

Agenzia Italiana del Farmaco

**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 la Tabella 1).

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

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

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, fare riferimento 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, la posologia di ribavirina è

stata personalizzata e la maggior parte dei soggetti ha ricevuto una dose compresa tra 600 e 800 mg al giorno (vedere paragrafo 5.1). Per le raccomandazioni posologiche con gli inibitori della calcineurina, vedere il paragrafo 4.5.

#### *Anziani*

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

#### *Compromissione renale*

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

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A secondo Child-Pugh) non è necessario alcun aggiustamento della dose di Viekirax. Viekirax non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B secondo Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). 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 di seguito.

Substrati del CYP3A4:

- alfuzosina cloridrato
- amiodarone, disopiramide, dronedarone, chinidina, ranolazina
- astemizolo, terfenadina

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

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

Induttori enzimatici:

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

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

Inibitori del CYP3A4:

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

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

##### Avvertenze generali

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

##### Rischio di scompenso epatico e insufficienza epatica in pazienti con cirrosi

Lo scompenso epatico e l'insufficienza epatica, inclusi il trapianto di fegato o gli esiti fatali, sono stati riportati successivamente all'immissione in commercio in pazienti trattati con Viekirax con o senza dasabuvir e con o senza ribavirina. La maggior parte dei pazienti, che ha manifestato tali esiti gravi,

presentava evidenza di cirrosi avanzata o scompensata prima di iniziare la terapia. Sebbene a causa della malattia epatica avanzata di base sia difficile determinarne la causalità, non è possibile escludere un potenziale rischio.

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

Per i pazienti con cirrosi:

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

#### Aumento dei livelli di ALT

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

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

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

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

### Gravidanza e uso concomitante di ribavirina

Si rimanda anche al paragrafo 4.6.

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

### Utilizzo con tacrolimus, sirolimus e everolimus

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

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

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

### Attività specifica per genotipo

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

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

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

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

## Ri-trattamento

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

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

È necessario prestare cautela quando Viekirax viene somministrato con fluticasone o altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4. L'uso concomitante di glucocorticoidi per via inalatoria metabolizzati dal CYP3A può aumentare l'esposizione sistemica ai glucocorticoidi, e sono stati riportati casi di sindrome di Cushing e successiva soppressione surrenalica con regimi contenenti ritonavir. L'uso concomitante di Viekirax e glucocorticoidi, in particolare per periodi di tempo prolungati, deve essere iniziato solo se i potenziali benefici del trattamento superano i rischi di effetti sistemici 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 paragrafi 4.3 e 4.5).

## Uso con statine

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

### *Rosuvastatina*

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

### *Pitavastatina e fluvastatina*

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

## Trattamento dei pazienti con co-infezione da HIV

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

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



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

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

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

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

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

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

#### Riattivazione del virus dell'epatite B

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

#### Depressione o malattia psichiatrica

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

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

### Interazioni farmacocinetiche

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

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

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

#### *Medicinali metabolizzati dal CYP3A4*

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

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

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

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

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

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

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

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

*Medicinali trasportati dalla P-gp a livello intestinale*

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

*Medicinali metabolizzati per glucuronidazione (UGT1A1)*

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

*Medicinali metabolizzati dal CYP2C19*

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

*Medicinali metabolizzati dal CYP2C9*

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

*Medicinali metabolizzati dal CYP2D6 o dal CYP1A2*

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

*Medicinali escreti per via renale mediante proteine di trasporto*

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

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

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

### *Medicinali che inibiscono il CYP3A4*

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

### *Induttori enzimatici*

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

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

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

### *Medicinali che inibiscono le proteine di trasporto*

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

## Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

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

## Studi di interazione farmacologica

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

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

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

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), rilpivirina, abacavir/lamivudina, dolutegravir, metformina, sulfametossazolo/trimetoprim, ciclobenzaprina, carisoprodolo, idrocodone/paracetamolo o diazepam. Di conseguenza, per questi medicinali, i risultati e le raccomandazioni posologiche del regime di Viekirax con dasabuvir possono essere estrapolate a Viekirax senza dasabuvir.

La direzione della freccia indica la direzione della variazione nell'esposizione ( $C_{max}$  e AUC) a paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir e al medicinale co-somministrato ( $\uparrow$  = 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	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	$C_{max}$	AUC	$C_{trough}$	Commenti clinici
<b>ANTAGONISTA DEI RECETTORI ALFA 1 ADRENERGICI</b>						
Alfuzosina  Meccanismo: inibizione del CYP3A da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  $\uparrow$ alfuzosina				L'uso concomitante è controindicato (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:  $\uparrow$ sulfasalazina				Deve essere prestata cautela quando sulfasalazina è co- somministrata con Viekirax con o senza dasabuvir.
<b>INIBITORE DEI RECETTORI DELL'ANGIOTENSINA</b>						
Valsartan Losartan Candesartan  Meccanismo: inibizione di CYP3A4 e/o OATP1B da parte di paritaprevir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  $\uparrow$ valsartan $\uparrow$ losartan $\uparrow$ candesartan				Si raccomandano il monitoraggio clinico e la riduzione della dose per gli inibitori dei recettori dell'angiotensina quando co- somministrati con Viekirax con o senza dasabuvir.
<b>ANTIANGINOSI/ANTIARITMICI</b>						
Amiodarone Disopiramide Dronedarone Chinidina Ranolazina  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  $\uparrow$ amiodarone $\uparrow$ disopiramide $\uparrow$ dronedarone $\uparrow$ chinidina $\uparrow$ ranolazina				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
Digossina  0,5 mg in dose singola  Meccanismo: inibizione della P-gp da parte di paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↔ digossina	1,15 (1,04- 1,27)	1,16 (1,09- 1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Sebbene non sia necessario un aggiustamento della dose di digossina, è raccomandato un appropriato monitoraggio dei livelli sierici di digossina.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97- 1,10)	1,00 (0,98- 1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80- 1,06)	0,94 (0,81- 1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92- 1,07)	0,97 (0,91- 1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax senza dasabuvir	↑ digossina	1,58 (1,43- 1,73)	1,36 (1,21- 1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Diminuire del 30- 50% la dose di digossina. Si raccomanda un appropriato monitoraggio dei livelli sierici di digossina.
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
	<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).	

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
Sulfametossazolo, Trimetoprim  800/160 mg due volte al giorno  Meccanismo: aumento del dasabuvir probabilmente dovuto all'inibizione del CYP2C8 da parte di trimetoprim	Viekirax + dasabuvir	↑ Sulfametossa- zolo,	1,21 (1,15- 1,28)	1,17 (1,14- 1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Non è necessario un aggiustamento della dose per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↑ trimetoprim	1,17 (1,12- 1,22)	1,22 (1,18- 1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83- 0,94)	0,85 (0,80- 0,90)	NA	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61- 1,01)	0,87 (0,72- 1,06)	NA	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02- 1,31)	1,33 (1,23- 1,44)	NA	
Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.					
<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).	
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 e altri antagonisti della vitamina K	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95- 1,17)	0,88 (0,81- 0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Sebbene non siano attese variazioni della farmacocinetica di warfarin, si raccomanda di eseguire un attento
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85- 1,08)	0,88 (0,81- 0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔	0,94	0,96	0,98	

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
		ombitasvir	(0,89-1,00)	(0,93-1,00)	(0,95-1,02)	monitoraggio dell'INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Viekirax ± dasabuvir.
		↔ 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, seguita 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	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
	↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	NA		
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Fenobarbitale  Meccanismo:	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:			L'uso concomitante è controindicato	



Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
induzione del CYP3A4 da parte di fenobarbitale.		↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				(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-dimetil citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
	Viekirax senza dasabuvir	↓ escitalopram	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir			
	↔ S-desmetil citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	NA		
↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.					
↔ paritaprevir						
Duloxetina 60 mg in dose singola	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetina	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per duloxetina.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	Non è necessario alcun aggiustamento

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81- 1,09)	0,92 (0,81- 1,04)	0,88 (0,76-1,01)	della dose per Viekirax con o senza dasabuvir.
	Viekirax senza dasabuvir	↔ duloxetina	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63- 1,81)	0,96 (0,70- 1,32)	0,93 (0,76-1,14)	
Tradozone  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non 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/riton avir/ombitasvir	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/riton avir/ombitasvir	Viekirax con dasabuvir	↑ keto- conazolo	1,15 (1,09- 1,21)	2,17 (2,05- 2,29)	NA	L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90- 1,06)	1,17 (1,11- 1,24)	NA	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11- 1,69)	1,98 (1,63- 2,42)	NA	
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03- 1,32)	1,42 (1,26- 1,59)	NA	
	Viekirax senza dasabuvir	↑ keto- conazolo	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32- 2,26)	2,16 (1,76- 2,66)	NA	

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
Itraconazolo Posaconazolo  Meccanismo: inibizione di CYP3A4 e/o P- gp da parte di itraconazolo, posaconazolo e paritaprevir/riton avir/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 O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</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 di OATP1B1 da parte di paritaprevir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ fexofenadina				Deve essere prestata cautela quando Viekirax con o senza dasabuvir è co-somministrato con fexofenadina.
<b>IPOLIPEMIZZANTI</b>						
Gemfibrozil 600 mg due volte al giorno  Meccanismo: l'aumento dell'esposizione a dasabuvir è dovuto probabilmente all'inibizione del	paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94- 1,57)	1,38 (1,18- 1,61)	NA	L'uso concomitante di Viekirax con dasabuvir è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71- 2,38)	11,25 (9,05- 13,99 )	NA	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato; nessuna interazione attesa quando gemfibrozil è usato in associazione con Viekirax senza dasabuvir.				Non è necessario alcun aggiustamento

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
CYP2C8 e l'aumento dell'esposizione a paritaprevir è potenzialmente dovuto all'inibizione di OATP1B1 da parte di gemfibrozil.						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>						
Lurasidone Pimozide Quetiapina  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ pimozide ↑ quetiapina ↑ lurasidone				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>AGENTI ANTIPIASTRINICI</b>						
Ticagrelor  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ ticagrelor				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>IPOGLICEMIZZANTI ORALI BIGUANIDI</b>						
Metformina  500 mg in dose singola	Viekirax + dasabuvir	↓ metformina	0.77 (0.71-0.83)	0.90 (0.84-0.97)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per metformina quando co-somministrata con Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0.92 (0.87-0.98)	1.01 (0.97-1.05)	1.01 (0.98-1.04)	
		↓ paritaprevir	0.63 (0.44-0.91)	0.80 (0.61-1.03)	1.22 (1.13-1.31)	
		↔ dasabuvir	0.83 (0.74-0.93)	0.86 (0.78-0.94)	0.95 (0.84-1.07)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
<b>CALCIOANTAGONISTI</b>						

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici	
Amlodipina  5 mg in dose singola  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipina	1,26 (1,11- 1,44)	2,57 (2,31- 2,86)	NA	Ridurre la dose di amlodipina del 50% e monitorare i pazienti per gli effetti clinici.	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95- 1,06)	1,00 (0,97- 1,04)	1,00 (0,97-1,04)		
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64- 0,94)	0,78 (0,68- 0,88)	0,88 (0,80-0,95)		
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97- 1,14)	1,01 (0,96- 1,06)	0,95 (0,89-1,01)		
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.					
Diltiazem Verapamil  Meccanismo: inibizione del CYP3A4.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ diltiazem, verapamil  ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir				Si consiglia cautela a causa del previsto aumento dell' esposizione a paritaprevir.  Si raccomanda la diminuzione della dose e il monitoraggio clinico dei calcio-antagonisti quando co- somministrati con Viekirax con e senza dasabuvir.	
Nifedipina  Meccanismo: inibizione del CYP3A4.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ nifedipina				Si raccomanda la diminuzione della dose e il monitoraggio clinico dei calcio-antagonisti quando co- somministrati con Viekirax con e senza dasabuvir.	
<b>CONTRACCETTIVI</b>							
Etinilestradiolo/ Nor-gestinato  0,035/0,25 mg una volta al giorno  Meccanismo:	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 norgestinato:					
		↑ norgestrel	2,26 (1,91- 2,67)	2,54 (2,09- 3,09)	2,93 (2,39-3,57)		
		↑	2,01	2,60	3,11		

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
dovuto probabilmente all'inibizione di UGT da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.		norelgestromina	(1,77-2,29)	(2,30-2,95)	(2,51-3,85)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
Noretindrone (pillola contenente solo progestinico) 0,35 mg una volta al giorno	Viekirax + dasabuvir	↔ noretindrone	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per noretindrone o Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
<b>DIURETICI</b>						
Furosemide 20 mg in dose singola  Meccanismo: dovuto probabilmente all'inibizione di UGT1A1 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 a Ergonovina Metilergometrina  Meccanismo: inibizione del	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ derivati dell'ergot				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
CYP3A4 da parte di ritonavir.						
<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 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>MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HCV</b>						
Sofosbuvir  400 mg una volta al giorno  Meccanismo: inibizione del BCRP e P-gp da parte di paritaprevir, ritonavir e dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38- 1,88)	2,12 (1,91- 2,37)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per sofosbuvir quando somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90- 1,16)	1,27 (1,14- 1,42)	NA	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84- 1,03)	0,93 (0,87- 0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65- 1,01)	0,85 (0,71- 1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98- 1,22)	1,02 (0,95- 1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
Viekirax senza dasabuvir		L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				



Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
<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. La dose di ritonavir all'interno di Viekirax produrrà un potenziamento farmacocinetico di atazanavir.
		↓ 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 Viekirax + dasabuvir.			Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con dasabuvir.  Il trattamento con atazanavir + Viekirax senza dasabuvir non è raccomandato (↑
		↑ 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	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92- 1,13)	1,19 (1,11- 1,28)	1,68 (1,44- 1,95)	

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
una volta al giorno  (sommministrato a distanza di 12 ore)  Meccanismo: l'aumento nell'esposizione a paritaprevir può essere dovuto all'inibizione di OATP1B1/B3 e CYP3A da parte di atazanavir e del CYP3A da parte della dose addizionale di ritonavir.		↔ ombitasvir	0,83 (0,72- 0,96)	0,90 (0,78- 1,02)	1,00 (0,89- 1,13)	paritaprevir).  L'associazione di atazanavir e Viekirax + dasabuvir aumenta i livelli di bilirubina, soprattutto quando il regime di trattamento dell'HCV include la ribavirina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
		↑ paritaprevir	2,19 (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 (sommministrato contemporaneamente) Meccanismo: non noto	Viekirax + dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87- 0,98)	0,76 (0,71- 0,82)	0,52 (0,47-0,58)	La dose raccomandata di darunavir è di 800 mg una volta al giorno, senza ritonavir, quando sommministrato 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 resistenza estesa ai PI (ovvero, assenza di mutazioni di resistenza [ <i>resistance associated mutations</i> , RAM] associate a darunavir), vedere anche paragrafo 4.4.  Nessun
		↔ 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.			
		↑ paritaprevir	2,09 (1,35- 3,24)	1,94 (1,36- 2,75)	1,85 (1,41-2,42)	

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
						<p>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>
Darunavir/ ritonavir  600/100 mg due volte al giorno  Meccanismo: non noto	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
darunavir/ ritonavir  800/100 mg una volta al giorno  (somministrato a distanza di 12 ore)  Meccanismo: non noto.	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici	
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 CYP3A4/dei trasportatori di efflusso da parte di lopinavir e di dosi più alte di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)		
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)		
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)		
	Viekirax senza dasabuvir	↔ lopinavir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
		↑ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
		↑ 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				
<b>MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA</b>							
Rilpivirina <sup>2</sup> 25 mg una volta al giorno, al mattino, con il cibo  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirina	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	La co-somministrazione di Viekirax con rilpivirina una volta al giorno deve essere considerata solo nei pazienti senza prolungamento noto del QT e che non stiano assumendo in	
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)		
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)		
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)		

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				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.
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>						
Dolutegravir  50 mg una volta al giorno  Meccanismo: probabilmente dovuto all'inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir, dasabuvir e ombitasvir e all'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per dolutegravir quando somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Raltegravir	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33	2,34	2,00	Non è necessario

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
400 mg due volte al giorno  Meccanismo: l'aumento dell'esposizione a raltegravir può essere dovuto all'inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir			(1,66-3,27)	(1,70-3,24)	(1,17-3,42)	alcun aggiustamento della dose per raltegravir o Viekirax con o senza dasabuvir.
		Durante la co-somministrazione non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione a dasabuvir, paritaprevir e ombitasvir (in base al confronto con dati storici).				
	Viekirax senza dasabuvir	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Durante la co-somministrazione non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione a dasabuvir, paritaprevir e ombitasvir (in base al confronto con dati storici).				
<b>MEDICINALI ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI NUCLEOSIDICI</b>						
Abacavir/ Lamivudina  600/300 mg una volta al giorno	Viekirax + dasabuvir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per abacavir o lamivudina quando somministrati con Viekirax con o senza dasabuvir.
		↓ lamivudine	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				
Emtricitabina/ Tenofovir 200 mg una volta al giorno/300 mg una volta al giorno	Viekirax + dasabuvir	↔ emtricitabina	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per emtricitabina/tenofovir con o senza dasabuvir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax senza dasabuvir	↔ emtricitabina	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			

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

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
inibizione di OATP1B1 da parte di paritaprevir.			1,02)	0,95)		Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ 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: inibizione di OATP1B da parte di paritaprevir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato; attesi:  ↑ fluvastatina  ↑ pitavastatina				L'uso concomitante con fluvastatina e pitavastatina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).  Una sospensione temporanea della terapia con fluvastatina e pitavastatina è raccomandata per la durata del trattamento con Viekirax. Se durante il periodo di trattamento è richiesta una terapia con statine, è possibile passare a pravastatina o rosuvastatina a dose ridotta.
Lovastatina Simvastatina Atorvastatina  Meccanismo: inibizione di CYP3A4/OATP 1B	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiato. Attesi:  ↑ lovastatina, simvastatina, atorvastatina				L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>						



Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
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 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 e/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)	
Everolimus  0,75 mg in dose singola  Meccanismo: l'effetto su everolimus è dovuto alla inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ everolimus	4,74 (4,29- 5,25)	27,1 (24,5- 30,1)	16,1 (14,5- 17,9) <sup>4</sup>	La co- somministrazione di Viekirax con everolimus non è raccomandata a causa di un aumento significativo delle esposizioni a everolimus, che non possono essere adeguatamente aggiustate con i dosaggi disponibili (vedere paragrafo 4.4).
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95- 1,03)	1,02 (0,99- 1,05)	1,02 (0,99- 1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03- 1,43)	1,26 (1,07- 1,49)	1,06 (0,97- 1,16)	
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90- 1,18)	1,08 (0,98- 1,20)	1,14 (1,05- 1,23)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato: si prevede un effetto analogo a quello osservato con Viekirax + dasabuvir.				
Sirolimus  0.5 mg in dose singola <sup>5</sup>  Meccanismo: l'effetto su sirolimus è dovuto alla inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ sirolimus	6,40 (5,34- 7,68)	38,0 (31,5- 45,8)	19,6 (16,7- 22,9) <sup>6</sup>	L'uso concomitante di sirolimus con Viekirax e dasabuvir non è raccomandato a meno che i benefici non superino i rischi (vedere paragrafo 4.4). Se sirolimus viene utilizzato con Viekirax + dasabuvir,
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93- 1,15)	1,02 (0,96- 1,09)	1,05 (0,98- 1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91- 1,54)	1,19 (0,97- 1,46)	1,16 (1,00- 1,34)	
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89- 1,22)	1,07 (0,95- 1,22)	1,13 (1,01- 1,25)	
	Viekirax senza	Non studiato:				

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
	dasabuvir	si prevede un effetto analogo a quello osservato con Viekirax + dasabuvir				<p>somministrare 0,2 mg di sirolimus due volte a settimana (ogni 3 o 4 giorni sempre negli stessi due giorni ogni settimana). Le concentrazioni ematiche di sirolimus devono essere monitorate ogni 4 - 7 giorni finché le concentrazioni di sirolimus non risultino stabili per 3 rilevazioni ematiche consecutive. La dose di sirolimus e/o la frequenza delle somministrazioni devono essere aggiustate in base alle necessità.</p> <p>5 giorni dopo il completamento del trattamento con Viekirax + dasabuvir, devono essere riprese la dose e la frequenza delle somministrazioni di sirolimus stabilite prima dell'inizio della somministrazione di Viekirax, insieme al monitoraggio di routine delle concentrazioni ematiche di sirolimus.</p>
Tacrolimus 2 mg in dose singola <sup>7</sup>	Viekirax + dasabuvir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21- 4,97)	57,1 (45,5- 71,7)	16,6 (13,0-21,2)	L'uso concomitante di tacrolimus con Viekirax e dasabuvir non è raccomandato a
Meccanismo: gli		↔ ombitasvir	0,93  (0,88-	0,94  (0,89-	0,94  (0,91-0,96)	

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
effetti su tacrolimus sono dovuti all'inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir.			0,99)	0,98)		meno che i benefici non superino i rischi (vedere paragrafo 4.4). Se si utilizzano in concomitanza tacrolimus con Viekirax e dasabuvir, tacrolimus non deve essere somministrato il giorno dell'inizio della somministrazione di Viekirax e dasabuvir. Iniziare la somministrazione il giorno dopo l'inizio della somministrazione di Viekirax e dasabuvir; riprendere la somministrazione di tacrolimus ad un dosaggio ridotto in base alle concentrazioni ematiche di tacrolimus. Il dosaggio raccomandato di tacrolimus è di 0,5 mg ogni 7 giorni.
		↓ 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)	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.
		↔ ombitasvir				
		↓ paritaprevir				
						Le concentrazioni ematiche di tacrolimus devono essere monitorate dopo l'avvio della somministrazione e durante la co-somministrazione con Viekirax e dasabuvir e la dose e/o frequenza di somministrazione deve essere aggiustata in base alle necessità. Al completamento del

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
						trattamento con Viekirax e dasabuvir, la dose e la frequenza di somministrazioni appropriate per tacrolimus devono essere valutate in base alle concentrazioni ematiche di tacrolimus
<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 di 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 sommministrato con Viekirax con o senza dasabuvir.
<b>MIORILASSANTI</b>						
Carisoprodolo 250 mg dose singola  Meccanismo: induzione di CYP2C19 da parte di ritonavir	Viekirax con dasabuvir	↓ Carisoprodolo	0,54 (0,47- 0,63)	0,62 (0,55- 0,70)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per carisoprodolo; incrementare la dose se clinicamente indicato.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92- 1,04)	0,95 (0,92- 0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75- 1,03)	0,96 (0,85- 1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91- 1,01)	1,02 (0,97- 1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Ciclobenzaprina 5 mg dose singola  Meccanismo: diminuzione	Viekirax con dasabuvir	↓ ciclobenzapri na	0,68 (0,61- 0,75)	0,60 (0,53- 0,68)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per ciclobenzaprina; incrementare la
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92- 1,04)	1,00 (0,97- 1,03)	1,01 (0,98-1,04)	

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRATO O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
probabilmente dovuta all'induzione di CYP1A2 da parte di ritonavir		↔ paritaprevir	1,14 (0,99- 1,32)	1,13 (1,00- 1,28)	1,13 (1,01-1,25)	dose se clinicamente indicato.
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90- 1,07)	1,01 (0,96- 1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>						
Paracetamolo (somministrato in dose fissa idrocodone/ paracetamolo)  300 mg dose singola	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamolo	1,02 (0,89- 1,18)	1,17 (1,09- 1,26)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per paracetamolo quando somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93- 1,10)	0,97 (0,93- 1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80- 1,27)	1,03 (0,89- 1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01- 1,26)	1,12 (1,05- 1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
Idrocodone (somministrato in dose fissa idrocodone/ paracetamolo)  5 mg dose singola  Meccanismo: inibizione di CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ idrocodone	1,27 (1,14- 1,40)	1,90 (1,72- 2,10)	NA	Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di idrocodone pari al 50% e/o un monitoraggio clinico quando somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir.
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
<b>OPPIOIDI</b>						
Metadone 20-120 mg una volta al giorno <sup>8</sup>	Viekirax + dasabuvir	↔ R-metadone	1,04 (0,98- 1,11)	1,05 (0,98- 1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per metadone o Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ S-metadone	0,99 (0,91- 1,08)	0,99 (0,89- 1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (in base ad un confronto incrociato tra studi)				
	Viekirax senza dasabuvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.				

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
Buprenorfina/ Naloxone 4-24 mg/1-6 mg una volta al giorno <sup>8</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)	
		↑ norbuprenorfina	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ naloxone				
		↔ ombitasvir/paritaprevir (in base a un confronto incrociato tra studi)				
<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 e 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	Dosi più elevate di omeprazolo devono essere usate, se cl clinicamente indicato.  Nessun aggiustamento di dose necessario per Viekirax con o senza dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95- 1,09)	1,05 (0,98- 1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04- 1,36)	1,18 (1,03- 1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03- 1,25)	1,08 (0,98- 1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax senza dasabuvir	↓ omeprazolo	0,48 (0,29- 0,78)	0,46 (0,27- 0,77)	NA	
		↔ ombitasvir	L'entità delle interazioni è stata simile a quella osservata con Viekirax + dasabuvir.			
↔ paritaprevir						
Esomeprazolo Lansoprazolo Meccanismo:	Viekirax con e senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↓ esomeprazolo, lansoprazolo			Potrebbero essere necessarie dosi più elevate di	

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
induzione del CYP2C19 da parte di ritonavir.						esomeprazolo/lans oprazolo, se cl 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)	
		↔ 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.				Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Viekirax con o senza dasabuvir.
Alprazolam 0,5 mg in dose singola  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03- 1,15)	1,34 (1,15- 1,55)	NA	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93- 1,04)	1,00 (0,96- 1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64- 1,31)	0,96 (0,73- 1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83- 1,04)	0,98 (0,87- 1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
Viekirax senza dasabuvir	Non studiato. Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.					
Midazolam orale Triazolam  Meccanismo: inibizione del CYP3A4 da parte di ritonavir	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ midazolam o triazolam			L'uso concomitante è controindicato (vedere paragrafo 4.3).  Se midazolam per via parenterale è co- somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir, deve essere praticato un attento monitoraggio	

Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
						clinico per depressione respiratoria e/o sedazione prolungata e deve essere preso in considerazione l'aggiustamento della dose.
Diazepam  2 mg in dose singola  Meccanismo:  Induzione di CYP2C19 da parte del ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per diazepam: incrementare la dose se clinicamente indicato.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax senza dasabuvir	Non studiato.  Effetti attesi simili a quelli osservati con Viekirax + dasabuvir.				
<b>ORMONI TIROIDEI</b>						
Levotiroxina  Meccanismo: inibizione di UGT1A1 da parte di paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Viekirax con o senza dasabuvir	Non studiati. Attesi:  ↑ levotiroxina				Monitoraggio clinico e aggiustamento della dose potrebbero rendersi necessari per levotiroxina.
<p>1. Anche Lopinavir/ritonavir 800/200 mg una volta al giorno (somministrato alla sera) è stato somministrato con Viekirax con o senza dasabuvir. Gli effetti su C<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>						



Medicinale/ Possibile meccanismo di interazione	SOMMINISTRAT O CON	EFFETTI	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Commenti clinici
<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. C<sub>12</sub>:= concentrazione 12 ore dopo la somministrazione di una singola dose di everolimus.</p> <p>5. Sirolimus 2 mg è stato somministrato da solo, 0,5 mg somministrato con Viekirax + dasabuvir. I rapporti normalizzati tra le dosi di sirolimus sono indicati per l'interazione con Viekirax + dasabuvir.</p> <p>6. C<sub>24</sub>:= concentrazione 24 ore dopo la somministrazione di una singola dose di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus.</p> <p>7. Tacrolimus 2 mg è stato somministrato da solo, Tacrolimus 0,5 mg è stato somministrato con Viekirax e tacrolimus 2 mg è stato somministrato con Viekirax + dasabuvir. Sono mostrati i rapporti normalizzati per la dose di tacrolimus relativi all'interazione con Viekirax con o senza dasabuvir.</p> <p>8. 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 riscontrata con la formulazione da 400 mg e la compressa da 250 mg è simile. Viekirax con o senza dasabuvir è stato somministrato come dosi multiple in tutti gli studi di interazione farmacologica, ad eccezione degli studi di interazione farmacologica con carbamazepina, gemfibrozil, ketoconazolo e sulfametossazolo/trimetoprim.</p>						

#### Popolazione pediatrica

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

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

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

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

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

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

## Gravidanza

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

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

## Allattamento

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

## Fertilità

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

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

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.

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

Gli eventi avversi tipicamente associati alla ribavirina (ad es. nausea, insonnia, anemia) sono stati meno frequenti nei soggetti che hanno ricevuto Viekirax e dasabuvir senza ribavirina e nessun soggetto (0/588) ha sospeso definitivamente il trattamento a causa di reazioni avverse.

Il profilo di sicurezza di Viekirax e dasabuvir era simile in soggetti senza cirrosi e con cirrosi compensata, con l'eccezione di un incremento transitorio dei tassi di iperbilirubinemia quando la ribavirina faceva parte del regime di trattamento.

### Tabella 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 costituisce 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>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
Comune	Anemia	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Molto comune	Insonnia	
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Molto comune	Nausea	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Molto comune	Prurito	
Comune		Prurito
Rara	angioedema	angioedema
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Molto comune	Astenia	
	Affaticamento	

\* Il set di dati include tutti i soggetti con infezione da genotipo 1 in studi clinici di fase 2 e 3, inclusi i soggetti con cirrosi.

Nota: Per le anomalie di laboratorio, si rimanda alla Tabella 4

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Anomalie di laboratorio*

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

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

Parametri di laboratorio	SAPPHIRE I e II	PEARL II, III e IV	TURQUOISE II (soggetti con cirrosi)
	Viekirax e dasabuvir + ribavirina  12 settimane N = 770 n (%)	Viekirax e dasabuvir  12 settimane  N = 509 n (%)	Viekirax e dasabuvir + ribavirina  12 o 24 settimane N = 380 n (%)
<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 mostrato livelli sierici di ALT superiori a 5 volte il limite superiore di normalità (ULN) dopo l'inizio del trattamento. Dal momento che l'incidenza di tali aumenti è stata del 26% nelle donne che assumevano in concomitanza medicinali contenenti etinilestradiolo, tali medicinali sono controindicati con Viekirax con o senza dasabuvir. Nessun incremento nell'incidenza degli aumenti di ALT è stato osservato con altri tipi di estrogeni comunemente impiegati per la terapia ormonale sostitutiva (ad es., estradiolo ed estrogeni coniugati). Gli aumenti dei livelli di ALT sono stati tipicamente asintomatici, si sono verificati in genere durante le prime 4 settimane di trattamento (media di 20 giorni, intervallo 8-57 giorni) e per la maggior parte si sono risolti nel corso della prosecuzione della terapia. Due pazienti hanno sospeso Viekirax e dasabuvir a causa di un aumento dei livelli di ALT, inclusa una paziente in terapia con etinilestradiolo. Tre pazienti hanno interrotto Viekirax e dasabuvir per un periodo da uno a sette giorni, inclusa una paziente in terapia con etinilestradiolo. La maggior parte di questi aumenti di ALT è stata transitoria e valutata come correlata al farmaco. Gli aumenti di ALT non si sono associati in genere a innalzamenti della bilirubina. La cirrosi non è stata un fattore di rischio per l'aumento dei livelli di ALT (vedere paragrafo 4.4).

#### Aumento dei livelli sierici di bilirubina

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

### *Pazienti trapiantati di fegato*

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

### *Pazienti con co-infezione da HIV/HCV*

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

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

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

### Reazioni avverse insorte nella fase successiva alla commercializzazione

Patologie epatobiliari: Sono stati osservati scompenso epatico e insufficienza epatica durante il trattamento con Viekirax con e senza dasabuvir e con o senza ribavirina (vedere paragrafo 4.4). La frequenza di questi eventi non è nota.

### 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: J05AX67

#### Meccanismo d'azione

Viekirax, quando co-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 dell'HCV, essenziale per la replicazione virale.

#### *Paritaprevir*

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

#### 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 derivatida un gruppo di isolati di genotipo 1a e 1b naïve al trattamento nel saggio di coltura cellulare del replicone HCV è stata rispettivamente di 0,66 pM (intervallo 0,35 – 0,88 pM; n = 11) e 1,0 pM (intervallo 0,74 – 1,5 pM; n = 11). Ombitasvir ha valori di EC<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 NS3derivati da un gruppo di isolati di genotipo 1a e 1b naïve al trattamento nel saggio di coltura cellulare del replicone HCV è stata rispettivamente di 0,86 nM (intervallo 0,43 – 1,87 nM; n = 11) e 0,06 nM (intervallo 0,03 – 0,09 nM, n = 9). Paritaprevir ha mostrato un valore di EC<sub>50</sub> pari a 5,3 nM contro la linea cellulare del replicone 2a-JFH-1 e valori di EC<sub>50</sub> pari a 19, 0,09 e 0,68 nM contro le linee cellulari del replicone contenenti NS3 da un isolato singolo ciascuno di genotipo 3a, 4a e 6a rispettivamente.

Ritonavir non ha mostrato un effetto antivirale diretto sulla replicazione di repliconi subgenomici dell'HCV e la presenza di ritonavir non ha influito sull'attività antivirale *in vitro* di paritaprevir.

### Resistenza

#### *In coltura cellulare*

#### Genotipo 1

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

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

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

genotipo 1b L28T, Y93H, R30Q in combinazione con Y93H e L31M in combinazione con Y93H, rispettivamente. Tutte le altre sostituzioni doppie di Y93H in combinazione con le sostituzioni in posizione 28, 31 o 58 hanno ridotto l'attività di ombitasvir di oltre 400 volte.

#### Genotipo 4

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

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

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

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

#### *In studi clinici*

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



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

Bersaglio	Sostituzioni amminoacidiche emergenti <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>e</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 nella posizione R155 o D168 di NS3.
- Osservata in combinazione in soggetti con infezione di genotipo 1b.
- Osservata a in combinazione nel 6% (4/67) dei soggetti.

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

#### Persistenza delle sostituzioni associate a resistenza

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

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

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

## Resistenza crociata

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

## Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

<b>Studio</b>	<b>Numero di soggetti trattati</b>	<b>Genotipo (GT) dell'HCV</b>	<b>Riassunto del disegno sperimentale</b>
<b>Soggetti naïve al trattamento, 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
GARNET (in aperto)	166	GT1b	Viekirax e dasabuvir (8 settimane)
<b>Soggetti già trattati in precedenza con peginterferone + ribavirina, 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)
TURQUOISE III (in aperto)	60	GT1b	Viekirax e dasabuvir (12 settimane)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

b. Altro include l'interruzione precoce del trattamento con il medicinale non dovuta a fallimento virologico e 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, senza cirrosi

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

I soggetti trattati (N = 419) avevano un'età mediana di 50 anni (intervallo: 19-70); il 45,8% era di sesso maschile; il 4,8% era di etnia nera; il 9,3% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il

73,3% presentava livelli di HCV RNA al basale pari almeno a 800.000 UI/ml; il 20,3% mostrava fibrosi portale (F2) e il 10,0% fibrosi a ponte (F3).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I soggetti trattati (N=166) avevano un'età mediana di 53 anni (intervallo: da 22 a 82); il 56,6% era di sesso femminile; il 3,0% erano asiatici; lo 0,6% era di etnia nera; il 14,5% aveva un indice di massa corporea di almeno 30 kg per m<sup>2</sup>; il 68,5% aveva il genotipo IL28B non-CC; il 7,2% aveva livelli basali di HCV RNA pari almeno a 6.000.000 UI per ml; il 9% aveva una fibrosi avanzata (F3) e il 98,2% aveva infezione da HCV di genotipo 1b (tre pazienti restanti avevano infezione rispettivamente da genotipo 1a, genotipo 1d e genotipo 6).

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

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

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

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

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

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

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

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

Esito del trattamento	Viekirax e dasabuvir con RBV per 12 settimane		
	n/N	%	95% IC
<b>SVR12 complessiva</b>	286/297	96,3	94,1; 98,4
<b>HCV di 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 di 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>Esito per i soggetti senza SVR12</b>			
VF in trattamento	0/297	0	
Recidiva	7/293	2,4	
Altro	4/297	1,3	

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

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

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in aperto

Trattamento: Viekirax e dasabuvir senza ribavirina o con ribavirina in base al peso corporeo per 12 settimane

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

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

Esito del trattamento	Viekirax e dasabuvir per 12 settimane					
	con RBV			senza RBV		
	n/N	%	95% IC	n/N	%	95% IC
<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>Esito per soggetti senza SVR12</b>						
VF in trattamento	0/88	0		0/91	0	
Recidiva	0/88	0		0/91	0	
Altro	2/88	2,3		0/91	0	

*Studi clinici in soggetti con cirrosi compensata*

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

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in aperto

Trattamento: Viekirax e dasabuvir con ribavirina in base al peso corporeo per 12 o 24 settimane

I soggetti trattati (N = 380) avevano un'età mediana di 58 anni (intervallo: 21-71); il 42,1% era naïve al trattamento, il 36,1% era null responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV; l'8,2% era partial responder a precedente trattamento con pegIFN/RBV, il 13,7% era relapser a precedente trattamento con pegIFN/RBV; il 70,3% era di sesso maschile; il 3,2% era di etnia nera; il 14,7% aveva una conta piastrinica inferiore a  $90 \times 10^9/l$ ; il 49,7% aveva valori di albumina inferiori a 40 g/l; l'86,1% mostrava livelli basali di HCV RNA pari almeno a 800.000 UI/ml; il 24,7% presentava una storia di depressione o disturbo bipolare; il 68,7% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a, il 31,3% da HCV di genotipo 1b.

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

Esito del trattamento	Viekirax e dasabuvir con RBV					
	12 settimane			24 settimane		
	n/N	%	IC <sup>a</sup>	n/N	%	IC <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 di 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 di 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>Esito per i soggetti senza SVR12</b>						
VF in trattamento	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidiva	12/203	5,9		1/164	0,6	
Altro	4/208	1,9		2/172	1,21	

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

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



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

	<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.

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

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

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

**Tabella 15. Caratteristiche demografiche principali dello studio TURQUOISE-III**

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

Analisi dei dati aggregati degli studi clinici

*Durata della risposta*

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

## Analisi dei dati aggregati di efficacia

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

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

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

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

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

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 pegINF/RBV. Le dosi di ombitasvir, paritaprevir, ritonavir sono state di 25 mg, 150 mg, 100 mg una volta al giorno nello studio PEARL-I, mentre la dose di paritaprevir è stata di 100 mg o 150 mg nello studio M12-536. La durata di trattamento è stata di 12 settimane per i soggetti naïve alla terapia, di 12-24 settimane per i soggetti già precedentemente trattati e di 24 settimane per i soggetti con cirrosi. Complessivamente, 107 dei 113 soggetti senza cirrosi e 147 dei 155 soggetti con cirrosi hanno ottenuto una SVR12 dopo 12-24 settimane di trattamento.

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

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

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

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

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in aperto

Trattamento: Viekirax e dasabuvir con ribavirina in base al peso corporeo per 12 o 24 settimane

Vedere il paragrafo 4.2 per le raccomandazioni posologiche nei pazienti con co-infezione da HCV/HIV-1. I soggetti seguivano un regime stabile di terapia antiretrovirale (ART) anti-HIV-1, comprendente atazanavir potenziato con ritonavir o raltegravir, co-somministrati con un backbone di tenofovir più 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; 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.

**Tabella 17. SVR12 nei soggetti con co-infezione da HIV-1 dello studio TURQUOISE-I**

Endpoint	Viekirax e dasabuvir con RBV	
	Braccio A 12 settimane N = 31	Braccio B 24 settimane N = 32
SVR12, n/N (%) [95% IC]	29/31 (93,5) [79,3; 98,2]	29/32 (90,6) [75,8; 96,8]
Esito per i soggetti senza SVR12		
Fallimento virologico in trattamento	0	1
Recidiva post-trattamento	1	2 <sup>a</sup>
Altro	1	0

- a. Questi fallimenti virologici sembrano essere stati provocati da una reinfezione in base alle analisi di campioni basali e dopo fallimento virologico

Nello studio TURQUOISE-I, i tassi di SVR12 nei soggetti con co-infezione da 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 soggetti su 7 con infezione da genotipo 1b e 51 soggetti su 56 con infezione da genotipo 1a hanno ottenuto una SVR12. Cinque soggetti su 6 con cirrosi compensata in ciascun braccio hanno ottenuto una SVR12.

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

Disegno: randomizzato, multicentrico globale, in aperto

Trattamento: Viekirax e dasabuvir con una dose di ribavirina a discrezione dello sperimentatore per 24 settimane

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 soggetti su 34 (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 UI/ml e una maggioranza (84,2%) aveva un'infezione da genotipo 1a; il 15,8% mostrava fibrosi portale (F2) e il 5,3% fibrosi a ponte (F3); il 94,7% era naïve a precedente trattamento per infezione da HCV.

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

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

Disegno dello studio: in aperto, multicentrico

Trattamento: Viekirax e dasabuvir con o senza RBV per 12 o 24 settimane

L'insufficienza renale grave o ESRD include la malattia renale cronica di stadio 4 definita come stima della velocità di filtrazione glomerulare compresa tra 30 e 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (eGFR <30-15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) e la malattia renale cronica di stadio 5 definita come eGFR <15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> o che richiede emodialisi. I soggetti trattati (n=68) avevano un'età mediana di 58 anni (intervallo: 32-77 anni); l'83,8% erano di sesso maschile; il 58,8% erano di etnia nera; il 73,5% dei soggetti aveva infezione da HCV di genotipo 1a; il 75% aveva il genotipo IL28 non-CC; il 75,0% aveva malattia renale cronica di stadio 5 e il 69,1% era in emodialisi.

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

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

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

*Studi clinici in soggetti con epatite C cronica di genotipo 4*

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

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

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

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

Esito del trattamento	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* per 12 settimane					
	Naïve al trattamento		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>Esito per i soggetti senza SVR12</b>						
VF in trattamento	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0
Recidiva	0/42	0	2/44	4,5%	0/49	0
Altro	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0

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

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

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

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

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

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

*Popolazione pediatrica*

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

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

**Tabella 20 Medie geometriche di C<sub>max</sub> 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**

	<b>C<sub>max</sub> (ng/ml) (CV%)</b>	<b>AUC (ng*h/ml) (CV%)</b>
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<sub>max</sub> medio di circa 4-5 ore. Mentre l'esposizione a ombitasvir è aumentata in maniera proporzionale alla dose, l'esposizione a paritaprevir e ritonavir è aumentata in misura più che proporzionale rispetto alla dose. L'accumulo è minimo per ombitasvir e di circa 1,5-2 volte per ritonavir e paritaprevir. Lo stato stazionario farmacocinetico per l'associazione è raggiunto dopo circa 12 giorni di somministrazione.

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

*Effetti di paritaprevir/ritonavir su ombitasvir e dasabuvir*

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

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

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

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

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

### *Effetti dovuti all'assunzione di cibo*

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

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

### Distribuzione

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

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

### Biotrasformazione

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir è metabolizzato tramite idrolisi ammidica seguita da metabolismo ossidativo. A seguito di una singola dose da 25 mg di <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 quest'ultimo sono stati identificati in tutto 13 metaboliti. Questi metaboliti non dovrebbero avere attività antivirale o attività farmacologica off-target.

#### *Paritaprevir*

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

### *Ritonavir*

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

### Eliminazione

#### *Ombitasvir*

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

#### *Paritaprevir*

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

### *Ritonavir*

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

### Dati di interazione *in vitro*

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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

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

#### *Sesso o peso corporeo*

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati provenienti dagli studi clinici di fase 3, i soggetti di sesso femminile avrebbero esposizioni a ombitasvir, paritaprevir and ritonavir di circa il 55% più elevate, il 100% più elevate e il 15% più elevate rispetto ai soggetti di sesso maschile. Tuttavia, un



aggiustamento della dose in base al sesso non è giustificata. Una variazione di 10 kg rispetto a un peso corporeo di 76 kg (mediana del peso negli studi di fase 3) produrrebbe una variazione <10% nell'esposizione a ombitasvir e nessuna variazione nell'esposizione a paritaprevir. Il peso corporeo non costituisce un fattore predittivo significativo dell'esposizione a ritonavir.

#### *Razza o etnia*

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

#### *Compromissione renale*

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

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

#### *Dopo somministrazione di Viekirax e dasabuvir*

Rispetto ai soggetti con funzione renale normale, l'esposizione a ombitasvir è stata confrontabile in soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave. Rispetto ai soggetti con funzione renale normale, i valori medi di C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> e AUC sono stati del 26%-42%, 48%-80% e 66%-114% più elevati in soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, rispettivamente.

#### *Dopo somministrazione di Viekirax*

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

#### *Compromissione epatica*

##### *Dopo somministrazione di Viekirax e dasabuvir*

La farmacocinetica dell'associazione di ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg e ritonavir 100 mg con dasabuvir 400 mg è stata valutata in soggetti 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<sub>max</sub> e AUC di paritaprevir, ritonavir e ombitasvir sono rispettivamente diminuiti in percentuale tra il 29% e il 48%, tra il 34% e il 38% e fino all'8%, , rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

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

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

#### Dopo somministrazione di Viekirax

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### *Ombitasvir*

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

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

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

Ombitasvir ha mostrato 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 valutatanei topi.

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

## *Paritaprevir/ritonavir*

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Copovidone  
Vitamina E polietilenglicole succinato  
Glicole propilenico monolaurato  
Sorbitan monolaurato  
Silice colloidale anidra (E551)  
Sodio stearil fumarato

#### Film di rivestimento:

Alcool polivinilico (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**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

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

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  
Maidenhead  
SL6 4UB  
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: 15 gennaio 2015

### **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*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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.

### **• Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di valutare la ricorrenza di carcinoma epatocellulare associato all'assunzione di Viekirax, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico sulla sicurezza utilizzando dati derivanti da un gruppo ben definito di pazienti, in base ad un protocollo concordato. Il protocollo finale dovrà essere presentato entro:	Q2 2021

Agenzia Italiana del Farmaco