obrotu

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: obserwowano dekompensację czynności wątroby, niewydolność wątroby podczas leczenia produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru i z rybawiryną lub bez rybawiryny (patrz punkt 4.4). Częstość występowania tych zdarzeń jest nieznana.

### Dzieci i młodzież

Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu Viekirax u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Największa udokumentowana pojedyncza dawka podana zdrowym ochotnikom wynosiła 400 mg parytaprewiru (z rytonawirem w dawce 100 mg), 200 mg rytonawiru (z parytaprewirem w dawce 100 mg) oraz 350 mg ombitaswiru. W przebiegu badań klinicznych nie zaobserwowano działań niepożądanych związanych z podaniem parytaprewiru, rytonawiru lub ombitaswiru. Po podaniu największych dawek parytaprewiru/rytonawiru zaobserwowano przejściowe zwiększenie stężenia pośredniej bilirubiny. W przypadku przedawkowania, zaleca się monitorowanie pacjenta w celu wykrycia ewentualnych objawów przedmiotowych lub podmiotowych reakcji lub działań niepożądanych oraz natychmiastowe rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciw wirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX67

#### Mechanizm działania

Podawanie produktu Viekirax w skojarzeniu z dazabuwirem łączy trzy substancje działające bezpośrednio przeciw wirusowo o odmiennych mechanizmach działania i niepokrywających się profilach oporności, skierowane przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCV) na wielu etapach jego cyklu replikacyjnego. Informacje o właściwościach farmakologicznych dazabuwiru znaleźć można w Charakterystyce Produktu Leczniczego dazabuwiru.

#### *Rytonawir*

Rytonawir nie działa przeciw HCV. Rytonawir jest inhibitorem CYP3A, który zwiększa ogólnoustrojowe narażenie na parytaprewir będący substratem CYP3A.

#### *Ombitaswir*

Ombitaswir jest inhibitorem NS5A HCV, która jest konieczna do replikacji wirusa.

#### *Parytaprewir*

Parytaprewir jest inhibitorem NS3/4A proteazy HCV, która jest konieczna do proteolizy poliproteiny kodowanej przez HCV (do dojrzałych postaci białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) i jest niezbędna dla replikacji wirusa.

#### Aktywność w hodowli komórkowej i (lub) badaniach biochemicznych

#### *Ombitaswir*

Wartości  $EC_{50}$  ombitaswiru przeciw szczepom o genotypach 1a-H77 i 1b-Con1 w testach z zastosowaniem hodowli komórkowej replikonów HCV wynosiły odpowiednio 14,1 i 5 pM. Aktywność ombitaswiru ulegała 11-13-krotnemu osłabieniu w obecności 40% ludzkiego osocza. Średnia wartość  $EC_{50}$  przeciw replikonom zawierającym NS5A z panelu niepoddawanych uprzednio działaniu leku izolatów wirusa o genotypach 1a i 1b w teście z zastosowaniem hodowli komórkowej replikonów HCV wynosiła odpowiednio 0,66 pM (zakres 0,35 do 0,88 pM; n = 11) i 1,0 pM (zakres 0,74 do 1,5 pM; n = 11), Wartości  $EC_{50}$  dla ombitaswiru wynosiły odpowiednio 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2 i 366 pM przeciw liniom komórkowym replikonów konstruowanych z NS5A z pojedynczych izolatów wirusa reprezentujących odpowiednio genotypy 2a, 2b, 3a, 4a, 5a i 6a.

### *Parytaprewir*

Wartości  $EC_{50}$  parytaprewiru przeciw szczepom wirusa o genotypach 1a-H77 i 1b-Con1 w testach z zastosowaniem hodowli komórkowej replikonów HCV wynosiły odpowiednio 1,0 i 0,21 nM. Aktywność parytaprewiru ulegała 24-27-krotnemu osłabieniu w obecności 40% ludzkiego osocza. Średnia wartość  $EC_{50}$  dla parytaprewiru przeciw replikonom zawierającym NS3 z panelu niepoddawanych uprzednio działaniu leku izolatów wirusa o genotypach 1a i 1b w teście z zastosowaniem hodowli komórkowej replikonów HCV wynosiła odpowiednio 0,86 nM (zakres 0,43 do 1,87 nM; n = 11) i 0,06 nM (zakres 0,03 do 0,09 nM; n = 9). Wartości  $EC_{50}$  dla parytaprewiru wynosiły 5,3 nM przeciw linii komórkowej replikonu 2a-JFH-1 oraz 19, 0,09 i odpowiednio 0,68 nM przeciw liniom komórkowym replikonów zawierającym NS3 z pojedynczego izolatu każdego z genotypów 3a, 4a i 6a. Rytonawir nie wykazał bezpośredniego działania przeciw wirusowego na replikację subgenomicznych replikonów HCV, a obecność rytonawiru nie wpływała na działanie przeciw wirusowe parytaprewiru *in vitro*.

### Oporność

*W hodowli komórkowej*

#### Genotyp 1

Oporność na parytaprewir i ombitaswir spowodowana odpowiednio przez warianty w NS3 i NS5A, wyselekcjonowane w hodowli komórkowej lub zidentyfikowane w badaniach klinicznych fazy IIB i III została fenotypowo scharakteryzowana w odpowiednich replikonach genotypu 1a lub 1b.

W genotypie 1a, podstawienia F43L, R155K, A156T oraz D168AF//H/V/Y w NS3 HCV zredukowały wrażliwość na parytaprewir. W replikonie genotypu 1a, aktywność parytaprewiru uległa 20-, 37- i 17-krotnej redukcji przez podstawienia odpowiednio F43L, R155K i A156T. Aktywność parytaprewiru została zredukowana 96-krotnie przez podstawienie D168V oraz 50-219-krotnie przez każde z pozostałych podstawień D168. W genotypie 1a, na aktywność parytaprewiru nie wpłynęły istotnie (mniej niż trzykrotnie lub trzykrotnie) pojedyncze podstawienia V36A/M, V55I, Y56H, Q80K lub E357K. Podwójne warianty, w tym połączenia V36LM, F43L, Y56H, Q80K lub E357K z R155K lub z podstawieniem D168 zredukowały aktywność parytaprewiru dodatkowo 2-3-krotnie w porównaniu do pojedynczego podstawienia R155K lub D168. W replikonie genotypu 1b, aktywność parytaprewiru została zredukowana 76-krotnie i 159-krotnie oraz 337-krotnie przez podstawienia odpowiednio D168A, D168H, D168V i D168Y. Nie można było ocenić samego podstawienia Y56H ze względu na niewystarczającą zdolność do replikacji, jednakże połączenie Y56H i D168A/V/Y zredukowało aktywność parytaprewiru 700-4118-krotnie.

W genotypie 1a, podstawienia M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N i M28V + Q30R w NS5A HCV zredukowały wrażliwość na ombitaswir. W replikonie wirusa o genotypie 1a, aktywność ombitaswiru uległa 896-, 58- i 243-krotnej redukcji przeciw podstawieniom odpowiednio M28T/V i H58D oraz 1326-, 800-, 155- i 1675-66740-krotnej redukcji przez podstawienia odpowiednio Q30E/R, L31V i Y93C/H/N. Y93H, Y93N lub M28V w skojarzeniu z Q30R zmniejszyły aktywność



ombitaswiru więcej niż 42 802-krotnie. W genotypie 1b, podstawienia L28T, L31F/V oraz Y93H samo lub w skojarzeniu z L28M, R30Q, L31F/M/V lub P58S w NS5A HCV zredukowały wrażliwość na ombitaswir. W replikonie genotypu 1b, aktywność ombitaswiru została zmniejszona mniej niż 10-krotnie przez warianty w pozycjach aminokwasów 30 i 31. Aktywność ombitaswiru została zredukowana 661-, 77-, 284- i 142-krotnie przeciw podstawieniom w genotypie 1b, odpowiednio L28T, Y93H, R30Q w skojarzeniu z Y93H oraz L31M w skojarzeniu z Y93H. Wszystkie inne podwójne podstawienia Y93H w połączeniu z podstawieniami w pozycjach 28, 31 lub 58 zredukowały aktywność ombitaswiru ponad 400-krotnie.

#### Genotyp 4

W genotypie 4a scharakteryzowano fenotyp związanych z opornością na parytaprewir lub ombitaswir wariantów w odpowiednio NS3 lub NS5A, wyselekcjonowanych w hodowli komórkowej. Podstawienia R155C, A156T/V i D168H/V w NS3 HCV zredukowały 40- do 323-krotnie wrażliwość na parytaprewir. Podstawienia L28V w NS5A HCV zredukowały 21-krotnie wrażliwość na ombitaswir.

#### *Wpływ początkowych podstawień/polimorfizmów HCV na wynik leczenia*

Przeprowadzono łączną analizę pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1, którzy byli leczeni ombitaswirem, parytaprewirem i dazabuwirem (nienukleotydowym inhibitorem NS5B) z rybawiryną lub bez rybawiryny w badaniach klinicznych fazy IIb i III w celu zbadania związku między początkowymi podstawieniami/polimorfizmami NS3/4A, NS5A lub NS5B, a wynikami terapii w zalecanych schematach leczenia.

W tej analizie, w więcej niż 500 początkowych próbkach genotypu 1a, najczęściej obserwowanymi związanymi z opornością wariantami były M28V (7,4%) w NS5A i S556G (2,9%) w NS5B. Polimorfizm Q80K, choć obserwowany z dużą częstością w NS3 (41,2% próbek), powoduje minimalną oporność na parytaprewir. W punkcie początkowym, związane z opornością warianty w pozycjach aminokwasów R155 i D168 w NS3 obserwowano rzadko (mniej niż 1%). W tej analizie, w ponad 200 początkowych próbkach genotypu 1b, najczęściej obserwowanymi wariantami związanymi z opornością były Y93H (7,5%) w NS5A oraz C316N (17,0%) i S556G (15%) w NS5B. Zważywszy na małe odsetki niepowodzenia wirusologicznego obserwowane przy stosowaniu schematów leczenia zalecanych dla pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu C o genotypie 1a i 1b, wydaje się, że obecność wariantów początkowych ma niewielkie znaczenie dla prawdopodobieństwa osiągnięcia trwałej odpowiedzi wirusologicznej (ang. *sustained virological response, SVR*).

#### *W badaniach klinicznych*

Spośród 2510 pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1, którzy byli leczeni schematami zawierającymi ombitaswir, parytaprewir i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny (przez 8, 12 lub 24 tygodnie) w badaniach klinicznych fazy IIb i III, łącznie u 74 pacjentów (3%) wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne (głównie nawrót po leczeniu). Warianty pojawiające się w związku z leczeniem i częstość ich występowania w tych populacjach z niepowodzeniem wirusologicznym przedstawiono w Tabeli 5. Spośród 67 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1a, warianty NS3 zaobserwowano u 50, warianty NS5A u 46, warianty NS5B u 37, a warianty pojawiające się w związku z leczeniem stwierdzono w miejscach docelowych (ang. *drug targets*) dla działania wszystkich 3 leków u 30 pacjentów. Spośród 7 pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b, warianty pojawiające się w związku z leczeniem zaobserwowano w NS3 u 4 pacjentów, w NS5A u 2 pacjentów i zarówno w NS3, jak i NS5A u 1 pacjenta. U żadnego pacjenta zakażonego wirusem o genotypie 1b nie stwierdzono pojawiających się w związku z leczeniem wariantów w miejscach docelowych dla działania wszystkich 3 leków.

#### **Tabela 5. Pojawiające się w związku z leczeniem podstawienia aminokwasów w łącznej analizie**

**schematów leczenia produktem Viekirax i dazabuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny w badaniach klinicznych fazy IIb i III (N = 2 510)**

Miejsce docelowe	Podstawienia aminokwasów pojawiające się w związku z leczeniem <sup>a</sup>	Genotyp 1a N = 67 <sup>b</sup> % (n)	Genotyp 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%	--

- Zaobserwowano u co najmniej 2 pacjentów o tym samym podtypie.
- N = 66 dla miejsca docelowego NS5B.
- Podstawienia obserwowane w związku z leczeniem w skojarzeniu z innymi podstawieniami w NS3 w pozycjach R155 lub D168.
- Zaobserwowano w skojarzeniu u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1b.
- Zaobserwowano w skojarzeniu u 6% (4/67) uczestników badania.

Uwaga: Następujące warianty wyselekcjonowano w hodowli komórkowej, ale nie wystąpiły one w związku z leczeniem: warianty NS3 A156T w genotypie 1a oraz R155Q i D168H w genotypie 1b; warianty NS5A Y93C/H w genotypie 1a oraz L31F/V lub Y93H w skojarzeniu z L28M, L31F/V lub P58S w genotypie 1b; i warianty NS5B Y448H w genotypie 1a oraz M414T i Y448H w genotypie 1b.

Utrzymywanie się podstawień związanych z opornością

Utrzymywanie się związanych z opornością na parytaprewir, ombitaswir i dazabuwir podstawień aminokwasów w odpowiednio NS3, NS5A i NS5B oceniano u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1a w badaniach klinicznych fazy IIb. Warianty V36A/M, R155K lub D168V pojawiające się w wyniku leczenia parytaprewirem zaobserwowano w NS3 u 47 pacjentów. Pojawiające się w związku z leczeniem ombitaswirem warianty M28T, M28V lub Q30R w NS5A zaobserwowano u 32 pacjentów. Pojawiające się w związku z leczeniem dazabuwirem warianty M414T, G554S, S556G, G558R lub D559G/N w NS5B obserwowano u 34 pacjentów.

Warianty V36A/M i R155K w NS3 oraz warianty M414T i S556G w NS5B były nadal wykrywalne w 48. tygodniu po leczeniu, zaś wariantu D168V w NS3 i wszystkich innych wariantów w NS5B nie obserwowano w 48. tygodniu po leczeniu. Wszystkie pojawiające się w wyniku leczenia warianty w NS5A były nadal wykrywalne w 48. tygodniu po leczeniu. Ze względu na wysokie odsetki SVR w genotypie 1b, nie można było ustalić tendencji w utrzymywaniu się związanych z leczeniem wariantów w tym genotypie.

Niewykrycie wirusa zawierającego związane z opornością podstawienia nie oznacza, że odporny wirus nie jest już obecny w istotnych pod względem klinicznym stężeniach. Nie wiadomo jakie jest odległe znaczenie kliniczne pojawienia się lub utrzymywania wirusa zawierającego podstawienia związane z opornością na produkt Viekirax i dazabuwir dla leczenia w przyszłości.

## Oporność krzyżowa

Oczekuje się oporności krzyżowej pomiędzy takimi grupami leków, jak inhibitory NS5A, inhibitory proteazy NS3/4A i nienukleozydowe inhibitory NS5B. Nie badano wpływu uprzedniego leczenia ombitaswirem, parytaprewirem lub dazabuwirem, na skuteczność innych inhibitorów NS5A, inhibitorów proteazy NS3/4A lub inhibitorów NS5B.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### Badania kliniczne u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby C o genotypie 1

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Viekirax w skojarzeniu z dazabuwirem i rybawiryną lub bez rybawiryny oceniano w ośmiu badaniach klinicznych III fazy, w tym w dwóch badaniach wyłącznie u pacjentów z marskością wątroby (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha), u ponad 2 360 pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C o genotypie 1. Badania te przedstawiono w Tabeli 6.

**Tabela 6. Globalne wieloośrodkowe badania kliniczne III fazy produktu Viekirax i dazabuwiru z rybawiryną (RBV) lub bez rybawiryny.**

<b>Badanie</b>	<b>Liczba leczonych pacjentów</b>	<b>Genotyp HCV (GT)</b>	<b>Schemat badania</b>
<b>Uprzednio nieleczeni, bez marskości wątroby</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Ramię A: Viekirax i dazabuwir+RBV Ramię B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Ramię A: Viekirax i dazabuwir+RBV Ramię B: Viekirax i dazabuwir
PEARL IV	305	GT1a	Ramię A: Viekirax i dazabuwir+RBV Ramię B: Viekirax i dazabuwir
GARNET (badanie otwarte)	166	GT1b	Viekirax i dazabuwir (8 tygodni)
<b>Uprzednio leczeni peginterferonem+rybawiryną, bez marskości wątroby</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Ramię A: Viekirax i dazabuwir+RBV Ramię B: Placebo
PEARL II (badanie otwarte)	179	GT1b	Ramię A: Viekirax i dazabuwir+RBV Ramię B: Viekirax i dazabuwir
<b>Uprzednio nieleczeni i uprzednio leczeni peginterferonem+rybawiryną, z wyrównaną marskością wątroby</b>			
TURQUOISE II (badanie otwarte)	380	GT1	Ramię A: Viekirax i dazabuwir+RBV (12 tygodni) Ramię B: Viekirax i dazabuwir+RBV (24 tygodnie)
TURQUOISE III (badanie otwarte)	60	GT1b	Viekirax i dazabuwir (12 tygodni)

We wszystkich ośmiu badaniach klinicznych, dawka produktu Viekirax wynosiła 25 mg/150 mg/100 mg raz na dobę, a dawka dazabuwiru wynosiła 250 mg dwa razy na dobę. U osób, które otrzymywały rybawirynę, dawka rybawiryny wynosiła 1000 mg na dobę u osób o masie ciała poniżej 75 kg lub 1200 mg na dobę u osób o masie ciała 75 kg lub większej.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w celu ustalenia odsetka wyleczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C w badaniach III fazy i definiowano ją jako nieoznaczalne lub niewykrywalne miano RNA HCV 12 tygodni po zakończeniu leczenia (SVR12). Czas trwania leczenia ustalono w każdym z badań klinicznych i nie kierowano się tu mianami RNA

HCV u pacjentów (algorytm nieoparty na odpowiedzi na leczenie). Miana RNA HCV w osoczu oznaczano podczas badań klinicznych przy użyciu testu COBAS TaqMan HCV (wersja 2.0) do stosowania z systemem tzw. wysokiej czystości (ang. *High Pure System*) (z wyjątkiem badania GARNET, w którym użyto testu COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV, wersja 2.0). W teście do stosowania z systemem tzw. wysokiej czystości (ang. *High Pure System*) dolna granica kwantyfikacji (LLOQ) testu wynosiła 25 IU/ml, a w teście AmpliPrep wynosiła ona 15 IU/ml.

*Badania kliniczne u uprzednio nieleczonych dorosłych pacjentów*

*SAPPHIRE-I – genotyp 1, uprzednio nieleczeni pacjenci, bez marskości wątroby*

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo  
 Leczenie: produkt Viekirax i dazabuwir z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała, przez 12 tygodni

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 631) wynosiła 52 lata (zakres: 18 do 70); mężczyźni stanowili 54,5%; 5,4% było rasy czarnej; 15,2% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; u 79,1% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 800 000 IU/ml; u 15,4% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 8,7% włóknienie mostkowe (F3); 67,7% było zakażonych HCV o genotypie 1a, a 32,3% HCV o genotypie 1b.

**Tabela 7. SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1 uprzednio nieleczonych pacjentów – badanie kliniczne SAPPHIRE-I**

Wynik leczenia	Viekirax i dazabuwir z RBV przez 12 tygodni		
	n/N	%	95% CI
<b>Ogólna SVR12</b>	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV genotyp 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV genotyp 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
<b>Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>			
VF <sup>a</sup> w czasie leczenia	1/473	0,2	
Nawrót	7/463	1,5	
Inne <sup>b</sup>	9/473	1,9	

- Potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 25$  IU/ml po uprzednio oznaczonym mianie RNA HCV  $< 25$  IU/ml w trakcie leczenia, potwierdzone zwiększenie miana RNA HCV o  $1 \log_{10}$  IU/ml w porównaniu do najniższej wartości (nadir) lub miano RNA HCV utrzymujące się na poziomie  $\geq 25$  IU/ml po co najmniej 6 tygodniach leczenia.
- „Inne” dotyczy pacjentów, którzy wcześniej przegrali leczenie, ale nie wystąpiło u nich niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia, z nieoznaczonym mianem RNA HCV w tzw. oknie obserwacji SVR12.

U żadnego z pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1b nie doszło do niepowodzenia wirusologicznego w czasie leczenia, a u jednego pacjenta z zakażeniem HCV o genotypie 1b nastąpił nawrót.

*PEARL-III – genotyp 1b, uprzednio nieleczeni pacjenci, bez marskości wątroby*

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, porównujące dwa schematy leczenia  
 Leczenie: produkt Viekirax i dazabuwir bez rybawiryny lub w skojarzeniu z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała, przez 12 tygodni

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 419) wynosiła 50 lat (zakres: 19 do 70); mężczyźni

stanowili 45,8%; 4,8% było rasy czarnej; 9,3% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; u 73,3% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 800 000 IU/ml; u 20,3% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 10,0% włóknienie mostkowe (F3).

**Tabela 8. SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1b uprzednio nieleczonych pacjentów – badanie kliniczne PEARL-III**

Wynik leczenia	Viekirax i dazabuwir przez 12 tygodni					
	z RBV			bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Ogólna SVR12</b>	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
<b>Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>						
VF w czasie leczenia	1/210	0,5		0/209	0	
Nawrót	0/210	0		0/209	0	
Inne	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – genotyp 1a, uprzednio nieleczeni pacjenci, bez marskości wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, porównujące dwa schematy leczenia  
 Leczenie: produkt Viekirax i dazabuwir bez rybawiryny lub w skojarzeniu z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała, przez 12 tygodni

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 305) wynosiła 54 lata (zakres: 19 do 70); mężczyźni stanowili 65,2%; 11,8% było rasy czarnej; 20,7% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; u 86,6% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 800 000 IU/ml; u 18,4% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 17,7% włóknienie mostkowe (F3).

**Tabela 9. SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1a uprzednio nieleczonych pacjentów – badanie kliniczne PEARL-IV**

Wynik leczenia	Viekirax i dazabuwir przez 12 tygodni					
	z RBV			bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Ogólna SVR12</b>	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
<b>Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>						
VF w czasie leczenia	1/100	1,0		6/205	2,9	
Nawrót	1/98	1,0		10/194	5,2	
Inne	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – genotyp 1b, uprzednio nieleczeni pacjenci, bez marskości wątroby

Typ badania: otwarte, jednoramienne, globalne wieloośrodkowe  
 Leczenie: produkt Viekirax i dazabuwir przez 8 tygodni

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 166) wynosiła 53 lata (zakres: 22 do 82); kobiety stanowiły 56,6%; Azjaci stanowili 3,0%; 0,6% pacjentów było rasy czarnej; 14,5% miało wskaźnik masy ciała (BMI) co najmniej 30 kg/m<sup>2</sup>; 68,5% miało genotyp IL28B non-CC; u 7,2% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 6 000 000 IU/ml; u 9% występowało zaawansowane włóknienie (F3), a u 98,2% zakażenie HCV o genotypie 1b (po jednym uczestniku badania miało zakażenie wirusem o genotypach 1a, 1d i 6).

**Tabela 10. SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1b uprzednio nieleczonych pacjentów bez marskości wątroby**

	<b>Viekirax i dazabuwir przez 8 tygodni n/N (%)</b>
SVR12	160/163 (98,2)
95% CI <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. Obliczony przy użyciu aproksymacji rozkładu dwumianowego rozkładem normalnym

b. 1 pacjent nie kontynuował leczenia z powodu nieprzestrzegania zaleceń lekarza

c. Nawrót u 2/15 pacjentów (potwierdzone miano RNA HCV  $\geq 15$  IU/ml po leczeniu przed lub w czasie tzw. okna obserwacji SVR12 u uczestników badania z mianem RNA HCV  $< 15$  IU/ml podczas ostatniej obserwacji przy co najmniej 51 dniach leczenia).

*Badania kliniczne u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych peginterferonem + rybawiryna*

SAPPHIRE-II – genotyp 1, uprzednio leczeni pegINF i RBV, bez marskości wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo

Leczenie: produkt Viekirax i dazabuwir z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała, przez 12 tygodni

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 394) wynosiła 54 lata (zakres: 19 do 71); 49,0% uprzednio nie odpowiedziało na leczenie pegIFN/RBV; 21,8% uprzednio częściowo odpowiedziało na leczenie pegIFN/RBV, a u 29,2% nastąpił nawrót po uprzednim leczeniu pegIFN/RBV. Mężczyźni stanowili 57,6%; 8,1% było rasy czarnej; 20,6% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; u 87,1% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 800 000 IU/ml; u 17,8% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 14,5% włóknienie mostkowe (F3); 58,4% było zakażonych HCV o genotypie 1a, a 41,4% – HCV o genotypie 1b.

**Tabela 11. SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1 uprzednio leczonych peginterferonem i rybawiryną pacjentów – badanie kliniczne SAPPHIRE-II**

<b>Wynik leczenia</b>	<b>Viekirax i dazabuwir z RBV przez 12 tygodni</b>		
	<b>n/N</b>	<b>%</b>	<b>95% CI</b>
<b>Ogólna SVR12</b>	286/297	96,3	94,1, 98,4
<b>HCV genotyp 1a</b>	166/173	96,0	93,0, 98,9
Uprzednio brak odpowiedzi na pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Uprzednio częściowa odpowiedź na pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Uprzednio nawrót po pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
<b>HCV genotyp 1b</b>	119/123	96,7	93,6, 99,9
Uprzednio brak odpowiedzi na pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Uprzednio częściowa odpowiedź na pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Uprzednio nawrót po pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
<b>Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>			
VF w czasie leczenia	0/297	0	
Nawrót	7/293	2,4	
Inne	4/297	1,3	

U żadnego z pacjentów zakażonych HCV o genotypie 1b nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia, a u 2 pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1b doszło do nawrotu choroby.

PEARL-II – genotyp 1b, uprzednio leczeni pegINF i RBV, bez marskości wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, otwarte  
Leczenie: produkt Viekirax i dazabuwir bez rybawiryny lub w skojarzeniu z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała, przez 12 tygodni

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 179) wynosiła 57 lat (zakres: 26 do 70); 35,2% uprzednio nie odpowiedziało na leczenie pegIFN/RBV; 28,5% uprzednio częściowo zareagowało na leczenie pegIFN/RBV, a u 36,3% nastąpił nawrót po uprzednim leczeniu pegIFN/RBV; mężczyźni stanowili 54,2%; 3,9% było rasy czarnej; 12,8% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; u 87,7% początkowe miana RNA HCV wynosiły co najmniej 800 000 IU/ml; u 17,9% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 14,0% włóknienie mostkowe (F3).

**Tabela 12. SVR12 u zakażonych wirusem o genotypie 1b uprzednio leczonych peginterferonem i rybawiryną pacjentów – badanie kliniczne PEARL II**

Wynik leczenia	Viekirax i dazabuwir przez 12 tygodni					
	z RBV			bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Ogólna SVR12</b>	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Uprzednio brak odpowiedzi na pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Uprzednio częściowa odpowiedź na pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Uprzednio nawrót po pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
<b>Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>						
VF w czasie leczenia	0/88	0		0/91	0	
Nawrót	0/88	0		0/91	0	
Inne	2/88	2,3		0/91	0	

*Badanie kliniczne u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby*

TURQUOISE-II – uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni pegINF i RBV, z wyrównaną marskością wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, otwarte  
Leczenie: produkt Viekirax i dazabuwir w skojarzeniu z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała, przez 12 lub 24 tygodnie

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 380) wynosiła 58 lat (zakres: 21 do 71); 42,1% nie było uprzednio leczonych; 36,1% nie odpowiedziało na uprzednie leczenie pegIFN/RBV; 8,2% częściowo odpowiedziało na uprzednie leczenie pegIFN/RBV, a u 13,7% nastąpił nawrót po uprzednim leczeniu pegIFN/RBV. Mężczyźni stanowili 70,3%; 3,2% było rasy czarnej; u 14,7% liczba płytek krwi wynosiła mniej niż  $90 \times 10^9/l$ , u 49,7% stężenie albumin było poniżej 40 g/l; u 86,1% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 800 000 IU/ml; 24,7% miało depresję lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie; 68,7% było zakażonych HCV o genotypie 1a, a 31,3% – HCV o genotypie 1b.

**Tabela 13. SVR12 u pacjentów z wyrównaną marskością wątroby zakażonych wirusem o genotypie 1, uprzednio nieleczonych lub uprzednio leczonych pegIFN/RBV**

Wynik leczenia	Viekirax i dazabuwir z RBV	
	12 tygodni	24 tygodnie

	n/N	%	CI <sup>a</sup>	n/N	%	CI <sup>a</sup>
<b>Ogólna SVR12</b>	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
<b>HCV genotyp 1a</b>	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Uprzednio nieleczeni	59/64	92,2		53/56	94,6	
Uprzednio brak odpowiedzi na pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Uprzednio częściowa odpowiedź na pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Uprzedni nawrót u uprzednio leczonych pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV genotyp 1b</b>	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Uprzednio nieleczeni	22/22	100		18/18	100	
Uprzednio brak odpowiedzi na pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Uprzednio częściowa odpowiedź na pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Uprzedni nawrót u uprzednio leczonych pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
<b>Wynik leczenia pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>						
VF w czasie leczenia	1/208	0,5		3/172	1,7	
Nawrót	12/203	5,9		1/164	0,6	
Inne	4/208	1,9		2/172	1,21	

a. Przedział ufności 97,5% zastosowano do oceny pierwszorzędowych punktów końcowych skuteczności (ogólna SVR12), 95% przedział ufności stosowano dla dodatkowych punktów końcowych skuteczności (odsetki SVR12 u pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1a i 1b).

W Tabeli 14 przedstawiono odsetki nawrotu u pacjentów z marskością wątroby zakażonych wirusem o genotypie 1a w zależności od początkowych wartości wyników badań laboratoryjnych.

**Tabela 14. Badanie TURQUOISE-II: odsetki nawrotu w zależności od początkowych wartości wyników badań laboratoryjnych po 12 i 24 tygodniach leczenia u pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1a i wyrównaną marskością wątroby.**

	<b>Viekirax i dazabuwir z RBV Ramię 12 tygodni</b>	<b>Viekirax i dazabuwir z RBV Ramię 24 tygodnie</b>
Liczba odpowiadających na leczenie po zakończeniu terapii	135	113
AFP* < 20 ng/ml, płytki krwi $\geq 90 \times 10^9/l$ oraz albuminy $\geq 35$ g/l przed leczeniem		
Tak (dla wszystkich trzech wymienionych powyżej parametrów)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Nie (dla któregośkolwiek z wymienionych powyżej parametrów)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP = alfa fetoproteina w surowicy		

U pacjentów z wszystkimi trzema korzystnymi wartościami początkowymi badań laboratoryjnych (AFP < 20 ng/ml, płytki krwi  $\geq 90 \times 10^9/l$  oraz albuminy  $\geq 35$  g/l) odsetki nawrotu były podobne u osób leczonych przez 12 tygodni lub 24 tygodnie).

TURQUOISE-III : uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni pegINF i RBV, z wyrównaną marskością wątroby



Typ badania: globalne wieloośrodkowe, otwarte  
Leczenie: produkt Viekirax i dazabuwir bez rybawiryny przez 12 tygodni

Do badania włączono i leczono 60 pacjentów, 60/60 pacjentów (100%) osiągnęło SVR12. Poniżej przedstawiono charakterystykę uczestników badania.

**Tabela 15. Podstawowe dane demograficzne w badaniu TURQUOISE III**

Cecha	N = 60
Mediana wieku (zakres), lata	60,5 (26-78)
Płeć męska, n (%)	37 (61)
Wcześniejsze leczenie:	
Uprzednio nieleczeni, n (%)	27 (45)
Uprzednio leczeni pegINF i RBV, n (%)	33 (55)
Wyjściowe stężenie albumin, mediana g/l	40.0
<35, n (%)	10 (17)
≥35, n (%)	50 (83)
Wyjściowa liczba płytek krwi, mediana (x 10 <sup>9</sup> /l)	132,0
<90, n (%)	13 (22)
≥90, n (%)	47 (78)

#### Zbiorcza analiza badań klinicznych

##### *Trwałość odpowiedzi na leczenie*

Ogółem 660 uczestników badań klinicznych II i III fazy uzyskało wyniki oznaczeń RNA HCV spełniające kryteria SVR12 i SVR24. U tych pacjentów, wartość predykcyjna dodatnia SVR12 dla SVR24 wynosiła 99,8%.

##### *Zbiorcza analiza skuteczności*

W badaniach klinicznych III fazy, 1075 uczestników (w tym 181 osób z wyrównaną marskością wątroby) z zakażeniem wirusem HCV o genotypie 1, otrzymało zalecany schemat leczenia (patrz punkt 4.2). W Tabeli 16 przedstawiono odsetki SVR u tych pacjentów.

Spośród pacjentów, którzy otrzymali zalecany schemat leczenia, ogółem 97% osiągnęło SVR (spośród których, w grupie 181 pacjentów z wyrównaną marskością wątroby, SVR osiągnęło 97%), zaś u 0,5% wystąpił przełom wirusologiczny, a u 1,2% doszło do nawrotu po leczeniu.

**Tabela 16. Odsetki SVR12 w zalecanych schematach leczenia w zależności od populacji pacjentów**

Czas trwania leczenia	HCV genotyp 1b Viekirax i dazabuwir		HCV genotyp 1a Viekirax i dazabuwir z RBV	
	Bez marskości wątroby	Z wyrównaną marskością wątroby	Bez marskości wątroby	Z wyrównaną marskością wątroby
	12 tygodni	12 tygodni	12 tygodni	24 tygodnie
Uprzednio nieleczeni	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Uprzednio leczeni pegIFN + RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Uprzednio nawrót	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Uprzednio częściowa odpowiedź	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Uprzednio brak odpowiedzi	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Inne typy niepowodzenia leczenia pegIFN/RBV	0	100% (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>ŁĄCZNIE</b>	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

<sup>+</sup> Do innych typów niepowodzenia leczenia pegIFN/RBV zaliczano mniej dokładnie scharakteryzowany brak odpowiedzi na leczenie, nawrót/przełom lub inne niepowodzenie leczenia pegIFN.

Produkt Viekirax bez rybawiryny i bez dazabuwiru oceniano również u zakażonych wirusem o genotypie 1b pacjentów w badaniach klinicznych II fazy M13-393 (PEARL-I) i M12-536. Badanie PEARL-I przeprowadzono w USA i w Europie, a badanie M12-536 w Japonii. Uprzednio leczeni pacjenci uczestniczący w badaniu wykazali głównie brak odpowiedzi na pegIFN/RBV. W badaniu PEARL-I dawki ombitaswiru, parytaprewiru, rytonawiru wynosiły 25 mg, 150 mg, 100 mg raz na dobę, a w badaniu M12-536 dawka parytaprewiru wynosiła 100 mg lub 150 mg. U uprzednio nieleczonych pacjentów czas trwania leczenia wynosił 12 tygodni, u uprzednio leczonych pacjentów 12-24 tygodnie oraz u pacjentów z marskością wątroby 24 tygodnie. Ogółem 107 ze 113 pacjentów bez marskości wątroby i 147 ze 155 pacjentów z marskością, osiągnęło SVR12 po 12-24 tygodniach leczenia.

Produkt Viekirax z rybawiryną i bez dazabuwiru oceniano przez 12 tygodni u zakażonych wirusem o genotypie 1 uprzednio nieleczonych i uprzednio leczonych pacjentów bez marskości wątroby w badaniu klinicznym fazy II M11-652 (AVIATOR). Dawki parytaprewiru wynosiły 100 mg i 200 mg, a ombitaswiru 25 mg. Wielkość dawki rybawiryny ustalano na podstawie masy ciała (1 000 mg – 1 200 mg na dobę). Ogółem 72 z 79 uprzednio nieleczonych pacjentów (45 z 52 z genotypem 1a i 27 z 27 z genotypem 1b) oraz 40 z 45 uprzednio leczonych pacjentów (21 z 26 z genotypem 1a i 19 z 19 z genotypem 1b) osiągnęło SVR12 po 12 tygodniach leczenia.

#### *Wpływ dostosowania dawki rybawiryny na prawdopodobieństwo osiągnięcia SVR*

W badaniach klinicznych III fazy, u 91,5% pacjentów nie było konieczne dostosowanie dawki rybawiryny w trakcie terapii. U 8,5% pacjentów, u których modyfikowano dawkę rybawiryny w trakcie terapii, odsetek SVR (98,5%) był porównywalny do stwierdzonego u osób, które przyjmowały początkowo ustaloną dawkę rybawiryny przez cały okres terapii.

TURQUOISE-I: uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni pegINF i RBV, ze współistniejącym zakażeniem HIV-1, bez marskości wątroby lub z wyrównaną marskością wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wieloośrodkowe, otwarte  
Leczenie: produkt Viekirax i dazabuwir z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała, przez 12 lub 24 tygodnie

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV-1, patrz punkt 4.2. Pacjenci otrzymywali stały schemat terapii przeciwretrowirusowej (ang. *antiretroviral therapy, ART*), składający się ze wzmocnionego rytonawirem atazanawiru lub raltegrawiru podawanych w skojarzeniu z podstawowym schematem składającym się z tenofowiru plus emtrycytabina lub lamiwudyna.

Mediana wieku leczonych pacjentów (N = 63) wynosiła 51 lat (zakres: 31 do 69); 24% było rasy czarnej; 19% miało wyrównaną marskość wątroby; 67% nie było uprzednio leczonych z powodu zakażenia HCV; u 33% leczenie pegIFN/RBV zakończyło się niepowodzeniem; 89% było zakażonych HCV o genotypie 1a.

**Tabela 17. SVR12 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV-1 w badaniu TURQUOISE-I**

Punkt końcowy	Viekirax i dazabuwir z RBV	
	Ramię A 12 tygodni N = 31	Ramię B 24 tygodnie N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,60) [75,8, 96,8]
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia	0	1
Nawrót po leczeniu	1	2 <sup>a</sup>
Inne	1	0

a. Wydaje się, że w tych przypadkach niepowodzenie wirusologiczne było spowodowane powtórny zakażeniem, co stwierdzono na podstawie analizy próbek początkowych i próbek uzyskanych w przypadku niepowodzenia wirusologicznego.

W badaniu TURQUOISE-I odsetki SVR12 u pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HCV i HIV-1 były zgodne z odsetkami SVR12 w badaniach klinicznych fazy III u pacjentów zakażonych wyłącznie HCV. SVR12 osiągnęło 7 z 7 pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1b oraz 51 z 56 pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1a. W każdym z ramion badania SVR12 osiągnęło 5 z 6 pacjentów z wyrównaną marskością wątroby.

CORAL-I: uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni pegINF i RBV, będący co najmniej 12 miesięcy po przeszczepieniu wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wieloośrodkowe, otwarte  
Leczenie: produkt Viekirax i dazabuwir z rybawiryną w dawce wybranej przez badacza, przez 24 tygodnie

Ustalenie dawki rybawiryny pozostawiono do decyzji badacza i większość pacjentów otrzymała 600 mg do 800 mg na dobę jako dawkę początkową. Większość pacjentów otrzymywała dawkę 600 mg do 800 mg na dobę pod koniec leczenia.

Do badania włączono trzydziestu czterech pacjentów (29 pacjentów z zakażeniem HCV o genotypie 1a i 5 z zakażeniem HCV o genotypie 1b). Pacjenci ci po przeszczepieniu wątroby nie byli leczeni z powodu zakażenia HCV, a stopień zaawansowania włóknienia wątroby w skali METAVIR określono

jako F2 lub niższy. Z 34 pacjentów 33 (97,1%) osiągnęło SVR12 (96,6% pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1a i 100% pacjentów z zakażeniem wirusem o genotypie 1b). U jednego pacjenta z zakażeniem HCV o genotypie 1a doszło do nawrotu po leczeniu.

#### *Badanie kliniczne u pacjentów otrzymujących przewlekłą substytucję opioidową*

W wielośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym II fazy z jednym ramieniem, 38 pacjentów uprzednio nieleczonych lub leczonych pegIFN/RBV, bez marskości wątroby z zakażeniem wirusem o genotypie 1, którzy otrzymywali metadon (N = 19) lub buprenorfinę z naloksonem lub bez naloksonu (N = 19) w stałych dawkach, podawano przez 12 tygodni produkt Viekirax i dazabuwir z rybawiryną. Mediana wieku leczonych pacjentów wynosiła 51 lat (zakres: 26 do 64), mężczyźni stanowili 65,8% i 5,3% było rasy czarnej. U większości (86,8%) początkowe miana RNA HCV wynosiły co najmniej 800 000 IU/ml i większość (84,2%) była zakażona wirusem o genotypie 1a; u 15,8% występowało włóknienie wrotne (F2), a u 5,3% włóknienie mostkowe (F3); 94,7% nie było uprzednio leczonych z powodu zakażenia HCV.

Ogółem, SVR12 osiągnęło 37 (97,4%) z 38 pacjentów. U żadnego z pacjentów nie wystąpiło niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia lub nawrót.

*RUBY-I; uprzednio nieleczeniu lub leczeni pegINF i RBV z marskością wątroby lub bez marskości, którzy mają ciężkie zaburzenia czynności nerek lub przewlekłą schyłkową chorobę nerek (ESRD)*

Typ badania:	badanie wielośrodkowe, otwarte
Leczenie:	Viekirax i dazabuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny przez 12 tygodni lub 24 tygodnie

Do ciężkich zaburzeń czynności nerek lub ESRD zalicza się przewlekłą chorobę nerek (*ang.* chronic kidney disease, CKD) stadium 4 definiowaną jako eGFR < 30-15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> lub CKD stadium 5 definiowaną jako eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub wymagającą hemodializy. Leczeni pacjenci (N=68): mediana wieku 58 lat (zakres: 32 – 77 lat); mężczyźni stanowili 83,8%; 58,8% było rasy czarnej; 73,5% pacjentów było zakażonych HCV o genotypie 1a; 75,0% miało genotyp IL 28B non-CC; 75,0% miało stadium 5 CKD, a u 69,1% stosowano hemodializy.

Z 68 (94,1%) pacjentów 64 osiągnęło SVR12. U jednego pacjenta doszło do nawrotu w 4. tygodniu po leczeniu, dwóch pacjentów przedwcześnie przerwało leczenie badanym lekiem, a u jednego pacjenta brak było danych odnośnie SVR12.

Patrz również punkt 4.8, gdzie omówiono informacje o bezpieczeństwie w badaniu RUBY-I.

W innym otwartym badaniu fazy 3b oceniającym trwające 12 tygodni leczenie produktem Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru oraz bez rybawiryny u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 1 i genotypie 4, bez marskości wątroby, uprzednio nieleczonych, z CKD stadium 4 lub 5 (RUBY II), odsetek SVR12 wynosił 94,4% (17/18) i u żadnego z uczestników badania nie doszło w czasie leczenia do niepowodzenia wirusologicznego lub nawrotu.

*Badania kliniczne u pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby C o genotypie 4*

*PEARL-I – genotyp 4, uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni pegINF i RBV, bez marskości wątroby*

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, otwarte  
 Leczenie: uprzednio nieleczeni: produkt Viekirax bez rybawiryny lub z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała, przez 12 tygodni;  
 uprzednio leczeni pegINF i RBV: produkt Viekirax z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała, przez 12 tygodni

Mediana wieku pacjentów (N = 135) wynosiła 51 lat (zakres: 19 do 70); 63,7% nie było uprzednio leczonych, 17,0% nie odpowiedziało na uprzednie leczenie pegINF/RBV, 6,7% częściowo odpowiedziało na uprzednie leczenie pegINF/RBV, u 12,6% nastąpił nawrót po uprzednim leczeniu pegINF/RBV; mężczyźni stanowili 65,2%; 8,9% było rasy czarnej; u 69,6% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 800 000 IU/ml; u 6,7% występowało włóknienie mostkowe (F3).

**Tabela 18. SVR12 u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 4 uprzednio nieleczonych lub leczonych peg/IFN – badanie kliniczne PEARL-I**

Wynik leczenia	Ombitaswir + parytaprewir + rytonawir* przez 12 tygodni					
	Upurzednio nieleczeni z RBV		Upurzednio nieleczeni bez RBV		Upurzednio leczeni pegIFN + RBV z RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>Ogólna SVR12</b>	42/42	100%	40/44	90,9%	49/49	100%
<b>Wynik leczenia dla pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR12</b>						
VF w czasie leczenia	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0
Nawrót	0/42	0	2/44	4,5%	0/49	0
Inne	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0

\*Ombitaswir tabletki, parytaprewir tabletki i rytonawir kapsułki podawano osobno.

AGATE-1 – pacjenci uprzednio nieleczeni lub uprzednio leczeni pegINF i RBV z wyrównaną marskością wątroby

Typ badania: randomizowane, globalne wielośrodkowe, otwarte  
 Leczenie: produkt Viekirax z rybawiryną w dawce zależnej od masy ciała przez 12 lub 16 tygodni

Mediana wieku pacjentów wynosiła 56 lat (zakres: 32 do 81); 50% nie było uprzednio leczonych; 28% nie odpowiedziało na uprzednie leczenie pegINF/RBV; 10% częściowo odpowiedziało na uprzednie leczenie pegINF/RBV; u 13% nastąpił nawrót po uprzednim leczeniu pegINF/RBV; mężczyźni stanowili 70%; 17% było rasy czarnej; u 73% początkowe miano RNA HCV wynosiło co najmniej 800 000 IU/ml; u 17% liczba płytek krwi wynosiła poniżej  $90 \times 10^9/l$ ; u 4% stężenie albumin było poniżej 3,5 mg/dl.

**Tabela 19. SVR12 u pacjentów zakażonych wirusem o genotypie 4 z wyrównaną marskością wątroby**

	Ombitaswir + parytaprewir + rytonawir z RBV	
	12 tygodni	16 tygodni
<b>SVR12 % (n/N)</b>	97% (57/59)	98% (60/61)
<b>Wynik leczenia dla pacjentów bez SVR 12</b>		
Niepowodzenie wirusologiczne w czasie leczenia	2 (1/59)	0 (0/61)
Nawrót po leczeniu	0 (0/57)	0 (0/59)
Inne	2 (1/59)	2 (1/61)

#### *Dzieci i młodzież*

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Viekirax w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne połączenia produktu Viekirax z dazabuwirem oceniano u zdrowych osób dorosłych i u osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W Tabeli 20 przedstawiono średnie wartości  $C_{max}$  i AUC po podaniu z jedzeniem wielokrotnych dawek produktu Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg raz na dobę z dazabuwirem 250 mg 2 razy na dobę zdrowym ochotnikom.

**Tabela 20. Średnie geometryczne  $C_{max}$ , AUC po podaniu z jedzeniem wielokrotnych dawek produktu Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg raz na dobę i dazabuwiru 250 mg 2 razy na dobę u zdrowych ochotników**

	$C_{max}$ (ng/ml) (% CV)	AUC (ng x h/ml) (% CV)
Ombitaswir	127 (31)	1420 (36)
Parytaprewir	1470 (87)	6990 (96)
Rytonawir	1600 (40)	9470 (41)

CV = współczynnik zmienności (ang. *coefficient of variation*)

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym ombitaswir, parytaprewir i rytonawir, były wchłaniane średnio po  $T_{max}$  około 4 do 5 godzin. Narażenie na ombitaswir zwiększało się proporcjonalnie do dawki, zaś narażenie na parytaprewir i rytonawir zwiększało się bardziej niż proporcjonalnie do dawki. Kumulacja była minimalna w przypadku ombitaswiru i około 1,5 – 2 razy większa w przypadku rytonawiru i parytaprewiru. Stan stacjonarny takiego skojarzenia produktów leczniczych wystąpił po około 12 dniach dawkowania.

Po podaniu produktu Viekirax z jedzeniem, bezwzględna biodostępność ombitaswiru i parytaprewiru wynosiła w przybliżeniu 50%.

### *Wpływ parytaprewiru/rytonawiru na ombitaswir i dazabuwir*

W obecności parytaprewiru/rytonawiru narażenie na dazabuwir zmniejszyło się o około 50% do 60%, a narażenie na ombitaswir zwiększyło się o 31-47%.

### *Wpływ ombitaswiru na parytaprewir/rytonawir i dazabuwir*

W obecności ombitaswiru, narażenie na parytaprewir było minimalnie zmienione (zmiana o 5% do 27%), a narażenie na dazabuwir zwiększyło się o około 30%.

### *Wpływ dazabuwiru na parytaprewir/rytonawir i ombitaswir*

W obecności dazabuwiru, narażenie na parytaprewir zwiększyło się o 50% do 65%, ale nie było zmian narażenia na ombitaswir.

### *Wpływ pokarmu*

Ombitaswir, parytaprewir i rytonawir należy podawać z jedzeniem. We wszystkich przeprowadzonych badaniach klinicznych ombitaswir, parytaprewir i rytonawir podawano z jedzeniem.

Pokarm powodował zwiększenie narażenia (AUC) na ombitaswir, parytaprewir i rytonawir o odpowiednio do 82%, 211% i 49%, w porównaniu z podaniem na czczo. Zwiększenie narażenia było podobne bez względu na typ posiłku (np. posiłek bogatotłuszczowy w porównaniu do posiłku o umiarkowanej zawartości tłuszczu) lub wartość kaloryczną (około 600 kcal w porównaniu z około 1000 kcal). W celu zapewnienia maksymalnego wchłaniania produkt Viekirax należy przyjmować z pokarmem bez względu na zawartość tłuszczu i wartość kaloryczną.

### Dystrybucja

Ombitaswir, parytaprewir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza. Wiązanie z białkami osocza nie ulega znaczącym zmianom u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Stosunek stężeń we krwi do stężeń w osoczu u ludzi wynosił od 0,6 do 0,8, co wskazuje, że ombitaswir i parytaprewir, były preferencyjnie dystrybuowane w kompartmentcie osocza całej krwi. Ombitaswir wiązał się w około 99,9% z białkami ludzkiego osocza; parytaprewir wiązał się w około 97% do 98,6% z białkami ludzkiego osocza. Rytonawir wiązał się w ponad 99% z białkami ludzkiego osocza.

Dane uzyskane *in vitro* wskazują, że parytaprewir jest substratem ludzkich transporterów wychwyty w wątrobowego, OATP1B1 i OATP1B3.

### Metabolizm

#### *Ombitaswir*

Ombitaswir jest metabolizowany na drodze hydrolizy amidów, a następnie na drodze oksydacji. Po podaniu pojedynczej dawki 25 mg <sup>14</sup>C-ombitaswiru jako jedynego leku, niezmienny lek macierzysty stanowił 8,9% całkowitej radioaktywności w ludzkim osoczu. W ludzkim osoczu zidentyfikowano łącznie 13 metabolitów. Nie oczekuje się, że te metabolity będą miały działanie przeciwvirusowe lub działanie farmakologiczne różne od celu działania leku.

#### *Parytaprewir*

Parytaprewir jest metabolizowany głównie z udziałem CYP3A4 i w mniejszym stopniu z udziałem CYP3A5. Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 200 mg/100 mg <sup>14</sup>C-parytaprewiru/rytonawiru ludziom, lek macierzysty był głównym krążącym składnikiem, stanowiącym około 90%

radioaktywności w osoczu. We krwi zidentyfikowano co najmniej 5 metabolitów parytaprewiru o mniejszym znaczeniu, które stanowiły w przybliżeniu 10% radioaktywności w osoczu. Nie oczekuje się, że metabolity te będą miały działanie przeciwwirusowe.

#### *Rytonawir*

Rytonawir jest metabolizowany głównie z udziałem CYP3A i w mniejszym stopniu z udziałem CYP2D6. Stwierdzono, że u ludzi niezmienny rytonawir stanowił prawie całkowitą radioaktywność w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 600 mg <sup>14</sup>C-rytonawiru w roztworze doustnym.

#### Eliminacja

##### *Ombitaswir*

Po podaniu ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, średni okres półtrwania ombitaswiru w osoczu wynosił w przybliżeniu 21 do 25 godzin. Po podaniu pojedynczej dawki 25 mg <sup>14</sup>C-ombitaswiru, około 90% radioaktywności odzyskano z kału, a 2% z moczu. Lek macierzysty w postaci niezminionej stanowił 88% całkowitej radioaktywności i odzyskanej z kału, co wskazuje, że wydalanie z żółcią stanowi główną drogę eliminacji ombitaswiru.

##### *Parytaprewir*

Po podaniu dawki ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru z dazabuwirem lub bez dazabuwiru, średni okres półtrwania parytaprewiru w osoczu wynosił w przybliżeniu 5,5 godzin. Po podaniu dawki 200 mg <sup>14</sup>C-parytaprewiru i 100 mg rytonawiru, z kału odzyskano w przybliżeniu 88% radioaktywności, a z moczem jedynie jej ograniczona ilość (8,8%). Parytaprewir jest wydalany w wyniku metabolizowania i eliminacji z żółcią leku macierzystego

##### *Rytonawir*

Po podaniu dawki ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru, średni okres półtrwania rytonawiru w osoczu wynosił około 4 godziny. Po podaniu dawki 600 mg <sup>14</sup>C-rytonawiru w roztworze doustnym, z kału odzyskano 86,4% radioaktywności, a 11,3% – z moczem.

#### Dane o interakcjach z badań *in vitro*

Ombitaswir i parytaprewir nie hamują transportera anionów organicznych (OAT1) *in vivo* i nie oczekuje się, że będzie w istotnych pod względem klinicznym stężeniach hamował transportery kationów organicznych (OCT1 i OCT2), transporter anionów organicznych (OAT3) lub nośniki usuwania wielu leków i toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion proteins*) MATE1 i MATE2K. Rytonawir nie hamuje OAT1 i nie oczekuje się, że w istotnych pod względem klinicznym stężeniach będzie hamował OCT2, OAT3, MATE1 i MATE2K.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji w badaniach klinicznych fazy III, można uznać, że w wyniku zwiększenia lub zmniejszenia wieku o 10 lat w odniesieniu do 54 lat (mediana wieku w badaniach klinicznych III fazy) narażenie na ombitaswir zmieni się o około 10%, a narażenie na parytaprewir ≤ 20%. Brak danych o właściwościach farmakokinetycznych u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.



### *Płeć lub masa ciała*

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji w badaniach klinicznych fazy III, można uznać, że u leczonych kobiet narażenie na ombitaswir, parytaprewir i rytonawir będzie odpowiednio większe o około 55%, 100% i 15% od narażenia u leczonych mężczyzn. Nie jest jednak konieczne dostosowanie dawki w zależności od płci. Można uznać, że różnica masy ciała o 10 kg w porównaniu do 76 kg (mediana masy ciała w badaniach klinicznych fazy III) spowoduje zmianę narażenia na ombitaswir o mniej niż 10%, bez zmiany narażenia na parytaprewir. Masa ciała nie jest istotnym czynnikiem predykcijnym narażenia na rytonawir.

### *Rasa lub pochodzenie etniczne*

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych populacji w badaniach klinicznych fazy III, narażenie na ombitaswir było 18% do 21% większe, a narażenie na parytaprewir o 37% do 39% większe u Azjatów, w porównaniu do nie Azjatów. Narażenie na rytonawir było porównywalne u Azjatów i nie Azjatów.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie uważa się, aby zmiany w narażeniu na ombitaswir, parytaprewir i rytonawir u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek były istotne pod względem klinicznym. Ograniczone dane u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek nie wskazują na istotne klinicznie zmiany w narażeniu również w tej grupie pacjentów. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu Viekirax z dazabuwirem lub bez dazabuwiru u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u dializowanych pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetykę połączenia ombitaswiru 25 mg, parytaprewiru 150 mg oraz rytonawiru 100 mg z dazabuwirem 400 mg lub bez dazabuwiru badano u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny: 60 do 89 ml/min), umiarkowanymi (klirens kreatyniny: 30 do 59 ml/min) i ciężkimi (klirens kreatyniny: 15 do 29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek.

### *Po podaniu produktu Viekirax i dazabuwiru*

Narażenie na ombitaswir u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek było porównywalne do zaburzeń u osób z prawidłową czynnością nerek. W porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek, wartości  $C_{max}$  parytaprewiru były porównywalne, ale wartości AUC były większe o 19%, 33% i 45% odpowiednio w łagodnych, umiarkowanych i ciężkich zaburzeniach czynności nerek. Stężenia rytonawiru w osoczu zwiększały się w przypadku zaburzenia czynności nerek. Wartości  $C_{max}$  i AUC były większe odpowiednio o 26% do 42%, 48% do 80% i 66% do 114% u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

### *Po podaniu produktu Viekirax*

Po podaniu produktu Viekirax zmiany w narażeniu na ombitaswir, parytaprewir i rytonawir u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, były zbliżone do zaburzeń obserwowanych, gdy produkt Viekirax podawano z dazabuwirem i nie uważa się ich za istotne pod względem klinicznym.

### *Po podaniu produktu Viekirax i dazabuwiru*

Farmakokinetykę połączenia ombitaswiru 25 mg, parytaprewiru 200 mg i rytonawiru 100 mg z dazabuwirem 400 mg badano u pacjentów z łagodnymi (stopień A wg klasyfikacji Childa-Pugha),

umiarkowanymi (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha i ciężkimi (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, średnie wartości  $C_{max}$  i AUC parytaprewiru, rytonawiru i ombitaswiru były mniejsze odpowiednio o 29% do 48%, 34% do 38% i do 8%, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości  $C_{max}$  i AUC ombitaswiru i rytonawiru były mniejsze odpowiednio o 29% do 30% i 30% do 33%, a średnie wartości  $C_{max}$  i AUC parytaprewiru były o 26% do 62% większe, w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4 i 4.8).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby średnie wartości  $C_{max}$  i AUC parytaprewiru zwiększyły się odpowiednio 3,2-9,5-krotnie; średnie wartości  $C_{max}$  rytonawiru były o 35% mniejsze, a wartości AUC o 13% większe; średnie wartości  $C_{max}$  i AUC ombitaswiru zmniejszyły się o odpowiednio 68% i 54% w porównaniu do osób z prawidłową czynnością wątroby. Produktu Viekirax bezwzględnie nie należy stosować u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Po podaniu produktu Viekirax*

Nie badano farmakokinetyki podawanych w skojarzeniu ombitaswiru 25 mg, parytaprewiru 200 mg i rytonawiru 100 mg u pacjentów z łagodnymi (stopień A w klasyfikacji Childa-Pugha), umiarkowanymi (stopień B wg klasyfikacji Childa-Pugha) i ciężkimi (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Wyniki z badań farmakokinetyki podawanych w skojarzeniu ombitaswiru 25 mg, parytaprewiru 200 mg i rytonawiru 100 mg z dazabuwirem 400 mg można odnieść do wyników podawanych w skojarzeniu ombitaswiru 25 mg, parytaprewiru 200 mg i rytonawiru 100 mg.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Viekirax u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### *Ombitaswir*

Ombitaswir i jego główne nieczynne metabolity stwierdzone u ludzi (M29, M36) nie były genotoksyczne w serii testów *in vitro* i *in vivo*, w tym w testach mutagenności bakteryjnej, aberracji chromosomowych przy użyciu limfocytów z ludzkiej krwi obwodowej i teście mikrojądrowym *in vivo* u szczura.

Ombitaswir nie był rakotwórczy w 6-miesięcznym badaniu u transgenicznym myszy, nawet gdy stosowano największe dawki (150 mg/kg m.c./dobę), co spowodowało, że wyrażone AUC narażenie na ombitaswir było około 26-krotnie większe niż narażenie u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę kliniczną 25 mg.

Podobnie, ombitaswir nie był rakotwórczy w trwającym 2 lata badaniu na szczurach nawet wtedy, gdy stosowano największe dawki (30 mg/kg m.c./dobę), co spowodowało, że narażenie na ombitaswir było około szesnastokrotnie większe niż narażenie u ludzi przyjmujących dawkę 25 mg.

Ombitaswir powodował wady rozwojowe u królików przy maksymalnym możliwym do osiągnięcia narażeniu 4-krotnie większym od wyrażonego AUC narażenia po podaniu zalecanej dawki klinicznej. Występujące z niewielką częstością wady rozwojowe dotyczyły głównie oczu (małocze) i uzębienia (brak siekaczy). U myszy, zwiększoną częstość występowania otwartej powieki stwierdzono u

płodów, gdy samicom podawano ombitaswir, ale nie jest pewne, czy było to związane z leczeniem ombitaswirem. Główne nieczynne metabolity ombitaswiru występujące u ludzi nie miały działania teratogennego u myszy przy narażeniu w przybliżeniu 26 razy większym od narażenia u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę kliniczną. Ombitaswir nie miał wpływu na płodność, gdy lek oceniano u myszy.

Ombitaswir w niezmienionej postaci był głównym składnikiem występującym w mleku samic szczurów w okresie laktacji, bez działania na karmione młode. Pochodne ombitaswiru w minimalnym stopniu przenikają przez łożysko ciężarnych samic szczurów.

### *Parytaprewir/rytonawir*

Badanie parytaprewiru dało wynik dodatni w teście aberracji chromosomowych. Badanie parytaprewiru dało wynik ujemny w teście mutagenności bakteryjnej oraz w dwóch przeprowadzonych *in vivo* testach genotoksyczności (mikrojąderekowy w komórkach szpiku kostnego szczura i kometowy w komórkach wątroby szczura).

Parytaprewir/rytonawir nie był rakotwórczy w 6-miesięcznym badaniu na transgenicznym myszom nawet wtedy gdy stosowano największe dawki (300 mg/30 mg/kg mc./dobę), co spowodowało, że wyrażone AUC narażenie na parytaprewir było około 38-krotnie większe od narażenia u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę 150 mg. Podobnie, parytaprewir/rytonawir nie był rakotwórczy w trwającym 2 lata badaniu na szczurach, nawet gdy stosowano największe dawki (300 mg/30 mg/kg mc./dobę), co spowodowało, że wyrażone AUC narażenie na parytaprewir było w przybliżeniu ośmiokrotnie większe od narażenia u ludzi przyjmujących dawkę 150 mg.

Parytaprewir/rytonawir powodował wady rozwojowe (otwarte powieki) występujące z niewielką częstością u myszy przy narażeniu 32/8-krotnie większym od narażenia u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę kliniczną. U szczurów parytaprewir/rytonawir nie miał wpływu na żywotność zarodków i płodów, ani na płodność przy narażeniu 2-8-krotnie większym od narażenia u ludzi przyjmujących zalecaną dawkę kliniczną.

Parytaprewir i produkt hydrolizy tej substancji M13 były głównymi składnikami występującymi w mleku samic szczurów w okresie laktacji, bez działania na karmione młode. Metabolity parytaprewiru w minimalnym stopniu przenikają przez łożysko ciężarnych samic szczurów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Kopowidon

Witamina E makrogolobursztynian

Glikolu propylenowego monolaurynian

Sorbitanu monolaurynian

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Sodu stearylofumaratan

#### Otoczka:

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Makrogol 3350

Talk (E553b)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z PVC/PE/PCTFE zamknięte folią aluminiową.  
56 tabletek (opakowanie zbiorcze zawierające 4 pudełka tekturowe po 14 tabletek w każdym).

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Wielka Brytania

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/14/982/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>