

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

#### Posologia

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

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

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

<b>Popolazione di pazienti</b>	<b>Trattamento*</b>	<b>Durata</b>
<b>Genotipo 1b, senza cirrosi</b>	Viekirax + dasabuvir	12 settimane
<b>Genotipo 1b, con cirrosi compensata</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirina	12 settimane
<b>Genotipo 1a, senza cirrosi</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirina*	12 settimane
<b>Genotipo 1a, con cirrosi compensata</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirina*	24 settimane (vedere paragrafo 5.1)
<b>Genotipo 4, senza cirrosi</b>	Viekirax + ribavirina	12 settimane
<b>Genotipo 4, con cirrosi compensata</b>	Viekirax + ribavirina	24 settimane
*Nota: Seguire le raccomandazioni posologiche per il genotipo 1a nei pazienti con infezione da sottotipo non noto del genotipo 1 o con infezione da genotipo 1 misto.		

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

#### *Dosi dimenticate*

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

#### Popolazioni speciali

##### *Co-infezione da HIV-1*

Seguire le raccomandazioni posologiche riportate nella Tabella 1. Per le raccomandazioni posologiche relative agli agenti antivirali anti-HIV, si rimanda ai paragrafi 4.4 (Trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV) e 4.5. Vedere il paragrafo 5.1 per informazioni aggiuntive.

##### *Pazienti trapiantati di fegato*

Si raccomanda un trattamento di associazione di Viekirax e dasabuvir con ribavirina di durata pari a 24 settimane nei pazienti trapiantati di fegato con infezione da HCV di genotipo 1. Viekirax in associazione con ribavirina è raccomandato nell'infezione di genotipo 4. Può essere appropriato l'impiego di una dose iniziale ridotta di ribavirina. Nello studio su pazienti dopo trapianto di fegato, il dosaggio di ribavirina è stato personalizzato e la maggior parte dei soggetti ha ricevuto una dose giornaliera compresa tra 600 e 800 mg (vedere paragrafo 5.1). Per le raccomandazioni posologiche con gli inibitori della calcineurina vedere il paragrafo 4.5.

## *Anziani*

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

## *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave non è necessario alcun aggiustamento della dose di Viekirax (vedere paragrafo 5.2).

## *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A secondo Child-Pugh) non è necessario alcun aggiustamento della dose di Viekirax. La sicurezza e l'efficacia di Viekirax nei pazienti con infezione da HCV con compromissione epatica moderata (Classe B secondo Child-Pugh) non sono state stabilite, tuttavia non dovrebbe essere necessario un aggiustamento della dose sulla base di quanto emerso dagli studi di farmacocinetica. Viekirax è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (Classe C secondo Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

## *Popolazione pediatrica*

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

## Modo di somministrazione

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

## **4.3 Controindicazioni**

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

Pazienti con compromissione epatica grave (Classe C secondo Child-Pugh) (vedere paragrafo 5.2).

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

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

Substrati del CYP3A4:

- alfuzosina cloridrato
- amiodarone
- astemizolo, terfenadina
- cisapride
- colchicina in pazienti con insufficienza renale o epatica
- ergotamina, diidroergotamina, ergonovina, metilergometrina
- acido fusidico
- lovastatina, simvastatina, atorvastatina

- midazolam per uso orale, triazolam
- pimozide
- quetiapina
- chinidina
- salmeterolo
- sildenafil (quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare)
- ticagrelor

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

Induttori enzimatici:

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

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

Inibitori del CYP3A4:

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Avvertenze generali

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

##### Attività specifica per genotipo

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

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

Non vi sono dati relativi all'impiego di Viekirax e ribavirina in pazienti con infezione da HCV di genotipo 4 e cirrosi compensata, pertanto la durata ottimale del trattamento non è stata stabilita. Sulla base

dell'attività antivirale in vitro e dei dati clinici disponibili nell'infezione da HCV di genotipo 1, si raccomanda una durata del trattamento conservativo di 24 settimane per i pazienti con infezione da HCV di genotipo 4 e cirrosi compensata.

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

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

#### Ri-trattamento

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

#### Gravidanza e uso concomitante di ribavirina

Quando Viekirax è impiegato in associazione a ribavirina, le donne potenzialmente fertili o i loro partner maschili devono utilizzare una forma efficace di contraccezione durante e per 6 mesi dopo la fine del trattamento, come raccomandato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina. Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina per informazioni aggiuntive.

#### Aumento dei livelli di ALT

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

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

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

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

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

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

### Uso con colchicina

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

### Uso con statine

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

#### Rosuvastatina

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

#### Pitavastatina e fluvastatina

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

### Trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A secondo Child-Pugh) non è necessario alcun aggiustamento della dose di Viekirax. La sicurezza e l'efficacia di Viekirax non sono state stabilite in pazienti con infezione da HCV con compromissione epatica moderata (Classe B secondo Child-Pugh); tuttavia, sulla base di quanto emerso dagli studi di farmacocinetica, non dovrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

Viekirax è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (Classe C secondo Child Pugh) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

#### Co-infezione HCV/HBV (virus dell'epatite B)

La sicurezza e l'efficacia di Viekirax non sono state stabilite in pazienti con co-infezione HCV/HBV.

#### Popolazione pediatrica

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

#### *Interazioni farmacodinamiche*

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

## Interazioni farmacocinetiche

### *Potenziale di Viekirax di influenzare la farmacocinetica di altri medicinali*

Gli studi di interazione farmacologica *in vivo* hanno valutato l'effetto netto del trattamento di associazione, incluso quello con ritonavir.

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

### *Medicinali metabolizzati dal CYP3A4*

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

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

### *Medicinali trasportati dalla famiglia dei polipeptidi trasportatori di anioni organici (organic anion transporting polypeptides, OATP) e dal trasportatore di cationi organici (organic cation transporter, OCT) OCT1*

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

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

### *Medicinali trasportati dalla proteina di resistenza del cancro al seno (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP)*

Paritaprevir, ritonavir e dasabuvir sono inibitori di BCRP *in vivo*. La co-somministrazione di Viekirax con o senza dasabuvir insieme a medicinali che sono substrati di BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi substrati, con possibile necessità di un aggiustamento della dose/di un monitoraggio clinico. Tali medicinali includono sulfasalazina, imatinib e alcune statine (vedere Tabella 2).

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

### *Medicinali trasportati dalla P-gp a livello intestinale*

Sebbene paritaprevir, ritonavir e dasabuvir siano inibitori *in vitro* della P-gp, non si è osservata alcuna variazione significativa nell'esposizione al substrato della P-gp digossina quando somministrato con Viekirax e dasabuvir. Tuttavia, la co-somministrazione di digossina con Viekirax senza dasabuvir può

condurre a un aumento delle concentrazioni plasmatiche (vedere Tabella 2). Viekirax può aumentare l'esposizione plasmatica a medicinali sensibili a variazioni dell'attività di P-gp a livello intestinale (come ad esempio dabigatran etexilato).

#### *Medicinali metabolizzati per glucuronidazione (UGT1A1)*

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

#### *Medicinali metabolizzati dal CYP2C19*

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

#### *Medicinali metabolizzati dal CYP2C9*

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

#### *Medicinali metabolizzati dal CYP2D6 o dal CYP1A2*

Viekirax somministrato con o senza dasabuvir non ha influenzato l'esposizione al substrato del CYP2D6/CYP1A2 duloxetine. Altri substrati del CYP1A2 (ad es., ciprofloxacina, teofillina e caffeina) e del CYP2D6 (ad es., desipramina, metoprololo e destrometorfano) non dovrebbero richiedere aggiustamenti della dose.

#### *Medicinali escreti per via renale mediante proteine di trasporto*

Ombitasvir, paritaprevir e ritonavir non inibiscono *in vivo* il trasportatore di anioni organici (OAT1), come dimostrato dall'assenza di interazione con tenofovir (substrato di OAT1). Studi *in vitro* dimostrano che ombitasvir, paritaprevir e ritonavir non sono inibitori dei trasportatori di cationi organici (OCT2), dei trasportatori di anioni organici (OAT3) o delle proteine di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE1 e MATE2K) a concentrazioni clinicamente rilevanti.

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

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

##### *Medicinali che inibiscono il CYP3A4*

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

##### *Induttori enzimatici*

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

### Medicinali che inibiscono il CYP3A4 e le proteine di trasporto

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

### Medicinali che inibiscono le proteine di trasporto

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

### Studi di interazione farmacologica

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

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

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

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

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

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

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

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Commenti clinici
<b>ANTAGONISTA DEI RECETTORI ALFA 1 ADRENERGICI</b>						
Alfuzosina	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi: $\uparrow$ alfuzosina				L'uso concomitante è controindicato

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
Meccanismo: inibizione del CYP3A da parte di ritonavir.						(vedere paragrafo 4.3).
<b>AMINOSALICILATI</b>						
Sulfasalazina  Meccanismo: inibizione di BCRP da parte di paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ sulfasalazina				Si deve adottare cautela quando sulfasalazina è co-somministrata con Viekirax con o senza dasabuvir.
<b>INIBITORE DEI RECETTORI DELL'ANGIOTENSINA</b>						
Valsartan  Meccanismo: inibizione di OATP1B da parte di paritaprevir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ valsartan				Si raccomandano il monitoraggio clinico e la riduzione della dose quando Viekirax con o senza dasabuvir è co-somministrato con valsartan.
<b>ANTIARITMICI</b>						
Digossina  0,5 mg in dose singola  Meccanismo: inibizione della P-gp da parte di paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↔ digossina	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Sebbene non sia necessario un aggiustamento della dose per digossina, è raccomandato un appropriato monitoraggio dei livelli sierici di digossina.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax senza dasabuvir	↑ digoxin	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Diminuire del 30-50% la dose di digossina. Si raccomanda un appropriato monitoraggio dei livelli sierici di digossina.
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
↔ paritaprevir						

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
Amiodarone  Chinidina  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ amiodarone  ↑ quinidine				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTIBIOTICI (SOMMINISTRAZIONE SISTEMICA)</b>						
Claritromicina  Telitromicina  Meccanismo: inibizione del CYP3A4/P-gp da parte di claritromicina e ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ claritromicina  ↑ telitromicina  ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Eritromicina  Meccanismo: inibizione del CYP3A4/P-gp da parte di eritromicina paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ eritromicina  ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				La somministrazione di Viekirax con o senza dasabuvir con eritromicina potrebbe causare aumenti delle concentrazioni di eritromicina e paritaprevir. Si consiglia cautela.
Acido fusidico  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ acido fusidico				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>AGENTI ANTITUMORALI</b>						
Enzalutamide  Mitotane  Meccanismo: induzione di CYP3A4 da parte di enzalutamide o mitotane.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici	
Imatinib  Meccanismo: inibizione di BCRP da parte di paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ imatinib				Si raccomandano il monitoraggio clinico e dosi più basse di imatinib.	
<b>ANTICOAGULANTI</b>							
Warfarin  5 mg in dose singola	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Sebbene non sia necessario un aggiustamento della dose per warfarin, è raccomandato un appropriato monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR).	
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)		
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)		
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)		
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)		
	Viekirax senza dasabuvir	↔ R-warfarin	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
		↔ S-warfarin					
		↔ paritaprevir					
		↔ ombitasvir					
Dabigatran etexilato  Meccanismo: inibizione della P-gp a livello intestinale da parte di paritaprevir e ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ dabigatran etexilato				Viekirax senza dasabuvir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di dabigatran etexilato. Usare con cautela.	
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>							
Carbamazepina  200 mg una volta al giorno, seguiti da 200 mg due volte al giorno  Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte di carbamazepina	Viekirax + dasabuvir	↔ carbamazepina	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).	
		↓ carbamazepina 10, 11-epossido	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)		
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA		
		↓	0,34	0,30	NA		

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici	
		paritaprevir	(0,25 - 0,48)	(0,23-0,38)			
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	NA		
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.					
Fenobarbitale Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte di fenobarbitale.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).	
Fenitoina Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte di fenitoina.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).	
S-mefenitoina Meccanismo: induzione del CYP2C19 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi: ↓ s-mefenitoina				Monitoraggio clinico e aggiustamento della dose potrebbero rendersi necessari per s-mefenitoina.	
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>							
Escitalopram 10 mg in dose singola	Viekirax + dasabuvir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per escitalopram.	
		↑ S-desmetilcitalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA		
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)		
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)		
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)		
	Viekirax senza dasabuvir	↓ escitalopram	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir				
		↔ S-desmetilcitalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	NA		
	↔	L'entità delle interazioni è stata					

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici	
		ombitas vir ↔ paritaprevir	simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
Duloxetina 60 mg in dose singola	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetina	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per duloxetina	
		↔ ombitas vir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)		
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)		
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)		
	Viekirax senza dasabuvir	↔ duloxetina	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Viekirax con o senza dasabuvir.	
		↔ ombitas vir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)		
Tradozone  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ trazodone					Tradozone deve essere usato con cautela e dosi inferiori di tradozone potrebbero essere prese in considerazione
<b>ORMONE ANTIDIURETICO</b>							
Conivaptan  Meccanismo: inibizione di CYP3A4/P-gp da parte di conivaptan e paritaprevir/ritonavir/ombitas vir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ conivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir					L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTIFUNGINI</b>							
Ketoconazolo 400 mg una volta al giorno  Meccanismo: inibizione di CYP3A4/P-gp da parte di ketoconazolo e paritaprevir/ritonavir/ombitas vir	Viekirax con dasabuvir	↑ ketoconazolo	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).	
		↔ ombitas vir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA		
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA		
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-	1,42 (1,26-	NA		

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
			1,32)	1,59)		
	Viekirax senza dasabuvir	↑ ketoconazolo	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	NA	
Itraconazolo Posaconazolo  Meccanismo: inibizione di CYP3A4 e/o P-gp da parte di itraconazolo, posaconazolo e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax + dasabuvir  Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ itraconazolo ↑ posaconazolo ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Voriconazolo  Meccanismo: induzione del CYP2C19 e inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi nei metabolizzatori estensivi del CYP2C19:  ↓ voriconazolo ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir  Non studiato. Attesi nei metabolizzatori scarsi del CYP2C19:  ↑ voriconazolo ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
<b>ANTI-GOTTA</b>						
Colchicina  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ colchicina				Una riduzione del dosaggio di colchicina o una interruzione del trattamento con colchicina è raccomandato nei pazienti con funzione renale o epatica normale se il trattamento Viekirax con o senza dasabuvir si rende necessario. L'uso di colchicina è controindicato con Viekirax con o senza dasabuvir nei pazienti con insufficienza renale o epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
<b>ANTISTAMINICI</b>						
Astemizolo Terfenadina  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ astemizolo/terfenadina				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
Fexofenadina  Meccanismo: inibizione dell'OATP1B1 da parte di paritaprevir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ fexofenadina				Si deve adottare cautela quando Viekirax con o senza dasabuvir è co-somministrato con fexofenadina.
<b>IPOLIPEMIZZANTI</b>						
Gemfibrozil 600 mg due volte al giorno  Meccanismo: l'aumento dell'esposizione a dasabuvir è potenzialmente dovuto all'inibizione del CYP2C8 e l'aumento dell'esposizione a paritaprevir è	paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir  ↑ dasabuvir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA  NA	L'uso concomitante di Viekirax con dasabuvir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
potenzialmente dovuto all'inibizione di OATP1B1 da parte di gemfibrozil.						
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato; nessuna interazione attesa quando gemfibrozil è usato in associazione con Viekirax senza dasabuvir.				Non è necessario alcun aggiustamento della dose di gemfibrozil.  Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax.
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>						
Rifampicina  Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte di rifampicina.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTIPSICOTICI</b>						
Pimozide  Quetiapina  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ pimozide, quetiapina				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>AGENTI ANTIPIASTRINICI</b>						
Ticagrelor  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ ticagrelor				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>CALCIOANTAGONISTI</b>						
Amlodipina  5 mg in dose singola  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipina	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Ridurre la dose di amlodipina del 50% e monitorare i pazienti per gli effetti clinici.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Diltiazem  Verapamil  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ diltiazem, verapamil ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir				Si consiglia cautela a causa del previsto aumento dell'esposizione a paritaprevir.  Si raccomanda la diminuzione della dose e il monitoraggio clinico dei calcio-antagonisti quando co-somministrati con Viekirax con e senza dasabuvir.
Nifedipina  Meccanismo: inibizione del CYP3A4.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi: ↑ nifedipina				Si raccomanda la diminuzione della dose e il monitoraggio clinico dei calcio-antagonisti quando co-somministrati con Viekirax con e senza dasabuvir.
<b>CONTRACCETTIVI</b>						
Etinilestradiolo/norgestimato  0,035/0,25 mg una volta al giorno  Meccanismo: potenzialmente legato all'inibizione di UGT da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Viekirax con o senza dasabuvir	↔ etinilestradiolo	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	I contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).
		Metaboliti del norgestimato:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ norelgestromina	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
Noretindrone (pillola contenente solo progestinico) 0,35 mg una volta al giorno	Viekirax + dasabuvir	↔ noretindrone	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per noretindrone o Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
<b>DIURETICI</b>						
Furosemide  20 mg in dose singola  Meccanismo: potenzialmente legato all'inibizione di UGT da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemide	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	I pazienti dovranno essere monitorati per gli effetti clinici; può essere richiesta una riduzione della dose di furosemide fino al 50%.  Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
<b>ALCALOIDI DELL'ERGOT</b>						
Ergotamina  Diidroergotamina  Ergonovina  Metilergometrina  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ derivati dell'ergot			L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).	
<b>GLUCOCORTICOIDI (PER INALAZIONE)</b>						
Fluticasone  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ fluticasone			L'uso concomitante di fluticasone può aumentare l'esposizione sistemica a fluticasone. L'uso	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
						concomitante di Viekirax e fluticasone, in particolare per l'uso a lungo termine, deve essere avviato solo se il beneficio potenziale derivante dal trattamento supera il rischio degli effetti sistemici dovuti ai corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4).
<b>PRODOTTI GASTROINTESTINALI (PROPULSIVI)</b>						
Cisapride  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ cisapride				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>PRODOTTI ERBORISTICI</b>						
Erba di San Giovanni ( <i>hypericum perforatum</i> )  Meccanismo: induzione del CYP3A4 da parte dell'erba di San Giovanni.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLA PROTEASI</b>						
Per un commento generale sul trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV, tra cui una discussione sui diversi regimi antiretrovirali che possono essere adottati, si rimanda al paragrafo 4.4 (Trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV).						
Atazanavir  300 mg una volta al giorno (somministrato contemporaneamente)  Meccanismo: l'incremento nell'esposizione a paritaprevir può essere dovuto all'inibizione di OATP1B1/B3 e CYP3A da parte di atazanavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	La dose raccomandata di atazanavir è di 300 mg, senza ritonavir, in associazione a Viekirax con dasabuvir. Atazanavir deve essere somministrato contemporaneamente a Viekirax con dasabuvir.
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
	Viekirax senza dasabuvir	↔ atazanavir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con			La dose di ritonavir all'interno di

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
			Viekirax + dasabuvir.			Viekirax produrrà un potenziamento farmacocinetico di atazanavir.  Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con dasabuvir.
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
Atazanavir/ ritonavir  300/100 mg una volta al giorno  (sommministrato ogni 12 ore)  Meccanismo: l'aumento nell'esposizione a paritaprevir può essere dovuto all'inibizione di OATP1B1/B3 e CYP3A da parte di atazanavir e del CYP3A da parte della dose addizionale di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Il trattamento con atazanavir + Viekirax senza dasabuvir non è raccomandato (↑ paritaprevir).  L'associazione di atazanavir e Viekirax + dasabuvir aumenta i livelli di bilirubina, soprattutto quando il regime di trattamento dell'HCV include la ribavirina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Darunavir  800 mg una volta al giorno Meccanismo: non noto	Viekirax + dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	La dose raccomandata di darunavir è di 800 mg una volta al giorno, senza ritonavir, quando somministrato contemporaneamente con Viekirax + dasabuvir (la dose di ritonavir all'interno di Viekirax produrrà un potenziamento farmacocinetico di darunavir). Questo regime può essere impiegato in assenza di
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax senza dasabuvir	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
↑		2,09	1,94	1,85		

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
		paritaprevir	(1,35-3,24)	(1,36-2,75)	(1,41-2,42)	<p>resistenza estesa ai PI (ovvero, assenza di mutazioni di resistenza [<i>resistance associated mutations</i>, RAM] associate a darunavir), vedere anche paragrafo 4.4.</p> <p>Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con dasabuvir.</p> <p>Darunavir associato con Viekirax + dasabuvir non è raccomandato in pazienti con resistenza estesa ai PI.</p> <p>Il trattamento con darunavir + Viekirax senza dasabuvir non è raccomandato (↑ paritaprevir).</p>
<p>Darunavir/ ritonavir</p> <p>600/100 mg due volte al giorno</p> <p>Meccanismo: non noto</p>	<p>Viekirax + dasabuvir</p> <p>Viekirax senza dasabuvir</p>	<p>↔ darunavir</p> <p>↓ ombitasvir</p> <p>↓ paritaprevir</p> <p>↓ dasabuvir</p> <p>Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.</p>	<p>0,87 (0,79-0,96)</p> <p>0,76 (0,65-0,88)</p> <p>0,70 (0,43-1,12)</p> <p>0,84 (0,67-1,05)</p>	<p>0,80 (0,74-0,86)</p> <p>0,73 (0,66-0,80)</p> <p>0,59 (0,44-0,79)</p> <p>0,73 (0,62-0,86)</p>	<p>0,57 (0,48-0,67)</p> <p>0,73 (0,64-0,83)</p> <p>0,83 (0,69-1,01)</p> <p>0,54 (0,49-0,61)</p>	
darunavir/ ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
800/100 mg una volta al giorno  (somministrato ogni 12 ore)  Meccanismo: non noto.		↔ ombitas vir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Lopinavir/ritonavir  400/100 mg due volte al giorno <sup>1</sup>  Meccanismo: l'aumento dell'esposizione a paritaprevir può essere dovuto all'inibizione del CYP3A/dei trasportatori di efflusso da parte di lopinavir e di dosi più alte di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
		↔ ombitas vir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax senza dasabuvir	↔ lopinavir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitas vir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)	
Indinavir Saquinavir Tipranavir  Meccanismo:  inibizione del CYP3A4 da parte degli inibitori della proteasi.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato.- Attesi:  ↑ paritaprevir			L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).	
<b>MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA</b>						
Rilpivirina  25 mg una volta al giorno, al mattino, on il cibo	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirina	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	La co-somministrazione e di Viekirax con rilpivirina una volta al giorno
		↔ ombitas vir	1,11 (1,02-	1,09 (1,04-	1,05 (1,01-1,08)	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.			1,20)	1,14)		deve essere considerata solo nei pazienti senza prolungamento noto del QT e che non stiano assumendo in concomitanza altri farmaci che prolungano il QT. In caso di impiego dell'associazione, è necessario effettuare monitoraggi ECG ripetuti, vedere paragrafo 4.4. Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato; effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato 600/300/200 mg una volta al giorno  Meccanismo: possibile induzione del CYP3A4 da parte di efavirenz.	Viekirax con o senza dasabuvir	La co-somministrazione di regimi a base di efavirenz (induttore enzimatico) con paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ha portato a un aumento dei livelli di ALT e quindi a un'interruzione precoce dello studio.			L'impiego concomitante con efavirenz è controindicato (vedere paragrafo 4.3).	
Nevirapina  etravirina	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).	
<b>MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI</b>						
Raltegravir  400 mg due volte al giorno  Meccanismo: l'aumento dell'esposizione a raltegravir può essere	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per raltegravir o Viekirax con o senza dasabuvir.
	Durante la co-somministrazione non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione a dasabuvir, paritaprevir e ombitasvir (in base al confronto con dati storici).					
	Viekirax senza dasabuvir	↑ raltegravir	1,22 (0,78-	1,20 (0,74-	1,13 (0,51-2,51)	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici	
dovuto all'inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir			1,89)	1,95)			
		Durante la co-somministrazione non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione a dasabuvir, paritaprevir e ombitasvir (in base al confronto con dati storici).					
<b>MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI NUCLEOSIDICI</b>							
Emtricitabina/tenofovir  200 mg una volta al giorno/300 mg una volta al giorno	Viekirax + dasabuvir	↔ emtricitabina	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per emtricitabina/tenofovir con o senza dasabuvir..	
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)		
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)		
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)		
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)		
	Viekirax senza dasabuvir	↔ emtricitabina	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)		
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)		
	<b>MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: POTENZIATORI FARMACOCINETICI</b>						
Regime a base di cobicistat  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di cobicistat	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir			L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).		
<b>INIBITORI DELLA HMG CoA REDUTTASI</b>							
Rosuvastatina  5 mg una volta al giorno  Meccanismo: inibizione	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatina	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	La dose massima giornaliera di rosuvastatina deve essere di 5 mg (vedere	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)		

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
di OATP1B da parte di paritaprevir e inibizione di BCRP da parte di paritaprevir, ritonavir o dasabuvir.		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	paragrafo 4.4).  Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con dasabuvir.
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
	Viekirax senza dasabuvir	↑ rosuvastatina	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	La dose massima giornaliera di rosuvastatina deve essere di 10 mg (vedere paragrafo 4.4).
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
Pravastatina  10 mg una volta al giorno  Meccanismo: inibizione di OATP1B1 da parte di paritaprevir.	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatina	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Ridurre la dose di pravastatina del 50%.  Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
		ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
Viekirax senza dasabuvir	↑ pravastatina	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
	↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
	↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)		
Fluvastatina  Meccanismo: inibizione di OATP1B/BCRP da parte di paritaprevir  Pitavastatina Meccanismo:	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato; attesi:  ↑ fluvastatina  ↑ pitavastatina			L'uso concomitante con fluvastatina e pitavastatina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).  Una sospensione	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
inibizione di OATP1B da parte di paritaprevir.						temporanea della terapia con fluvastatina e pitavastatina è raccomandata per la durata del trattamento con Viekirax. Se durante il periodo di trattamento è richiesta una terapia con statine, è possibile passare a pravastatina o rosuvastatina a dose ridotta.
Lovastatina Simvastatina Atorvastatina  Meccanismo: inibizione di CYP3A4/OATP1B	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ lovastatina, simvastatina, atorvastatina				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>						
Ciclosporina  30 mg una volta al giorno in dose singola <sup>3</sup>  Meccanismo: gli effetti sulla ciclosporina sono dovuti all'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir e l'aumento dell'esposizione a paritaprevir può essere dovuto all'inibizione di OATP/BCRP/P-gp da parte di ciclosporina.	Viekirax + dasabuvir	↑ ciclosporina	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Quando si inizia la co-somministrazione e con Viekirax, somministrare un quinto della dose giornaliera totale di ciclosporina una volta al giorno con Viekirax. Monitorare i livelli di ciclosporina e, se necessario, aggiustare la dose o la frequenza di somministrazione.  Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax senza dasabuvir	↑ ciclosporina	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
↑ paritaprevir		1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)		

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
Tacrolimus  2 mg in dose singola <sup>4</sup>  Meccanismo: gli effetti su tacrolimus sono dovuti all'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Quando si inizia la co-somministrazione e con Viekirax, somministrare 0,5 mg di tacrolimus una volta a settimana. Monitorare i livelli di tacrolimus e se necessario aggiustare la dose o la frequenza di somministrazione.
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
	Viekirax senza dasabuvir	↑ tacrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
↓ paritaprevir						
<b>BETA AGONISTI PER INALAZIONE</b>						
Salmeterolo  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ salmeterolo				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>SECRETAGOGHI DELL'INSULINA</b>						
Repaglinide  Meccanismo: inibizione del OATP1B1 da parte di paritaprevir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ repaglinide				Occorre usare cautela e una diminuzione della dose potrebbe rendersi necessaria per repaglinide quando somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir.
<b>OPPIOIDI</b>						
Metadone  20-120 mg una volta al giorno	Viekirax + dasabuvir	↔ R-metadone	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per metadone o Viekirax con o
		↔ S-metadone	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici		
		↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (in base ad un confronto incrociato tra studi)				senza dasabuvir.		
	Viekirax senza dasabuvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.						
Buprenorfina/naloxone 4-24 mg/1-6 mg una volta al giorno <sup>5</sup>  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir e inibizione di UGT da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ buprenorfina	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per buprenorfina o Viekirax con o senza dasabuvir.		
		↑ norbuprenorfina	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49- 2,97)			
		↑ naloxone	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA			
	↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (in base a un confronto incrociato tra studi)							
	Viekirax senza dasabuvir	↑ buprenorfina	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)		L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.	
		↑ norbuprenorfina						
		↔ naloxone						
↔ ombitasvir/paritaprevir (in base a un confronto incrociato tra studi)								
<b>INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI-(pde-5)</b>								
Sildenafil (quando usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare)  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ sildenafil				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).		
<b>INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA</b>								
Omeprazolo  40 mg una volta al giorno  Meccanismo: induzione del CYP2C19 da parte di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazolo	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Utilizzare dosi più elevate di omeprazolo se clinicamente indicato.  Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.		
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)			
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)			
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)			
	Viekirax senza dasabuvir	↓ omeprazolo	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NA			

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
Esomeprazolo  Lansoprazolo  Meccanismo: induzione del CYP2C19 da parte di ritonavir.	Viekirax con e senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↓ esomeprazolo, lansoprazolo				Potrebbero essere necessarie dosi più elevate di esomeprazolo/lansoprazolo, se clinicamente indicato.
<b>SEDATIVI / IPNOTICI</b>						
Zolpidem  5 mg in dose singola	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per zolpidem
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Alprazolam  0,5 mg in dose singola  Meccanismo: inibizione di CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	È raccomandato un monitoraggio clinico dei pazienti. In base alla risposta clinica, si può considerare una riduzione della dose di alprazolam.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
Midazolam  Triazolam  Meccanismo: inibizione di CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ midazolam or triazolam				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).  Se midazolam

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
						per via parenterale è co-somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir, deve essere praticato un attento monitoraggio clinico per depressione respiratoria e/o sedazione prolungata e deve essere preso in considerazione l'aggiustamento della dose.
<b>ORMONI TIROIDEI</b>						
Levotiroxina  Meccanismo: inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ levotiroxina				Monitoraggio clinico e aggiustamento della dose potrebbero rendersi necessari per levotiroxina.
<p>1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg una volta al giorno (somministrato alla sera) è stato somministrato anche con Viekirax con o senza dasabuvir. Gli effetti su C<sub>max</sub> e AUC dei DAA e di lopinavir sono stati simili a quelli osservati quando lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno è stato somministrato insieme a Viekirax con o senza dasabuvir.</p> <p>2. In altri due bracci dello studio, rilpivirina è stata somministrata anche alla sera con il cibo e di notte 4 ore dopo la cena insieme a Viekirax + dasabuvir. Gli effetti sull'esposizione a rilpivirina sono stati simili a quelli osservati quando rilpivirina è stata somministrata al mattino con il cibo con Viekirax + dasabuvir (illustrati nella tabella sopra).</p> <p>3. Ciclosporina 100 mg somministrata da sola, 10 mg somministrata con Viekirax e 30 mg somministrata con Viekirax + dasabuvir. Sono mostrati i rapporti normalizzati per la dose di ciclosporina per l'interazione con Viekirax con o senza dasabuvir.</p> <p>4. Tacrolimus 2 mg è stato somministrato da solo, tacrolimus 0,5 mg è stato somministrato con Viekirax e tacrolimus 2 mg è stato somministrato con Viekirax + dasabuvir. Sono mostrati i rapporti normalizzati per la dose di tacrolimus per l'interazione con Viekirax con o senza dasabuvir.</p> <p>5. Per metadone, buprenorfina e naloxone sono riportati i parametri normalizzati per la dose</p> <p>Nota: Le dosi utilizzate per Viekirax e dasabuvir sono state: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg una volta al giorno e dasabuvir 400 mg due volte al giorno o 250 mg due volte al giorno. L'esposizione a dasabuvir ottenuta con la formulazione da 400 mg e la compressa da 250 mg è simile. Viekirax con o senza dasabuvir è stato somministrato come dosi multiple in tutti gli studi di interazione farmacologica, ad eccezione degli studi di</p>						

Medicinale/Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Commenti clinici
interazione farmacologica con carbamazepina, gemfibrozil e ketoconazolo.						

### Popolazione pediatrica

Studi d'interazione farmacologica sono stati effettuati solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Quando Viekirax è utilizzato in associazione con ribavirina, deve essere usata estrema cautela per evitare una gravidanza nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner dei pazienti di sesso maschile. Sono stati dimostrati effetti teratogeni e/o embriocidi significativi in tutte le specie animali esposte a ribavirina; pertanto, ribavirina è controindicata nelle donne in stato di gravidanza e nei partner di sesso maschile di donne in stato di gravidanza. Le donne in età fertile e i loro partner di sesso maschile non devono assumere ribavirina a meno che non utilizzino una forma efficace di contraccezione durante il trattamento con ribavirina e per 6 mesi dopo la fine del trattamento. Etinilestradiolo è controindicato in associazione con Viekirax (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

### Gravidanza

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

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

### Allattamento

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

### Fertilità

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

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

I pazienti devono essere informati che un senso di affaticamento è stato segnalato durante il trattamento con Viekirax in associazione con dasabuvir e ribavirina (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza è basato sui dati aggregati provenienti da studi clinici di fase 2 e 3 condotti in più di 2600 soggetti che hanno ricevuto Viekirax e dasabuvir con o senza ribavirina.

*Viekirax e dasabuvir con ribavirina in soggetti con infezione da virus dell'epatite C di genotipo 1 (inclusi i soggetti con cirrosi compensata)*

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

Con l'eccezione di un incremento dei tassi di iperbilirubinemia transitoria, il profilo di sicurezza di Viekirax e dasabuvir con ribavirina in soggetti con cirrosi compensata è stato simile a quello dei soggetti senza cirrosi.

*Viekirax e dasabuvir senza ribavirina in soggetti con infezione da virus dell'epatite C di genotipo 1:*

Nessun soggetto ha sospeso definitivamente il trattamento o ha avuto interruzioni del trattamento a causa dell'insorgenza di reazioni avverse.

##### Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nella Tabella 3 sono elencate le reazioni avverse per le quali l'esistenza di una relazione causale tra paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, in associazione con dasabuvir e/o ribavirina, e l'evento avverso è per lo meno una ragionevole possibilità. La maggior parte delle reazioni avverse presentate nella Tabella 3 è stata di grado 1 per i regimi contenenti Viekirax e dasabuvir.

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

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

Frequenza	Viekirax + dasabuvir + ribavirina* N = 2044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Disturbi del sistema emolinfopoietico</i>		
Comune	Anemia	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Molto comune	Insonnia	
<i>Disturbi gastrointestinali</i>		
Molto comune	Nausea	
<i>Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Molto comune	Prurito	
Comune		Prurito
<i>Disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Molto comune	Astenia	
	Affaticamento	

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Anomalie di laboratorio*

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

**Tabella 4. Anomalie di laboratorio selezionate emergenti dal trattamento**

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

\*ULN: Limite superiore di normalità in base ai test di laboratorio

### Aumento dei livelli sierici di ALT

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

### Aumento dei livelli sierici di bilirubina

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

### Soggetti trapiantati di fegato

Il profilo complessivo di sicurezza in soggetti trapiantati di fegato con infezione da HCV che hanno ricevuto Viekirax, dasabuvir e ribavirina (in aggiunta ai loro farmaci immunosoppressori) è stato simile a quello dei soggetti trattati con Viekirax, dasabuvir e ribavirina in studi clinici di fase 3, sebbene la frequenza di alcune reazioni avverse sia stata superiore. 10 soggetti (29,4%) hanno presentato almeno un valore post-basale di emoglobina inferiore a 10 g/dl. 10 su 34 soggetti (29,4%) hanno modificato la dose di ribavirina a causa di una riduzione dei livelli di emoglobina e il 2,9% (1/34) ha avuto un'interruzione del trattamento con ribavirina. La modifica della dose di ribavirina non ha influito sui tassi di risposta virologica sostenuta (*sustained virological response*, SVR). 5 soggetti hanno richiesto la somministrazione di eritropoietina, in tutti i casi il trattamento era stato avviato con una dose di partenza pari a 1000-1200 mg al giorno. Nessun soggetto è stato sottoposto a trasfusione di sangue.

### Pazienti con co-infezione HIV/HCV

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

### Popolazione pediatrica

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

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta; codice ATC: non ancora assegnato

#### Meccanismo d'azione

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

#### *Ritonavir*

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

#### *Ombitasvir*

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

#### *Paritaprevir*

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

#### Attività in colture cellulari e/o negli studi biochimici

#### *Ombitasvir*

L'EC<sub>50</sub> di ombitasvir contro i ceppi di genotipo 1a-H77 e 1b-Con1 nei saggi di coltura cellulare del replicone HCV è stata rispettivamente di 14,1 e 5 pM. L'attività di ombitasvir è risultata attenuata da 11 a 13 volte in presenza del 40% di plasma umano. La EC<sub>50</sub> media di ombitasvir contro repliconi contenenti

NS5A isolate da un gruppo di soggetti naïve alla terapia con genotipo 1a e 1b nel saggio di coltura cellulare del replicone HCV è stata rispettivamente di 0,66 pM (intervallo 0,35 – 0,88 pM; n = 11) e 1,0 pM (intervallo 0,74 – 1,5 pM; n = 11). Ombitasvir ha valori di EC<sub>50</sub> pari a 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2, e 366 pM contro le linee cellulari del replicone costruite con NS5A da isolati singoli rappresentativi dei genotipi 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a, rispettivamente.

### *Paritaprevir*

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

### Resistenza

#### *In coltura cellulare*

#### Genotipo 1

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

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

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

rispettivamente. Tutte le altre sostituzioni doppie di Y93H in combinazione con le sostituzioni in posizione 28, 31 o 58 hanno ridotto l'attività di ombitasvir di oltre 400 volte.

#### Genotipo 4

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

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

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

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

#### *In studi clinici*

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

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

Bersaglio	Sostituzioni aminoacidiche emergenti <sup>a</sup>	Genotipo 1a N=67 <sup>b</sup> % (n)	Genotipo 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>e</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%	--

- Osservata in almeno 2 soggetti dello stesso sottotipo.
- N = 66 per il bersaglio NS5B.
- Sono state osservate sostituzioni in combinazione con altre sostituzioni emergenti nelle posizioni R155 o D168 di NS3.
- Osservata in combinazione in soggetti con infezione da HCV di genotipo 1b.
- Osservata in combinazione nel 6% (4/67) dei soggetti.

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

#### Persistenza delle sostituzioni associate a resistenza

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

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

La mancata rilevazione del virus contenente una sostituzione associata a resistenza non indica che il virus resistente non è più presente a livelli clinicamente significativi. Non è noto l'impatto clinico a lungo termine della comparsa o della persistenza del virus contenente sostituzioni associate a resistenza a Viekirax e dasabuvir sulle terapie successive.

## Resistenza crociata

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

## Efficacia e sicurezza clinica

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

L'efficacia e la sicurezza di Viekirax in combinazione con dasabuvir con o senza ribavirina sono state valutate in sei studi clinici randomizzati di fase 3, tra cui uno studio condotto esclusivamente in soggetti con cirrosi (Classe A secondo Child-Pugh), in oltre 2300 soggetti con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1, come riassunto nella Tabella 6.

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

Studio <sup>1</sup>	Numero di soggetti trattati <sup>2</sup>	Genotipo (GT) HCV	Riassunto del disegno di studio <sup>3</sup>
<b>Soggetti naïve al trattamento<sup>4</sup>, senza cirrosi</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Braccio A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braccio B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Braccio A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braccio B: Viekirax e dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Braccio A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braccio B: Viekirax e dasabuvir
<b>Soggetti già trattati in precedenza con peginterferone + ribavirina<sup>5</sup>, senza cirrosi</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Braccio A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braccio B: Placebo
PEARL II (in aperto)	179	GT1b	Braccio A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braccio B: Viekirax e dasabuvir
<b>Soggetti naïve al trattamento e soggetti già trattati in precedenza con peginterferone + ribavirina, con cirrosi compensata</b>			
TURQUOISE II (in aperto)	380	GT1	Braccio A: Viekirax e dasabuvir + RBV (12 settimane) Braccio B: Viekirax e dasabuvir + RBV (24 settimane)

1. In doppio cieco, se non diversamente indicato.

2. È definito come trattato un soggetto che è stato randomizzato e ha ricevuto almeno una dose di Viekirax e dasabuvir.

3. La durata del trattamento è stata di 12 settimane per tutti i bracci, tranne che nello studio TURQUOISE II, che comprendeva un braccio con durata del trattamento di 24 settimane.

4. È definito come naïve al trattamento un soggetto che non ha effettuato alcuna precedente terapia per l'infezione da HCV.

5. Sono definiti come precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina i soggetti: relapser al trattamento precedente (soggetti con HCV RNA non rilevabile a o dopo la fine di almeno 36 settimane di trattamento con pegIFN/RBV, ma con HCV RNA rilevabile entro le 52 settimane di follow-up post trattamento), oppure partial responder al trattamento precedente (soggetti che hanno ricevuto almeno 20 settimane di pegIFN/RBV e hanno ottenuto una riduzione dei livelli di HCV RNA maggiore o uguale a  $2 \log_{10}$  IU/mL alla settimana 12, ma non hanno ottenuto un HCV RNA non rilevabile alla fine del trattamento), oppure null responder al trattamento precedente (soggetti che hanno ricevuto almeno 12 settimane di trattamento con pegIFN/RBV e non hanno ottenuto una riduzione dei livelli di HCV RNA di  $2 \log_{10}$  IU/mL alla settimana 12 o che hanno ricevuto almeno 4 settimane di

trattamento con pegIFN/RBV e hanno ottenuto una riduzione dei livelli di HCV RNA <1 log<sub>10</sub> IU/mL alla settimana 4).

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

La risposta virologica sostenuta (SVR) era l'endpoint primario per determinare il tasso di guarigione dell'infezione da HCV negli studi di fase 3; essa è stata definita come HCV RNA non quantificabile o non rilevabile 12 settimane dopo la fine del trattamento (SVR12). La durata del trattamento era prefissata in ognuno degli studi e non è stata guidata dai livelli di HCV RNA dei soggetti (nessun algoritmo basato sulla risposta). I valori plasmatici di HCV RNA sono stati misurati nel corso degli studi clinici mediante COBAS TaqMan HCV test (versione 2.0) per uso con il sistema High Pure System. Il saggio aveva un limite inferiore di quantificazione (LLOQ) di 25 UI per mL.

#### *Studi clinici in adulti naïve al trattamento*

##### SAPPHIRE-I – genotipo 1, naïve al trattamento

SAPPHIRE-I è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che è stato condotto in 631 soggetti adulti naïve al trattamento, con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1, senza cirrosi. Viekirax e dasabuvir sono stati somministrati per 12 settimane di trattamento in associazione con ribavirina. I soggetti randomizzati al braccio con placebo hanno ricevuto placebo per 12 settimane, seguito da Viekirax e dasabuvir in combinazione con ribavirina somministrati in aperto per 12 settimane.

I soggetti trattati (N = 631) avevano un'età mediana di 52 anni (intervallo: 18-70); il 54,5% era di sesso maschile; il 5,4% era di etnia nera; il 16,2% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m<sup>2</sup>; il 15,2% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 69,3% aveva il genotipo IL28B non-CC; il 79,1% presentava livelli di HCV RNA al basale pari almeno a 800.000 IU/mL; il 15,4% mostrava fibrosi portale (F2) e l'8,7% fibrosi a ponte (F3); il 67,7% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a, il 32,3% da HCV genotipo 1b.

La Tabella 7 mostra i tassi di SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 naïve al trattamento che hanno ricevuto Viekirax e dasabuvir in combinazione con ribavirina per 12 settimane all'interno dello studio SAPPHIRE-I.

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

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

CI = intervallo di confidenza, VF = fallimento virologico

- a. Il VF in trattamento è stato definito come valore confermato di HCV RNA  $\geq 25$  UI/ml dopo un valore di HCV RNA  $< 25$  IU/mL durante il trattamento, aumento confermato di HCV RNA pari a  $1 \log_{10}$  IU/mL rispetto al nadir, o HCV RNA persistentemente  $\geq 25$  IU/mL con almeno 6 settimane di trattamento.
- b. La recidiva è stata definita come valore confermato post-trattamento di HCV RNA  $\geq 25$  IU/mL prima o al raggiungimento dell'SVR12 nei soggetti con HCV RNA inferiore a 25 UI/mL all'ultima osservazione durante almeno 11 settimane di trattamento.
- c. Altro include i soggetti che non hanno raggiunto l'SVR12, ma senza VF in trattamento o recidiva (ad es., valori mancanti di HCV RNA entro la finestra SVR12).

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

PEARL-III – genotipo 1b, naïve al trattamento

PEARL-III è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato, che è stato condotto in 419 soggetti adulti naïve al trattamento con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1, senza cirrosi. I soggetti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere Viekirax e dasabuvir, con o senza ribavirina per 12 settimane di trattamento.

I soggetti trattati (N = 419) avevano un'età mediana di 50 anni (intervallo: 19-70); il 45,8% era di sesso maschile; il 4,8% era di etnia nera; il 16,5% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m<sup>2</sup>; il 9,3% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 79,0% aveva il genotipo IL28B non-CC; il 73,3% presentava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 IU/mL; il 20,3% mostrava fibrosi portale (F2), il 10,0% fibrosi a ponte (F3).

La Tabella 8 mostra i tassi di SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 naïve al trattamento, che hanno ricevuto Viekirax e dasabuvir con ribavirina oppure Viekirax e dasabuvir senza ribavirina per 12 settimane nell'ambito dello studio PEARL III. In questo studio, Viekirax e dasabuvir senza ribavirina si è associato a tassi di SVR12 (100%) simili a quelli di Viekirax e dasabuvir con ribavirina (99,5%).

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

Esito del trattamento	Viekirax e dasabuvir per 12 settimane					
	con RBV			senza RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>SVR12 complessiva</b>	209/210	99,5	98, 6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
<b>Outcome per i soggetti senza SVR12</b>						
VF in trattamento <sup>a</sup>	1/210	0,5		0/209	0	
Recidiva <sup>b</sup>	0/210	0		0/209	0	
Altro <sup>c</sup>	0/210	0		0/209	0	

CI = intervallo di confidenza, VF = fallimento virologico

- a. Il VF in trattamento è stato definito come valore confermato di HCV RNA  $\geq 25$  UI/ml dopo un valore di HCV RNA  $< 25$  IU/mL durante il trattamento, aumento confermato di HCV RNA pari a  $1 \log_{10}$  IU/mL rispetto al nadir, o HCV RNA persistentemente  $\geq 25$  IU/mL con almeno 6 settimane di trattamento.
- b. La recidiva è stata definita come valore confermato post-trattamento di HCV RNA  $\geq 25$  IU/mL prima o al raggiungimento dell'SVR12 nei soggetti con HCV RNA inferiore a 25 UI/mL all'ultima osservazione durante almeno 11 settimane di trattamento.
- c. Altro include i soggetti che non hanno raggiunto l'SVR12, ma senza VF in trattamento o recidiva (ad es., valori mancanti di HCV RNA entro la finestra SVR12).

### PEARL-IV– genotipo 1a, naïve al trattamento

PEARL-IV è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato, che è stato condotto in 305 adulti naïve al trattamento con infezione dal virus dell'epatite C cronica di genotipo 1a senza cirrosi. I soggetti sono stati randomizzati in rapporto 1:2 a ricevere Viekirax e dasabuvir, con o senza ribavirina per 12 settimane di trattamento.

I soggetti trattati (N = 305) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: 19-70); il 65,2% era di sesso maschile; l'11,8% era di etnia nera; il 19,7% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m<sup>2</sup>; il 20,7% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 69,2% aveva il genotipo IL28B non-CC; l'86,6% mostrava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 IU/mL; l'18,4% presentava fibrosi portale (F2), il 17,7% fibrosi a ponte (F3).

La Tabella 9 mostra i tassi di SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1a, naïve al trattamento, che hanno ricevuto Viekirax e dasabuvir con o senza ribavirina per 12 settimane nello studio PEARL IV. Viekirax e dasabuvir senza ribavirina è stato non inferiore a Viekirax e dasabuvir con ribavirina

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

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

CI = intervallo di confidenza, VF = fallimento virologico

- Il VF in trattamento è stato definito come valore confermato di HCV RNA  $\geq 25$  UI/ml dopo un valore di HCV RNA  $< 25$  IU/mL durante il trattamento, aumento confermato di HCV RNA pari a  $1 \log_{10}$  IU/mL rispetto al nadir, o HCV RNA persistentemente  $\geq 25$  IU/mL con almeno 6 settimane di trattamento.
- La recidiva è stata definita come valore confermato post-trattamento di HCV RNA  $\geq 25$  IU/mL prima o al raggiungimento dell'SVR12 nei soggetti con HCV RNA inferiore a 25 UI/mL all'ultima osservazione durante almeno 11 settimane di trattamento.
- Altro include i soggetti che non hanno raggiunto l'SVR12, ma senza VF in trattamento o recidiva (ad es., valori mancanti di HCV RNA entro la finestra SVR12).

*Studi clinici in adulti già precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina*

### SAPPHIRE-II– genotipo 1, soggetti precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina

SAPPHIRE-II è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che è stato condotto in 394 soggetti con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1, senza cirrosi, che non avevano ottenuto una SVR con un precedente trattamento con pegIFN/RBV. L'associazione di Viekirax e dasabuvir con ribavirina è stata somministrata per 12 settimane di trattamento. I soggetti randomizzati al braccio placebo hanno ricevuto il placebo per 12 settimane, seguito da Viekirax e dasabuvir in associazione a ribavirina per 12 settimane.

I soggetti trattati (N = 394) avevano un'età mediana di 54 anni (intervallo: 19-71); il 49,0% era null responder al precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 21,8% era partial responder al precedente trattamento con pegIFN/RBV e il 29,2% era relapser al precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 57,6%

era di sesso maschile; l'8,1% era di etnia nera; il 19,8% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m<sup>2</sup>; il 20,6% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; l'89,6% aveva il genotipo IL28B non CC; l'87,1% mostrava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 UI per mL; il 17,8% presentava fibrosi portale (F2), il 14,5% fibrosi a ponte (F3); il 58,4% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a, il 41,4% da HCV di genotipo 1b.

La Tabella 10 mostra i tassi di SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati che hanno ricevuto Viekirax e dasabuvir in associazione a ribavirina per 12 settimane nell'ambito dello studio SAPPHERE-II.

**Tabella 10. SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina dello studio SAPPHERE-II**

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

CI = intervallo di confidenza, VF = fallimento virologico

- Il VF in trattamento è stato definito come valore confermato di HCV RNA  $\geq 25$  UI/ml dopo un valore di HCV RNA  $< 25$  IU/mL durante il trattamento, aumento confermato di HCV RNA pari a 1 log<sub>10</sub> IU/mL rispetto al nadir, o HCV RNA persistentemente  $\geq 25$  IU/mL con almeno 6 settimane di trattamento.
- La recidiva è stata definita come valore confermato post-trattamento di HCV RNA  $\geq 25$  IU/mL prima o al raggiungimento dell'SVR12 nei soggetti con HCV RNA inferiore a 25 UI/mL all'ultima osservazione durante almeno 11 settimane di trattamento.
- Altro include i soggetti che non hanno raggiunto l'SVR12, ma senza VF in trattamento o recidiva (ad es., valori mancanti di HCV RNA entro la finestra SVR12).

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

***PEARL-II – genotipo 1b, soggetti precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina***

PEARL-II è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in aperto, che è stato condotto in 179 soggetti adulti con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 1b, senza cirrosi, che non avevano ottenuto una SVR con un precedente trattamento con pegIFN/RBV. I soggetti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere Viekirax e dasabuvir con o senza ribavirina per 12 settimane di trattamento.

I soggetti trattati (N = 179) avevano un'età mediana di 57 anni (intervallo: 26-70); il 35,2% era null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 28,5% era partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV e il 36,3% era relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 54,2% era di sesso maschile; il 3,9% era di etnia nera; il 21,8% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m<sup>2</sup>; il 12,8% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 90,5% aveva il genotipo IL28B non-CC; l'87,7% mostrava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 IU/mL; il 17,9% presentava fibrosi portale (F2), il 14,0% fibrosi a ponte (F3).

La Tabella 11 mostra i tassi di SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1b precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina che hanno ricevuto Viekirax e dasabuvir con o senza ribavirina per 12 settimane nell'ambito dello studio PEARL II. In questo studio, Viekirax e dasabuvir senza ribavirina si è associato a un tasso di SVR12 (100%) simile a quello di Viekirax e dasabuvir con ribavirina (97,7%).

**Tabella 11. SVR12 per i soggetti con infezione da HCV di genotipo 1b precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina dello studio PEARL II**

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

CI = intervallo di confidenza, VF = fallimento virologico

- Il VF in trattamento è stato definito come valore confermato di HCV RNA  $\geq 25$  UI/ml dopo un valore di HCV RNA  $< 25$  IU/mL durante il trattamento, aumento confermato di HCV RNA pari a  $1 \log_{10}$  IU/mL rispetto al nadir, o HCV RNA persistentemente  $\geq 25$  IU/mL con almeno 6 settimane di trattamento.
- La recidiva è stata definita come valore confermato post-trattamento di HCV RNA  $\geq 25$  IU/mL prima o al raggiungimento dell'SVR12 nei soggetti con HCV RNA inferiore a 25 UI/mL all'ultima osservazione durante almeno 11 settimane di trattamento.
- Altro include i soggetti che non hanno raggiunto l'SVR12, ma senza VF in trattamento o recidiva (ad es., valori mancanti di HCV RNA entro la finestra SVR12).

#### *Studi clinici in soggetti con cirrosi compensata*

##### TURQUOISE-II- genotipo 1, soggetti con cirrosi compensata naïve al trattamento o precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina

TURQUOISE-II è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in aperto, che è stato condotto in modo esclusivo in 380 soggetti con cirrosi compensata (Classe A secondo Child-Pugh) e infezione da HCV di genotipo 1, naïve al trattamento o che non avevano ottenuto una SVR con un precedente trattamento con pegIFN/RBV. L'associazione di Viekirax e dasabuvir con ribavirina è stata somministrata per 12 o 24 settimane di trattamento.

I soggetti trattati (N = 380) avevano un'età mediana di 58 anni (intervallo: 21-71); il 42,1% era naïve al trattamento, il 36,1% era null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV; l'8,2% era partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV, il 13,7% era relapser a precedente trattamento con

pegIFN/RBV; il 70,3% era di sesso maschile; il 3,2% era di etnia nera; il 28,4% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m<sup>2</sup>; il 14,7% aveva una conta piastrinica inferiore a 90x10<sup>9</sup>/L; il 49,7% aveva valori di albumina inferiori a 40 g/L; l'86,1% mostrava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 IU/mL; l'81,8% aveva il genotipo IL28B non CC; il 24,7% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 68,7% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a, il 31,3% da HCV di genotipo 1b.

La Tabella 12 mostra i tassi di SVR12 in soggetti con infezione HCV genotipo 1 con cirrosi compensata e che erano naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegIFN/RBV.

**Tabella 12. SVR12 per soggetti con infezione HCV genotipo 1 con cirrosi compensata e che erano naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegIFN/RBV**

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

CI = intervallo di confidenza, VF = fallimento virologico

- Intervalli di confidenza al 97,5% sono utilizzati per gli endpoint primari di efficacia (tasso complessivo di SVR12); intervalli di confidenza al 95% sono utilizzati per gli endpoint di efficacia aggiuntivi (tassi SVR12 nei soggetti con infezione da HCV di genotipo 1a e 1b).
- Il VF in trattamento è stato definito come valore confermato di HCV RNA  $\geq 25$  UI/ml dopo un valore di HCV RNA  $< 25$  IU/mL durante il trattamento, aumento confermato di HCV RNA pari a 1 log<sub>10</sub> IU/mL rispetto al nadir, o HCV RNA persistentemente  $\geq 25$  IU/mL con almeno 6 settimane di trattamento.
- La recidiva è stata definita come valore confermato post-trattamento di HCV RNA  $\geq 25$  IU/mL prima o al raggiungimento dell'SVR12 nei soggetti con HCV RNA inferiore a 25 UI/mL all'ultima osservazione nel corso di almeno 11 o 22 settimane di trattamento per soggetti assegnati rispettivamente a 12 o 24 settimane di trattamento.
- Altro include i soggetti che non hanno raggiunto l'SVR12, ma senza VF in trattamento o recidiva (ad es., valori mancanti di HCV RNA entro la finestra SVR12).

I tassi di recidiva in funzione dei valori di laboratorio al basale nei soggetti cirrotici con infezione da genotipo GT1a sono presentati nella Tabella 13.

**Tabella 13. TURQUOISE-II: Tassi di recidiva in funzione dei valori di laboratorio al basale dopo 12 e 24 settimane di trattamento nei soggetti con infezione da genotipo 1a e cirrosi compensata**

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

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

#### Analisi dei dati aggregati degli studi clinici

##### *Durata della risposta*

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

##### *Analisi dei dati aggregati di efficacia*

Negli studi clinici di fase 3, 1083 soggetti (inclusi 189 con cirrosi compensata) con infezione da HCV di genotipo 1 hanno ricevuto i dosaggi raccomandati per il sottotipo del genotipo 1 dell'HCV, lo stato di cirrosi e per caratteristiche basali pertinenti. La Tabella 14 mostra i tassi di SVR in questi soggetti.

Nei soggetti che hanno ricevuto i dosaggi raccomandati, complessivamente il 97% ha ottenuto una SVR (dei 189 soggetti con cirrosi compensata il 96% ha ottenuto l'SVR), mentre lo 0,5% ha sperimentato un breakthrough virologico e l'1,3% una recidiva post-trattamento.

**Tabella 14. Tassi di SVR12 per i regimi di trattamento raccomandati in base alla popolazione di pazienti**

	HCV Genotipo 1b		HCV Genotipo 1a	
	Senza cirrosi	Con cirrosi compensata	Senza cirrosi	Con cirrosi compensata
	Viekirax e dasabuvir	Viekirax e dasabuvir con RBV	Viekirax e dasabuvir con RBV	Viekirax e dasabuvir con RBV
	12 settimane	12 settimane	12 settimane	24settimane
Naïve al trattamento	100% (210/210)	100% (22/22)	96% (403/420)	95% (53/56)
Precedentemente trattati con pegINF + RBV	100% (91/91)	98% (45/46)	96% (166/173)	95% (62/65)
Precedente recidiva	100% (33/33)	100% (14/14)	94% (47/50)	100% (13/13)
Precedente partial response	100% (26/26)	86% (6/7)	100% (36/36)	100% (10/10)
Precedente null response	100% (32/32)	100% (25/25)	95% (83/87)	93% (39/42)
<b>TOTALE</b>	100% (301/301)	99% (67/68)	96% (569/593)	95% (115/121)

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

Viekirax con ribavirina e senza dasabuvir è stato valutato per 12 settimane in soggetti non cirrotici di genotipo 1 naïve al trattamento e precedentemente trattati in uno studio di fase 2 M11-652 (AVIATOR). Le dosi di paritaprevir erano 100 mg e 200 mg e ombitasvir 25 mg. Ribavirina è stato dosato in base al peso (1000 mg - 1200 mg al giorno). Nel complesso, 72 su 79 soggetti naïve (45 su 52 GT1a e 27 su 27 GT1b) e 40 su 45 soggetti precedentemente trattati (21 su 26 GT1a e 19 su 19 GT1b) hanno ottenuto una SVR12 dopo 12 settimane di trattamento.

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

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

#### *Studio clinico in soggetti con co-infezione da HCV di genotipo 1/HIV-1*

In uno studio clinico in aperto (TURQUOISE-I), la sicurezza e l'efficacia di 12 o 24 settimane di trattamento con Viekirax, dasabuvir e ribavirina sono state valutate in 63 soggetti con epatite C cronica di genotipo 1, coinfectati con HIV-1. Vedere il paragrafo 4.2 per le raccomandazioni posologiche nei pazienti con coinfezione HCV/HIV-1. I soggetti seguivano un regime stabile di terapia antiretrovirale (ART) anti-

HIV-1, comprendente atazanavir potenziato con ritonavir o raltegravir, somministrati insieme a un backbone di tenofovir + emtricitabina o lamivudina.

I soggetti trattati (N = 63) avevano un'età mediana di 51 anni (intervallo: 31-69); il 24% dei soggetti era di etnia nera; l'81% dei soggetti presentava un genotipo IL28B non-CC; il 19% aveva una cirrosi compensata; il 67% era naïve al trattamento per infezione da HCV; il 33% aveva fallito un precedente trattamento con pegIFN/RBV; l'89% presentava un'infezione da HCV di genotipo 1a.

La Tabella 15 mostra i tassi di SVR12 per i soggetti con infezione da HCV di genotipo 1 e co-infezione da HIV-1 nello studio TURQUOISE-I.

**Tabella 15. SVR12 nei soggetti con co-infezione da HIV-1 dello studio TURQUOISE-I**

Endpoint	Braccio A	Braccio B
	12 settimane N = 31	24 settimane N = 32
SVR12, n/N(%) [95% CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Outcome per i soggetti senza SVR12		
Fallimento virologico <sup>a</sup> in trattamento	0	1
Recidiva <sup>b</sup> post-trattamento	1	2 <sup>c</sup>
Altro <sup>d</sup>	1	0

- Il VF è stato definito come valore confermato di HCV  $\geq 25$  IU/mL dopo HCV RNA  $< 25$  IU/mL durante il trattamento, aumento confermato di HCV RNA rispetto al nadir pari a  $1 \log_{10}$  IU/mL o HCV RNA persistentemente  $\geq 25$  IU/mL con almeno 6 settimane di trattamento.
- La recidiva è stata definita come valore confermato di HCV RNA  $\geq 25$  IU/mL post-trattamento prima o al raggiungimento di SVR12 nei soggetti con HCV RNA  $< 25$  IU/mL all'ultima osservazione nel corso di almeno 11 settimane di trattamento.
- Questi fallimenti virologici sembrano essere stati provocati da una reinfezione in base alle analisi di campioni basali e dopo fallimento virologico
- Altro include i soggetti che non hanno raggiunto l'SVR12, ma senza VF in trattamento o recidiva (ad es., valori mancanti di HCV RNA entro la finestra SVR12).

Nello studio TURQUOISE-I, i tassi di SVR12 nei soggetti con co-infezione HCV/HIV-1 sono stati coerenti con i tassi di SVR12 osservati negli studi di fase 3 in soggetti con sola infezione da HCV. Sette su 7 soggetti con infezione da genotipo 1b e 51 su 56 soggetti con infezione da genotipo 1a hanno ottenuto una SVR12. Cinque su 6 soggetti con cirrosi compensata in ciascun braccio hanno ottenuto una SVR12.

#### *Studio clinico in soggetti trapiantati di fegato con infezione da HCV di genotipo 1*

Nello studio CORAL-I, la sicurezza e l'efficacia di Viekirax e dasabuvir con ribavirina sono state studiate per 24 settimane in 34 pazienti trapiantati di fegato con infezione da HCV di genotipo 1, che al momento dell'arruolamento si trovavano ad almeno 12 mesi dal trapianto. La dose di ribavirina è stata lasciata a discrezione dello sperimentatore, con la maggior parte dei pazienti trattati con una dose iniziale compresa tra 600 e 800 mg al giorno e una dose giornaliera compresa tra 600 e 800 mg al termine del trattamento.

Sono stati arruolati 34 soggetti (29 con infezione da HCV di genotipo 1a e 5 con infezione da HCV di genotipo 1b) che non avevano ricevuto un trattamento per l'infezione da HCV dopo il trapianto e presentavano un punteggio METAVIR per la fibrosi pari a F2 o inferiore. Trentatré su 34 soggetti (97,1%) hanno ottenuto una SVR12 (96,6% nei soggetti con infezione da genotipo 1a e 100% nei soggetti con

infezione da genotipo 1b). Un soggetto con infezione da HCV di genotipo 1a ha avuto una recidiva post-trattamento.

#### *Studio clinico in pazienti in corso di terapia sostitutiva degli oppiacei*

In uno studio di fase 2, multicentrico, in aperto, a braccio singolo, 38 soggetti con infezione da genotipo 1, non cirrotici, naïve al trattamento o già precedentemente trattati con pegIFN/RBV, in terapia con dosi stabili di metadone (N=19) o buprenorfina +/- naloxone (N=19) hanno ricevuto 12 settimane di Viekirax e dasabuvir con ribavirina. I soggetti trattati avevano un'età mediana di 51 anni (intervallo: 26-64); il 65,8% era di sesso maschile e il 5,3% di etnia nera. Una maggioranza (86,8%) presentava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 IU/mL e una maggioranza (84,2%) aveva un'infezione da genotipo 1a; il 68,4% presentava un genotipo IL28B non-CC; il 15,8% mostrava fibrosi portale (F2) e il 5,3% fibrosi a ponte (F3); il 94,7% era naïve a precedente trattamento per infezione da HCV.

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

#### *Studio clinico in soggetti con epatite C cronica di genotipo 4*

##### *PEARL-I-genotipo 4, soggetti naïve al trattamento o precedentemente trattati con peginterferone + ribavirina*

PEARL-I è uno studio multicentrico globale, randomizzato, in aperto, che è stato condotto in 135 soggetti adulti con infezione cronica da virus dell'epatite C di genotipo 4, senza cirrosi, naïve al trattamento o che non avevano ottenuto una SVR al precedente trattamento con pegIFN/RBV. I soggetti naïve al trattamento sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere ombitasvir, paritaprevir e ritonavir con o senza ribavirina per 12 settimane di trattamento. I soggetti precedentemente trattati con pegIFN/RBV hanno ricevuto ombitasvir, paritaprevir e ritonavir in associazione a ribavirina per 12 settimane.

I soggetti trattati (N = 135) avevano un'età mediana di 51 anni (intervallo: 19-70); il 63,7% era naïve al trattamento, il 17,0% era null responder al precedente trattamento con pegIFN/RBV, il 6,7% era partial responder al precedente trattamento con pegIFN/RBV, il 12,6% era relapser al precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 65,2% era di sesso maschile; l'8,9% era di etnia nera, il 14,1% aveva un indice di massa corporea pari almeno a 30 kg/m<sup>2</sup>; il 69,6% presentava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 UI /mL; il 78,5% aveva il genotipo IL28B non-CC; il 6,7% mostrava fibrosi a ponte (F3).

La Tabella 16 mostra i tassi di SVR12 per i soggetti con infezione da HCV di genotipo 4 naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegIFN/RBV che hanno ricevuto ombitasvir, paritaprevir e ritonavir con o senza ribavirina per 12 settimane nell'ambito dello studio PEARL I.

**Tabella 16. SVR12 per i soggetti con infezione da HCV di genotipo 4 naïve al trattamento o precedentemente trattati con pegINF/RBV dello studio PEARL I**

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

VF = fallimento virologico

- a. Il VF in trattamento è stato definito come valore confermato di HCV RNA  $\geq 25$  UI/ml dopo un valore di HCV RNA  $< 25$  IU/mL durante il trattamento, aumento confermato di HCV RNA pari a  $1 \log_{10}$  IU/mL rispetto al nadir, o HCV RNA persistentemente  $\geq 25$  IU/mL con almeno 6 settimane di trattamento.
- b. La recidiva è stata definita come valore confermato post-trattamento di HCV RNA  $\geq 25$  IU/mL prima o al raggiungimento dell'SVR12 nei soggetti con HCV RNA inferiore a 25 UI/mL all'ultima osservazione nel corso di almeno 11 o 22 settimane di trattamento per soggetti assegnati rispettivamente a 12 o 24 settimane di trattamento.
- c. Altro include i soggetti che non hanno raggiunto l'SVR12, ma senza VF in trattamento o recidiva (ad es., valori mancanti di HCV RNA entro la finestra SVR12).

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

### Popolazione pediatrica

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

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche dell'associazione di Viekirax e dasabuvir sono state valutate in soggetti adulti sani e in soggetti con epatite C cronica. La Tabella 17 mostra la media dei valori di  $C_{max}$  e AUC di Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg una volta al giorno con dasabuvir 250 mg due volte al giorno dopo somministrazioni multiple con il cibo in volontari sani.

**Tabella 17 Medie geometriche di  $C_{max}$  e AUC per Viekirax 150 mg/100 mg /25 mg una volta al giorno con dasabuvir 250 mg due volte al giorno dopo somministrazione multiple con il cibo in volontari sani**

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

## Assorbimento

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

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

### *Effetti di paritaprevir/ritonavir su ombitasvir e dasabuvir*

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

### *Effetti di ombitasvir su paritaprevir/ritonavir e dasabuvir*

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

### *Effetti di dasabuvir su paritaprevir/ritonavir e ombitasvir*

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

### *Effetti dell'assunzione di cibo*

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

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

## Distribuzione

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

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

## Biotrasformazione

### *Ombitasvir*

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

#### *Paritaprevir*

Paritaprevir è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e, in misura minore, dal CYP3A5. Dopo la somministrazione di una singola dose orale da 200 mg/100 mg di <sup>14</sup>C-paritaprevir/ritonavir nell'uomo, il farmaco parentale è stato il principale componente presente in circolo, rendendo conto di circa il 90% della radioattività plasmatica. Almeno 5 metaboliti minori di paritaprevir, responsabili di circa il 10% della radioattività plasmatica, sono stati individuati in circolo. Questi metaboliti non hanno attività antivirale.

#### *Ritonavir*

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

#### Eliminazione

##### *Ombitasvir*

Dopo somministrazione di ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir, l'emivita plasmatica media di ombitasvir è stata di circa 21-25 ore. Dopo una singola dose da 25 mg di <sup>14</sup>C-ombitasvir, circa il 90% della radioattività è stato recuperato nelle feci e il 2% nelle urine. Il farmaco parentale immutato ha reso conto dell'88% della radioattività totale rilevabile nelle feci, a indicare che l'escrezione biliare è la principale via di eliminazione di ombitasvir.

##### *Paritaprevir*

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

##### *Ritonavir*

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

#### Dati di interazione *in vitro*

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

## Popolazioni speciali

### *Anziani*

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

### *Sesso o peso corporeo*

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

### *Razza o etnia*

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

### *Compromissione renale*

Le variazioni nell'esposizione a ombitasvir, paritaprevir e dasabuvir nei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave non sono considerate clinicamente significative. Nei pazienti con infezione da HCV con insufficienza renale lieve, moderata o grave non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di Viekirax con e senza dasabuvir (vedere paragrafo 4.2). Viekirax non è stato studiato in pazienti dializzati con infezione da HCV.

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

### *Dopo somministrazione di Viekirax e dasabuvir*

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

### *Dopo somministrazione di Viekirax*

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

### *Compromissione epatica*

Le variazioni nell'esposizione a ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir e ritonavir in soggetti con insufficienza epatica lieve (Classe A secondo Child-Pugh) e moderata (Classe B secondo Child-Pugh) non sono considerate clinicamente significative. Nessun aggiustamento della dose di Viekirax o dasabuvir è raccomandato nei pazienti con infezione da HCV con insufficienza epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2).

### *Dopo somministrazione di Viekirax e dasabuvir*

La farmacocinetica dell'associazione di ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg e ritonavir 100 mg con dasabuvir 400 mg è stata valutata in soggetti con insufficienza epatica lieve (Classe A secondo Child-Pugh), moderata (Classe B secondo Child-Pugh) e grave (Classe C secondo Child-Pugh).

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

In soggetti con insufficienza epatica moderata, i valori medi di  $C_{max}$  e AUC di ombitasvir e ritonavir sono diminuiti in percentuale tra il 29% e il 30% e tra il 30% e il 33%, rispettivamente, mentre i valori medi di  $C_{max}$  e AUC di paritaprevir sono aumentati dal 26% al 62% rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. La sicurezza e l'efficacia di Viekirax e dasabuvir non sono state stabilite nei pazienti con infezione da HCV con insufficienza epatica moderata (Classe B secondo Child-Pugh), tuttavia sulla base di studi di farmacocinetica non dovrebbe essere richiesto nessun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

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

### *Dopo somministrazione di Viekirax*

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

### *Popolazione pediatrica*

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### *Ombitasvir*

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

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

Lo studio sulla cancerogenicità di ombitasvir nei ratti è tuttora in corso.

Ombitasvir si è associato a malformazioni nei conigli per esposizioni massimali possibili 4 volte superiori rispetto all'esposizione AUC alla dose clinica raccomandata. Malformazioni con bassa incidenza sono state osservate prevalentemente a carico degli occhi (microftalmia) e dei denti (assenza degli incisivi). Nei topi, un aumento dell'incidenza di malformazioni palpebrali è stato riscontrato in feti di madri che avevano ricevuto ombitasvir; tuttavia, la relazione con la somministrazione di ombitasvir è incerta. I principali metaboliti umani inattivi di ombitasvir non sono risultati teratogeni nel topo a dosi circa 26 volte più alte rispetto alla dose clinica raccomandata nell'uomo. Ombitasvir non ha avuto alcun effetto sulla fertilità quando valutato nei topi.

Ombitasvir immodificato è stato il principale componente osservato nel latte di femmine di ratto in allattamento, senza effetti sui cuccioli allattati. I derivati di ombitasvir hanno attraversato in minima parte la placenta in femmine di ratto gravide.

#### *Paritaprevir/ritonavir*

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

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

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

### Nucleo della compressa

Copovidone

Vitamina E polietilenglicole succinato

Glicole propilenico monolaurato

Sorbitan monolaurato

Silice colloidale anidra (E551)

Sodio stearil fumarato

### Film di rivestimento:

Polivinil alcool (E1203)

Glicole polietilenico 3350

Talco (E553b)

Biossido di titanio (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PE/PCTFE, rivestiti con foglio di alluminio.

56 compresse (confezione multipla contenente 4 astucci interni da 14 compresse ognuno).

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Ltd

M Maidenhead

SL6 4XE

Regno Unito

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

EU/1/14/982/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
GERMANIA

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

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

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Regno Unito

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

EU/1/14/982/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

viekirax

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

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

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

### 9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Regno Unito

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

EU/1/14/982/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

viekirax

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER IN ALLUMINIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

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

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

AbbVie Ltd

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

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

#### **Contenuto di questo foglio**

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

#### **1. Che cos'è Viekirax e a cosa serve**

Viekirax è un medicinale antivirale usato per il trattamento degli adulti con epatite C (una malattia infettiva che colpisce il fegato, causata dal virus dell'epatite C) cronica (a lungo termine). Esso contiene i principi attivi ombitasvir, paritaprevir e ritonavir.

L'azione combinata delle tre sostanze attive impedisce al virus dell'epatite C di moltiplicarsi e infettare nuove cellule, eliminando così il virus dal sangue dopo un certo periodo di tempo. Ombitasvir e paritaprevir bloccano due proteine essenziali alla replicazione del virus. Ritonavir agisce come "potenziatore" per prolungare l'attività di paritaprevir nel sangue.

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

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

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Viekirax

### Non prenda Viekirax

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

<b>Medicinali che non deve assumere con Viekirax</b>	
<b>Medicinale o sostanza attiva</b>	<b>Scopo del medicinale</b>
Alfuzosina	per l'ingrossamento della prostata
Amiodarone	usato per correggere il battito cardiaco irregolare
astemizolo, terfenadina	per i sintomi allergici. Questi medicinali potrebbero essere disponibili senza una prescrizione medica
atorvastatina, lovastatina, simvastatina	per abbassare il colesterolo nel sangue
carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale	per l'epilessia
Cisapride	per alleviare alcuni disturbi gastrici
claritromicina, acido fusidico, rifampicina, telitromicina	per le infezioni batteriche
colchicina in pazienti che hanno problemi epatici o renali gravi	per trattare gli attacchi di gotta
Conivaptan	per normalizzare i livelli di sodio nel sangue
efavirenz, etravirina, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, nevirapina, indinavir, cobicistat	per l'infezione da HIV
Enzalutamide	per il tumore prostatico
ergotamina, diidroergotamina	per il mal di testa emicranico
ergonovina, metilergometrina	usato durante il parto
medicinali contenenti etinilestradiolo, come la maggior parte delle pillole anticoncezionali e degli anelli vaginali utilizzati a scopo contraccettivo	per la contraccezione
itraconozolo, ketoconozolo, posaconazolo, voriconazolo	per le infezioni micotiche
midazolam, triazolam (quando assunti per via orale)	per l'ansia o i disturbi del sonno
Mitotane	per i sintomi dei tumori maligni delle ghiandole surrenaliche
Pimozide	per la schizofrenia
Quetiapina	per la schizofrenia, il disturbo bipolare e il disturbo depressivo maggiore
Chinidina	usata per correggere il ritmo cardiaco irregolare o per la malaria
salmeterolo	per l'asma
sildenafil	quando usato per trattare una malattia di cuore e polmoni chiamata "ipertensione"

	arteriosa polmonare”
erba di San Giovanni ( <i>hypericum perforatum</i> )	medicinale fitoterapico per l’ansia e la depressione moderata. Questo medicinale è disponibile senza prescrizione medica
ticagrelor	impedisce al sangue di coagulare

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

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Viekirax se ha una malattia del fegato diversa dall’epatite C.

Durante il trattamento con Viekirax e dasabuvir, informi il medico se manifesta i seguenti sintomi, in quanto potrebbero indicare un peggioramento dei problemi al fegato:

- manifesta nausea, vomito o perdita dell’appetito
- nota un ingiallimento della pelle o degli occhi
- le urine appaiono più scure del normale

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

### Analisi del sangue

Il medico le prescriverà delle analisi del sangue prima, durante e dopo il trattamento con Viekirax. In questo modo il medico potrà:

- Decidere quali altri medicinali deve assumere insieme a Viekirax e per quanto tempo.
- Confermare che il trattamento è stato efficace e in lei non è più presente il virus dell’epatite C.
- Verificare gli effetti indesiderati di Viekirax o di altri medicinali antivirali che il medico le ha prescritto di assumere insieme a Viekirax (come “dasabuvir” e “ribavirina”).

### **Bambini e adolescenti**

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

### **Altri medicinali e Viekirax**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere un qualsiasi altro medicinale.

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

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

<b>Informi il medico se sta assumendo questi medicinali prima di assumere Viekirax</b>	
<b>Medicinale o sostanza attiva</b>	<b>Scopo del medicinale</b>
alprazolam	per l'ansia, gli attacchi di panico e i disturbi del sonno
ciclosporina, tacrolimus	per sopprimere il sistema immunitario
colchicina	per trattare gli attacchi di gotta
digossina, amlodipina, nifedipina, valsartan, diltiazem, verapamil	per problemi cardiaci o per l'ipertensione
furosemide	per l'accumulo di liquidi in eccesso nel corpo
levotiroxina	per problemi alla tiroide
rilpivirina, darunavir, atazanavir	per l'infezione da HIV
omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo	per le ulcere gastriche e altri problemi allo stomaco
imatinib	per il trattamento di alcuni tumori del sangue
fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina,	per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue
dabigatran, warfarin	per fluidificare il sangue
fexofenadina	per la febbre da fieno
s-mefenitoina	per l'epilessia
sulfasalazina	per le malattie infiammatorie intestinali
repaglinide	per abbassare la glicemia
eritromicina	per le infezioni batteriche
medicinali steroidei o corticosteroidi (come fluticasone)	per numerose condizioni patologiche diverse, incluse malattie gravi e allergie
trazodone	per l'ansia e la depressione

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

### **Gravidanza**

Le donne non devono intraprendere una gravidanza mentre loro stesse o i loro partner sono in corso di trattamento con Viekirax e ribavirina, perché la ribavirina può provocare gravi malformazioni congenite o la morte del feto.

- Non inizi il trattamento se è incinta.
- Eviti di intraprendere una gravidanza durante il trattamento.
- Se lei o la sua partner resta incinta durante il trattamento con Viekirax o nei 6 mesi seguenti, si rivolga immediatamente al medico.

Chieda consiglio al medico o al farmacista se sta assumendo Viekirax con o senza ribavirina e lei o la sua partner state pianificando una gravidanza.

Legga il paragrafo “Gravidanza” dei fogli illustrativi degli altri medicinali antivirali che sta assumendo con Viekirax (come “dasabuvir” e “ribavirina”). È importante che sia gli uomini che le donne leggano tali informazioni.

## **Contracezione**

- Se sta assumendo Viekirax con ribavirina, lei o il/la suo/a partner dovete usare una misura contraccettiva efficace durante e per 6 mesi dopo la fine del trattamento. Chieda consiglio al medico su quale può essere la misura contraccettiva ottimale per lei.
- Se sta usando un medicinale contraccettivo contenente etinilestradiolo, informi il medico prima di assumere Viekirax. Il medico le chiederà di interromperlo e di sostituirlo con un altro tipo di medicinale contraccettivo durante il trattamento con Viekirax.

Legga il paragrafo “Contracezione” dei fogli illustrativi degli altri medicinali antivirali che sta assumendo con Viekirax (come “dasabuvir” e “ribavirina”). È importante che sia gli uomini che le donne leggano tali informazioni.

## **Allattamento**

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

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

## **3. Come prendere Viekirax**

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

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

### **Quanto medicinale prendere**

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

### **Come prendere Viekirax**

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

### **Per quanto tempo prendere Viekirax**

Prenderà Viekirax per 12 o 24 settimane. Il medico le dirà quanto durerà il suo trattamento. Non smetta di prendere Viekirax fino a quando non glielo dirà il medico. È molto importante che completi l'intero ciclo di trattamento, in modo da dare al medicinale la miglior possibilità di eliminare l'infezione da virus dell'epatite C.

### **Se prende più Viekirax di quanto deve**

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

### **Se dimentica di prendere Viekirax**

È importante non dimenticare alcuna dose di questo medicinale. Se dimentica una dose e:

- **Mancano più di 12 ore** prima della dose successiva - prenda la dose dimenticata il prima possibile con del cibo.
- **Mancano meno di 12 ore** alla dose successiva - non assuma la dose dimenticata, prenda la dose successiva come al solito insieme al cibo.

Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

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

## **4. Possibili effetti indesiderati**

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

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

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

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

- Prurito

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

**Molto comuni:** possono interessare più di 1 persona su 10

- Sensazione di stanchezza (fatica)
- Sensazione di malessere (nausea)
- Prurito
- Difficoltà a dormire (insonnia)
- Sensazione di debolezza o perdita di energia (astenia).

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

- Anemia (basso numero di globuli rossi).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

## **5. Come conservare Viekirax**

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Viekirax**

- Ogni compressa contiene 12,5 mg di ombitasvir, 75 mg di paritaprevir e 50 mg di ritonavir.
- Gli altri componenti sono:
  - Nucleo della compressa: copovidone, vitamina E, glicole polietilenico succinato, glicole propilenico monolaurato, sorbitan monolaurato, silice colloidale anidra (E551), sodio stearil fumarato.
  - Film di rivestimento: polivinil alcool (E1203), glicole polietilenico 3350, talco (E553b), biossido di titanio (E171) e ossido di ferro rosso (E172).

### **Descrizione dell'aspetto di Viekirax e contenuto della confezione**

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

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Regno Unito

### **Produttore**

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 53038305

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

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