

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VIEKIRAX 12,5 mg / 75 mg / 50 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her film kaplı tablet 12,5 mg ombitasvir ve 75 mg paritaprevir ve 50 mg ritonavir içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

18,8 mm x 10,0 mm boyutlarında, bir yüzü "AV1" baskılı, pembe renkli, oblong, bikonveks, film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

VIEKIRAX, diğer tıbbi ürünler ile kombine, yetişkinlerde kronik hepatit C'nin (KHC) tedavisi için endikedir (bakınız, bölümler 4.2, 4.4, ve 5.1).

Hepatit C virüsü (HCV) genotip spesifikliği için, 4.4 ve 5.1 bölümlerine bakınız.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

VIEKIRAX, kronik hepatit C tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VIEKIRAX'ın önerilen oral dozu, günde bir defa yemek ile birlikte iki adet 12,5 mg / 75 mg / 50 mg tablettir.

VIEKIRAX, HCV tedavisi için diğer tıbbi ürünler ile kombine kullanılmalıdır (bakınız Tablo 1).

**Tablo 1. Hasta popülasyonuna göre önerilen tedavi rejimi ve süresi**

Hasta popülasyonu	Tedavi*	Süre
Genotip 1b, sirozsuz veya kompanse sirozu olan	VIEKIRAX +dasabuvir	12 hafta

		Daha önce tedavi edilmemiş, genotip 1b ile enfekte olmuş ve minimal ile orta derecede fibrozisi bulunan hastalarda 8 hafta düşünülebilir. ** (bakınız, bölüm 5.1, GARNET çalışması)
<b>Genotip 1a, sirozsuz</b>	VIEKIRAX+dasabuvir+ribavirin*	12 hafta
<b>Genotip 1a, kompanse sirozlu</b>	VIEKIRAX+dasabuvir+ribavirin*	24 hafta (bakınız, bölüm 5.1)
<b>Genotip 4, sirozsuz veya kompanse sirozlu</b>	VIEKIRAX +ribavirin	12 hafta
<p>*Not: Bilinmeyen bir genotip 1 alt tipine sahip olan veya karma genotip 1 enfeksiyonu olan hastalarda, genotip 1a doz uygulaması önerilerini takip ediniz.</p> <p>** İnvaziv olmayan yöntemlerle karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirirken, kan biyobelirteçleri kombinasyonu veya karaciğer sertlik ölçümü ile kan testi kombinasyonu doğruluğu artırır ve orta derecede fibrozisli tüm hastalarda 8 hafta tedaviden önce yapılmalıdır.</p>		

Dasabuvir ve Ribavirin doz modifikasyonu dahil spesifik dozaj talimatları için, ilgili Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

#### **Uygulama şekli:**

Film kaplı tabletler, oral kullanım içindir. Hastalara, tabletleri bütün olarak yutmaları öğütlenmelidir (örn., hastalar, tableti çiğnememelidir, kırmamalıdır veya çözmemelidir).

Absorpsiyonu maksimize etmek amacıyla, VIEKIRAX tabletler, yemeğin yağ ve kalori içeriğinden bağımsız olarak, yemek ile birlikte alınmalıdır (bakınız, bölüm 5.2).

#### **Kaçırılan dozlar**

Bir VIEKIRAX dozunun kaçırılması halinde, reçete edilen doz 12 saat içerisinde alınabilir. VIEKIRAX'ın alınması gereken zamanın üzerinden 12 saatten fazla geçmesi halinde, kaçırılan doz ALINMAMALIDIR ve hasta bir sonraki dozu, olağan doz uygulama takvimine göre almalıdır. Hastalara, çift doz almamaları öğütlenmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı dahil olmak üzere, hafif şiddetli, orta şiddetli veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda VIEKIRAX için doz ayarlanması gerekli değildir (bakınız, bölüm 5.2). Böbrek yetmezliği olan ve ribavirin kullanımı gereken hastalarda ribavirin kullanımına ilişkin bilgi için ribavirin Kısası Ürün Bilgisine bakınız.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan hastalarda, VIEKIRAX dozunun ayarlanması gerekli değildir. VIEKIRAX, orta şiddette ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh B ve C) kontrendikedir (bakınız, bölüm 4.3, 4.4, 4.8 ve 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**

VIEKIRAX'ın 18 yaşından küçük çocuklardaki etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Hiçbir veri mevcut değildir. Bu sebeple 18 yaş altı çocuklarda kullanılmaz.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda, VIEKIRAX doz ayarlaması gerekli değildir (bakınız, bölüm 5.2).

**HIV-1 Ko-enfeksiyonu:**

Tablo 1'deki doz uygulama önerilerini takip ediniz. HIV antiviral ajanlar ile doz uygulama önerileri için, bölüm 4.4'e (HIV ko-enfeksiyonu olan hastaların tedavisi) ve bölüm 4.5'e başvurunuz. Daha fazla bilgi için bölüm 5.1'e bakınız.

**Karaciğer transplantı alıcıları:**

VIEKIRAX ve ribavirin ile kombine dasabuvirin, genotip 1 HCV enfeksiyonu olan karaciğer transplantı alıcılarında 24 hafta süreyle alınması önerilmektedir. Genotip 4 ile enfekte hastalarda VIEKIRAX'ın ribavirin ile kombinasyonu önerilmektedir. Başlangıçta daha düşük bir ribavirin dozu uygun olabilir. Karaciğer nakli sonrası yapılan çalışmada, ribavirin dozu kişiye göre ayarlanmıştır. Hastaların çoğu, günde 600 ila 800 mg ribavirin kullanmıştır (bakınız, bölüm 5.1). Kalsinörin inhibitörleri ile birlikte doz uygulaması önerileri için bölüm 4.5'e bakınız.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyet.

Orta şiddette ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child-Pugh B ve C) (bakınız, bölüm 5.2).

İçeriğinde etinilestradiol bulunan tıbbi ürünler ile birlikte kullanım (pek çok kombine oral kontraseptif veya kontraseptif vajinal halka gibi) (bakınız, bölüm 4.4 ve 4.5).

Vücuttan eliminasyonu için CYP3A'ya yüksek düzeyde bağımlı olan tıbbi ürünlerin plazma düzeyleri ciddi olaylara yol açacak şekilde yükselebileceğinden VIEKIRAX ile birlikte kullanılmamalıdır (bakınız, bölüm 4.5). Örnekler aşağıda listelenmiştir.

CYP3A4 substratları:

- alfuzosin hidroklorür
- amiodaron, disopiramit, dronedaron, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- sisaprid
- kolşisin (renal veya hepatik yetmezliği olan hastalar)
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergometrin
- fusidik asit
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidon
- oral midazolam, triazolam
- pimozid
- ketiapin

- salmeterol
- sildenafil (pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanıldığında)
- tikagrelor

Kuvvetli veya orta kuvvette enzim indükleyicileri olan tıbbi ürünler ile VIEKIRAX'ın (dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan) birlikte kullanımında ombitasvir, paritaprevir ve ritonavirin plazma konsantrasyonlarının düşmesi ve terapötik etkilerinin azalması beklenir. Bu sebeple birlikte uygulanmamalıdır (bakınız, bölüm 4.5). Kontrendike olan kuvvetli veya orta kuvvette enzim indükleyicileri aşağıda sunulmaktadır.

Enzim indükleyicileri:

- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- enzalutamid
- mitotan
- rifampisin
- Sarı kantaron (St. John's Wort, Hypericum perforatum)

Kuvvetli inhibitörleri olan tıbbi ürünler ile VIEKIRAX'ın (dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan) birlikte kullanımında paritaprevir plazma konsantrasyonlarının artırması beklenir. Bu sebeple birlikte uygulanmamalıdır (bakınız, bölüm 4.5). Kontrendike olan kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri aşağıda sunulmaktadır.

- kobisistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, sakinavir, tipranavir
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
- klaritromisin, telitromisin
- konivaptan

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Genel

VIEKIRAX'ın monoterapi olarak uygulanması önerilmez. VIEKIRAX hepatit C enfeksiyonunun tedavisi için diğer tıbbi ürünler ile kombine kullanılmalıdır (bakınız, bölüm 4.2 ve 5.1).

##### Sirozu olan hastalarda karaciğer dekompanseasyonu ve karaciğer yetmezliği riski

Pazarlama sonrasında, ribavirinli veya ribavirinsiz VIEKIRAX ve dasabuvir ile tedavi edilen hastalarda karaciğer transplantasyonu ya da fatal sonuçlar da dahil olmak üzere karaciğer yetmezliği ve karaciğer dekompanseasyonu bildirilmiştir. Bu ciddi sonuçların bildirildiği hastaların çoğunda, tedaviye başlamadan önce ilerlemiş siroz kanıtı olduğu belirlenmiştir. Bildirilen olgular tipik olarak tedavinin başlangıcından sonraki bir ila dört hafta içinde ortaya çıkmış ve karaciğer dekompanseasyonunun klinik belirti ve semptomlarıyla bağlantılı olarak, ALT artışları olmaksızın, direkt serum bilirubin düzeylerinde akut başlangıçlı bir artışla karakterize olduğu kaydedilmiştir. Temelde yatan ileri karaciğer hastalığı nedeniyle nedensellik ilişkisi kurabilmek zor olmakla birlikte, olası bir riskin varlığı dışlanamaz.

VIEKIRAX orta şiddette ve şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B ve C) olan hastalarda kontrendikedir (bakınız, bölüm 4.2, 4.3, 4.8 ve 5.2).

Sirozu olan hastalar için:

- Hasta klinik karaciğer dekompanseasyonu belirti ve semptomları (assit, hepatik ensefalopati, varis kanaması gibi) açısından takip edilmelidir.
- Tedavi başlangıcından önce, tedavinin başlatılmasından sonraki ilk 4 haftada ve klinik olarak endike olduğu durumda, direkt bilirubin düzeylerini de içeren karaciğerle ilgili laboratuvar testleri yapılmalıdır.
- Karaciğer dekompanseasyonu gelişen hastalarda tedavi durdurulmalıdır.

#### ALT'de yükselmeler

Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan VIEKIRAX ve dasabuvir tedavisinin değerlendirildiği klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde (3,039'un 35 'inde) ALT düzeylerinde normal üst limitin 5 katından daha fazlasına kadar geçici yükselmeler meydana gelmiştir. ALT'deki yükselmeler asemptomatik seyretmiş, bilirubinde eşlik eden yükselmeler olmaksızın sıklıkla tedavinin ilk 4 haftasında meydana gelmiştir ve ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan VIEKIRAX ve dasabuvir tedavisinin sürdürülmesi üzerine, ALT yüksekliği yaklaşık iki hafta içerisinde azalmıştır.

ALT'deki bu yükselmeler, hastaların, kombine oral kontraseptifler veya kontraseptif vajinal halkalar gibi etinilestradiol içeren tıbbi ürünler kullanan alt grubunda (25 hastanın 6'sı) anlamlı olarak daha sık idi (bakınız, bölüm 4.3). Bunun aksine, hormonal replasman tedavisinde tipik olarak kullanılan farklı tipte östrojenler (oral ve topikal estradiol ve konjüge östrojenler) kullanan hastalardaki ALT yükselmelerinin oranı, östrojen içeren ürün kullanmayan hastalardakine benzer bulunmuştur (her grupta yaklaşık %1).

Etinilestradiol içeren tıbbi ürünler (çoğu kombine oral kontraseptif (KOK) veya kontraseptif vajinal halkalar) kullanan hastalar, VIEKIRAX ve dasabuvir tedavisine başlamadan önce alternatif bir kontrasepsiyon yöntemine (örn., yalnızca progestin içeren kontrasepsiyon veya hormonal olmayan yöntemler) geçiş yapmalıdır (bakınız, bölüm 4.3 ve 4.5).

VIEKIRAX ve dasabuvir ile ilişkilendirilen ALT yükselmeleri asemptomatik olmasına karşın, eğer hastalarda karaciğer enflamasyonunun erken işaretleri (yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi) ya da geç işaretleri (sarılık ve dışkı renginde değişiklik gibi) mevcutsa gecikmeden bir doktora başvurmaları tavsiye edilmelidir. Sirozu olmayan hastalarda karaciğer enzimlerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir (sirotik hastalar için yukarıda yer alan bilgilere bakınız). Tedavinin erken kesilmesi, ilaca direnç gelişmesine yol açabilir, ancak gelecekteki tedavi etkileri bilinmemektedir.

#### Gebelik ve ribavirin ile birlikte kullanım

Ayrıca bakınız, Bölüm 4.6.

VIEKIRAX ve ribavirin kombinasyon halinde kullanıldığında, tedavi edilen kadın hastalarda ve tedavi edilen erkek hastaların kadın partnerlerinde gebeliğin önlenmesi açısından son derece dikkatli davranılmalıdır. İlave bilgi için, bölüm 4.6'ya ve ribavirinin Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

#### Takrolimus, Sirolimus ve Everolimus ile Kullanım

VIEKIRAX ve dasabuvirin sistemik takrolimus, sirolimus ve everolimus ile birlikte kullanımı, ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi nedeniyle immünosupresantların konsantrasyonlarını artırmaktadır (bakınız, bölüm 4.5). VIEKIRAX ve dasabuvir sistemik takrolimus ile birlikte uygulandığında ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylar gözlenmiştir ve benzer bir risk sirolimus ve everolimus ile de beklenebilir.

Sağlanacak fayda risklerin üzerinde olmadığı sürece VIEKIRAX ve dasabuvirin takrolimus ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. VIEKIRAX ve dasabuvirin takrolimus yada sirolimus ile eşzamanlı kullanımında dikkatli olunması önerilir, ve önerilen dozlar ve gözlem stratejileri için 4.5 Bölümüne bakınız. Doz ayarlamaları için uygun dozaj olmaması nedeniyle everolimus kullanılamaz.

VIEKIRAX ve dasabuvirin, takrolimus ve sirolimus ile birlikte kullanımında, uygulama başlangıcında ve birlikte uygulama süresince takrolimus yada sirolimusun tam kan konsantrasyonları izlenmelidir ve gerekli durumlarda doz ve/veya doz uygulama sıklığı ayarlanmalıdır. Hastalar böbrek fonksiyonundaki veya takrolimus yada sirolimus ile ilişkili advers olaylardaki değışiklikler açısından sık sık izlenmelidir. Ek doz uygulama ve izleme talimatları için takrolimus yada sirolimus Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

#### Genotip-spesifik aktivite

Farklı HCV genotipleri ile önerilen rejimler ile ilgili olarak, bölüm 4.2'ye bakınız. Genotip-spesifik virolojik ve klinik aktivite ile ilgili olarak, bölüm 5.1'e bakınız.

VIEKIRAX'ın etkililiği ve güvenliliği, HCV 2, 3, 5 ve 6 genotiplerine sahip hastalarda değerdendirilmemiştir; bu nedenle VIEKIRAX, bu genotipler ile enfekte olmuş hastaların tedavisi için kullanılmamalıdır.

#### HCV'ye karşı diğer doğrudan etkili antiviraller ile birlikte uygulama

VIEKIRAX'ın güvenliliği ve etkililiği, dasabuvir ve/veya ribavirin ile kombine olarak belirlenmiştir. VIEKIRAX'ın, diğer antiviraller ile birlikte kullanımı araştırılmamıştır ve dolayısı ile tavsiye edilemez.

#### Yeniden tedavi

Daha önce VIEKIRAX'a veya VIEKIRAX ile aynı sınıflara ait tıbbi ürünlere (NS3/4A-inhibitörleri veya NS5A inhibitörleri) maruz kalmış hastalarda VIEKIRAX etkililiği gösterilmemiştir. Çapraz direnç ile ilgili olarak, ayrıca bölüm 5.1'e bakınız.

#### CYP3A tarafından metabolize edilen glukokortikoidler (e.g. flutikazon) ile birlikte kullanım

VIEKIRAX'ın, flutikazon ile veya CYP3A tarafından metabolize edilen diğer glukokortikoidler ile birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır. CYP3A tarafından metabolize edilen inhale glukokortikoidler ile beraber kullanımda glukokortikoidlerin sistemik maruziyeti artabilir. Ritonavir içeren rejimler ile birlikte kullanıldığında çeşitli vakalarda Cushing sendromu ve takip eden adrenal süpresyon rapor edilmiştir. VIEKIRAX ve glukokortikoidlerin özellikle uzun süreli kullanımı sadece tedavinin potansiyel faydasının, sistemik kortikosteroide bağlı risklere ağır basması durumunda başlatılmalıdır (bakınız, bölüm 4.5).

#### Kolşisin ile birlikte kullanım

VIEKIRAX (dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan) ile kolşisin arasındaki etkileşim değerdendirilmemiştir. Bu nedenle tedavinin gerekli olması durumunda, normal renal veya hepatik fonksiyona sahip hastalarda kolşisin dozunun azaltılması veya kolşisin tedavisine ara verilmesi önerilmektedir (bakınız, bölüm 4.5). Renal veya hepatik bozukluğu olan hastalarda, VIEKIRAX (dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan) ile kolşisin kontrendikedir (bakınız, bölüm 4.3 ve 4.5).

#### Statinler ile kullanım

Simvastatin, lovastatin ve atorvastatin kontrendikedir (bakınız, bölüm 4.3 ve 4.5).

### *Rosuvastatin*

Dasabuvir ile birlikte alınan VIEKIRAX'ın rosuvastatin maruziyetini 3 katın üzerinde artırması beklenmektedir. Tedavi süresince rosuvastatin tedavisinin gerekli olması halinde, rosuvastatinin maksimum günlük dozu 5 mg olmalıdır (bakınız, bölüm 4.5, Tablo 2). Dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile kombine kullanıldığında rosuvastatin maruziyetindeki artış, daha az belirgindir. Bu kombinasyonda, rosuvastatinin maksimum günlük dozu 10 mg olmalıdır (bakınız, bölüm 4.5, Tablo 2).

### *Pitavastatin ve fluvastatin*

VIEKIRAX ile pitavastatin ve fluvastatin arasındaki etkileşimler araştırılmamıştır. Teorik olarak, dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX'ın, pitavastatin ve fluvastatin maruziyetlerini artırması beklenmektedir. VIEKIRAX ile tedavi süresince, pitavastatin/fluvastatine geçici bir süre ara verilmesi önerilmektedir. VIEKIRAX ile tedavi sırasında statin tedavisinin gerekli olması durumunda, dozu azaltılmış pravastatin/rosuvastatine geçilebilir (bakınız, bölüm 4.5, Tablo 2).

### HIV ko-enfeksiyonu olan hastaların tedavisi

VIEKIRAX sabit doz kombinasyonunun bir parçası olan düşük doz ritonavir halihazırda antiretroviral tedavi almayan HIV ile ko-enfekte PI direnci olan hastalarda seçilebilir. Süpresif antiretroviral tedavi almayan HIV ile ko-enfekte hastalar VIEKIRAX ile tedavi edilmemelidir.

HIV ko-enfeksiyonu varlığında ilaç etkileşimlerinin dikkatle göz önünde bulundurulması gerekmektedir (detaylar için, bakınız, bölüm 4.5, Tablo 2).

Atazanavir, aynı anda almak kaydıyla VIEKIRAX ve dasabuvir ile kombine kullanılabilir. Günde bir defa 100 mg ritonavir VIEKIRAX tedavisinin bir parçası olarak alındığında, atazanavirin ritonavir olmadan alınması gerektiği belirtilmelidir. Özellikle ribavirin, Hepatit C tedavi rejiminin bir parçası olduğunda kombinasyon, hiperbilirubinemi (oküler ikterus dahil) için artan risk taşımaktadır.

İleri derecede PI direnci olmadığında, aynı anda almak kaydıyla VIEKIRAX ve dasabuvir günde bir defa 800 mg darunavir ile kombine olarak kullanılabilir (darunavir maruziyeti düşer). Günde bir defa 100 mg ritonavir, VIEKIRAX tedavisinin bir parçası olarak alındığından, darunavirin ritonavir olmadan alınması gerektiği belirtilmelidir.

Atazanavir ve darunavir dışındaki HIV proteaz inhibitörleri (örn., indinavir, sakuinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir), kontrendikedir. (bakınız, bölüm 4.3)

Raltegravir maruziyeti önemli ölçüde (2 kat) artmaktadır. Kombinasyon, 12-24 hafta süreyle tedavi edilen sınırlı bir hasta grubunda belirli bir güvenlik sorunu ile ilişkilendirilmemiştir.

VIEKIRAX ve dasabuvir, rilpivirin ile birlikte verildiğinde rilpivirin maruziyeti önemli ölçüde (3 kat) artar ve bunun sonucunda potansiyel olarak QT uzaması gözlenebilir. Tedaviye bir HIV proteaz inhibitörünün eklenmesi halinde (atazanavir, darunavir), rilpivirin maruziyeti daha da artabilir ve bu nedenle önerilmemektedir. Rilpivirin, rutin EKG takibi ile dikkatli kullanılmalıdır.

Rilpivirin dışındaki diğer NNRTI'ler (efavirenz, etravirin ve nevirapin) kontrendikedir (bakınız, bölüm 4.3)

## Hepatit B Virüsü Reaktivasyonu

Direkt etkili antiviral ajanlar ile tedavi sırasında veya sonrasında bazıları ölümcül olan hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu olguları bildirilmiştir. Tedavinin başlangıcından önce tüm hastalarda HBV taraması yapılmalıdır. HBV/HCV koenfekte hastalar HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır ve bu nedenle mevcut klinik kılavuzlara uygun olarak izlenmeli ve yönetilmelidir.

## Depresyon ve psikiyatrik hastalıklar

Olguların çoğunda ribavirin ile kombine olarak dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmaksızın VIEKIRAX kullanımında, depresyon vakaları ve nadiren görülen intihar düşüncesi ve intihar girişimi bildirilmiştir. Bazı vakalarda daha önce depresyon öyküsü, psikiyatrik hastalık ve / veya maddenin kötüye kullanımı olsa da, VIEKIRAX ile veya VIEKIRAX ile birlikte dasabuvir tedavisi ile nedensellik ilişkisi dışlanamaz. Önceden var olan bir depresyon öyküsü veya psikiyatrik hastalığı bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar ve sağlık görevlileri, davranış veya ruh halinde değişiklik ve intihar düşüncesi gibi herhangi bir değişiklik durumunda doktoru bilgilendirmeleri konusunda yönlendirilmelidir.

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

VIEKIRAX, dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan uygulanabilir. Birbirlerine olan etkileri beraber uygulandıklarında değişmektedir. (bakınız, bölüm 5.2). Bu etkileşimden dolayı bir kombinasyon olarak değerlendirilmelidir.

## Farmakodinamik etkileşimler

Enzim indükleyicilerin birlikte uygulanması, advers olaylarda artışa ve ALT yükselmesine yol açabilir (Tablo 2'ye bakınız). Etinilestradiol ile birlikte uygulama, ALT yükselmesine yol açabilir (bakınız, bölüm 4.3 ve 4.4). Kontrendike enzim indükleyicilerinin örnekleri, bölüm 4.3'de verilmiştir.

## Farmakokinetik etkileşimler

### *VIEKIRAX'ın diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkileme potansiyeli*

Ritonavirin dahil olduğu kombinasyon tedavisinin net etkisi *in vivo* ilaç etkileşim çalışmalarında değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki bölüm, dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX tarafından etkilenen spesifik taşıyıcıları ve metabolize edici enzimleri tanımlamaktadır. Diğer tıbbi ürünler ile potansiyel ilaç etkileşimlerine ve doz uygulamasına ilişkin tam bir yönlendirme için, Tablo 2'ye bakınız.

### *CYP3A4 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler*

Ritonavir, kuvvetli bir CYP3A inhibitörüdür. Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX'ın, başlıca CYP3A tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. Vücuttan eliminasyonu için CYP3A'ya yüksek düzeyde bağımlı olan tıbbi ürünlerin plazma düzeyleri ciddi olaylara yol açacak şekilde yükselebileceğinden VIEKIRAX ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bakınız, bölüm 4.3 ve Tablo 2).

İlaç etkileşim çalışmalarında değerlendirilen CYP3A substratlarından doz ayarlaması ve/veya klinik izlem gerektirebilecek olanlardan bazıları; siklosporin, sirolimus, takrolimus, amlodipin, rilpivirin ve alprazolam (Tablo 2'ye bakınız). Doz ayarlaması ve/veya klinik izlemi



gerektirebilecek diğer CYP3A4 substratlarının örnekleri kalsiyum kanal blokerlerini (örn., nifedipin) ve trazodonu içermektedir. Buprenorfinin ve zolpidemin de yine CYP3A tarafından metabolize edilmesine karşın, ilaç etkileşim çalışmaları, bu tıbbi ürünlerin, dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile birlikte uygulanması sırasında doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermektedir (Tablo 2'ye bakınız).

#### *OATP ailesi ve OCT1 tarafından taşınan tıbbi ürünler*

Paritaprevir, OATP1B1 ve OATP1B3 hepatik uptake taşıyıcılarının bir inhibitörüdür. Paritaprevir ve ritonavir, OATP2B1 inhibitörleridir. Ritonavir, OCT1'in *in vitro* inhibitörü olmakla birlikte bunun klinik yansıması bilinmemektedir. Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX'ın OATP1B1, OAT1B3, OATP2B1 veya OCT1 substratları ile birlikte uygulanması, bu tür tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir ve bu taşıyıcı substratlarının doz ayarlaması ve/veya klinik izlem gerektirebilir. Bazı statinler (bakınız, tablo 2), feksofenadin, repaglinid ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri (örn. valsartan) bu sınıfa girmektedir.

İlaç etkileşim çalışmalarında değerlendirilen OATP1B1/3 substratları, pravastatin ve rosuvastatin içermektedir (Tablo 2'ye bakınız).

#### *BCRP tarafından taşınan tıbbi ürünler*

Paritaprevir, ritonavir ve dasabuvir, *in vivo* BCRP inhibitörleridir. Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX'ın, BCRP için substrat olan tıbbi ürünler ile birlikte eş zamanlı uygulanması, bu taşıyıcı substratlarının plazma konsantrasyonlarını artırabilir ve doz ayarlaması/klinik izlem gerektirebilir. Bu tür tıbbi ürünler, sülfasalazin, imatinib ve bazı diğer statinleri (Tablo 2'ye bakınız) içermektedir.

İlaç etkileşim çalışmalarında değerlendirilen BCRP substratları, rosuvastatini içermektedir (Tablo 2'ye bakınız).

#### *Bağırsaktaki P-gp tarafından taşınan tıbbi ürünler*

Paritaprevir, ritonavir ve dasabuvirin, *in vitro* P-gp inhibitörü olmalarına karşın, P-gp substratı olan digoksinin VIEKIRAX ve dasabuvir ile birlikte uygulandığında, digoksin maruziyetinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ancak, dasabuvir olmadan VIEKIRAX'ın, digoksin ile birlikte uygulanması, bu tür tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. (Tablo 2'ye bakınız). VIEKIRAX, intestinal P-gp aktivitesine karşı hassas tıbbi ürünlerin (dabigatran eteksilat gibi) plazma maruziyetini artırabilir.

#### *Glukuronidasyon (UGT1A1) ile metabolize edilen tıbbi ürünler*

Paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir, UGT1A1 inhibitörleridir. Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX'ın, başlıca UGT1A1 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması, bu tür tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açar. Levotiroksin gibi dar terapötik indekse sahip ilaçlar için, rutin klinik izlem önerilmektedir. İlaç etkileşim çalışmalarında değerlendirilmiş olan raltegravire ve buprenorfine ilişkin spesifik tavsiye için, ayrıca Tablo 2'ye bakınız.

#### *CYP2C19 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler*

CYP2C19 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin (örn. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenitoin), dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile birlikte uygulanmaları durumunda, bu tıbbi ürünlerin maruziyetleri azalabilir, doz ayarlaması/klinik izlem gerekli olabilir. İlaç etkileşim çalışmalarında değerlendirilen CYP2C19 substratları, omeprazolü ve essitalopramı içermektedir (Tablo 2'ye bakınız).

#### *CYP2C9 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler*

Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan uygulanan VIEKIRAX, CYP2C9 substratı olan varfarinin maruziyetini etkilememiştir. Diğer CYP2C9 substratları için doz ayarlama gerekliliği beklenmemektedir (NSAİİ'ler (örn. ibuprofen), antidiyabetikler (örn. glimepirid, glipizid).

#### *CYP2D6 veya CYP1A2 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler*

Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan uygulanan VIEKIRAX, CYP2D6 /CYP1A2 substratı olan duloksetin maruziyetini etkilememiştir. CYP1A2'nin bir substratı olan siklobenzaprin maruziyeti azalmıştır. Diğer CYP1A2 substratları (örn. siprofloksasin, siklobenzaprin, teofilin ve kafein) için klinik gözlem ve doz ayarlaması gerekebilir. CYP2D6 substratları (örn. desipramin, metoprolol ve dekstrometorfan) için doz ayarlama gerekliliği beklenmemektedir.

#### *Transport proteinleri tarafından renal yoldan atılan tıbbi ürünler*

Ombitasvir, paritaprevir ve ritonavir, organik anyon taşıyıcısını (OAT1) *in vivo* ortamda inhibe etmez. Bu durum bir OAT1 substratı olan tenofovir ile etkileşim olmamasından da anlaşılmaktadır. *In vitro* çalışmalar, ombitasvir, paritaprevir ve ritonavirin klinik geçerli konsantrasyonlarda organik katyon taşıyıcı (OCT2), organik anyon taşıyıcıları (OAT3) veya çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteinleri (MATE1 ve MATE2K) inhibitörü olmadığını göstermektedir.

Bu nedenle, dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX'ın, bu transport proteinleri aracılığı ile başlıca renal yoldan atılan tıbbi ürünleri etkilemesi beklenmemektedir (bakınız, bölüm 5.2).

#### Ombitasvir, paritaprevir ve dasabuvirin farmakokinetiğini etkileme potansiyeli olan diğer tıbbi ürünler

#### *CYP3A4'ü inhibe eden tıbbi ürünler*

Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX'ın, kuvvetli CYP3A inhibitörleri ile birlikte uygulanması, paritaprevir konsantrasyonlarını artırabilir (bakınız, bölüm 4.3 ve Tablo 2).

#### *Enzim indükleyicileri*

Orta veya kuvvetli enzim indükleyicilerinin VIEKIRAX ve dasabuvir ile birlikte uygulanması durumunda, ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ve dasabuvirin plazma konsantrasyonlarının düşmesi ve terapötik etkilerinin azalması beklenmektedir. Kontrendike enzim indükleyicileri, bölüm 4.3 Tablo 2'de sunulmaktadır.

#### *CYP3A4 ve transport proteinlerini inhibe eden tıbbi ürünler*

Paritaprevir, CYP3A4 aracılı metabolizma ve biliyer atılım ile elimine edilmektedir (hepatik taşıyıcılar OATP1B1, P-gp ve BCRP'nin substratı). VIEKIRAX'ın hem orta kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri hem de çoklu taşıyıcı inhibitörü (P-gp, BCRP ve/veya OATP1B1/OATP1B3) olan ajanlarla birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bu tıbbi ürünler paritaprevirin (örn., ritonavir ile birlikte atazanavir, eritromisin, diltiazem veya verapamil) maruziyetinde klinik açıdan anlamlı artışlar gösterebilir.

#### *Transport proteinlerini inhibe eden tıbbi ürünler*

P-gp, BCRP, OATP1B1 ve/veya OATP1B3'ün kuvvetli inhibitörleri, paritaprevire maruziyeti artırma potansiyeline sahiptir. Bu taşıyıcılar inhibe olduklarında, ombitasvir ve dasabuvirin maruziyetlerinde klinik açıdan anlamlı artışlar beklenmemektedir.

### Vitamin K antagonistleri ile tedavi edilen hastalar

Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX tedavisi sırasında karaciğer fonksiyonu değişebilir, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) değerlerinin yakından izlenmesi önerilir.

### İlaç etkileşim çalışmaları

Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX'ın diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanımına dair öneriler Tablo 2'de sunulmuştur.

Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX kullanan hasta için, potansiyel ilaç etkileşimi olabilecek bir ilacı(ları) hali hazırda alıyor olması veya almaya başlaması durumunda eşlik eden ilaç(lar) için doz ayarlaması veya uygun klinik izlem düşünülmelidir (bakınız, Tablo 2).

Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX tedavisi nedeniyle eşlik eden tıbbi ürünlerin doz ayarlaması durumunda, VIEKIRAX (dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmaksızın) tedavisi tamamlandıktan sonra eşlik eden ilaçların dozları yeniden ayarlanmalıdır.

VIEKIRAX tedavisinin (dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan) eşlik eden ilaçların konsantrasyonu üzerinde En Küçük Kareler Ortalaması Oranı (%90 Güven Aralığı ile) etkisi Tablo 2'de sunulmaktadır.

Dasabuvir içeren veya içermeyen VIEKIRAX rejimleri Tablo 2'de liste halinde verilen ilaçlar ile birlikte uygulandıklarında aralarındaki etkileşimin büyüklüğü aksi belirtilmedikçe benzerdir (En Küçük Kareler Ortalaması oranında  $\leq$  %25'lik fark). Karbamazepin, furosemid, zolpidem, darunavir günde iki kez, darunavir (akşam uygulaması), atazanavir (akşam uygulaması), rilpivirin, abakavir/lamivudin, doltegravir, metformin, sülfametaksazol/trimetoprim, siklobenzaprin, karisoprodol, hidrokodon/parasetamol ya da diyazepam ile birlikte kullanıldığında dasabuvir ile birlikte VIEKIRAX rejimi ilaç etkileşimi için değerlendirilmiştir, ancak dasabuvir içermeyen VIEKIRAX rejimi için değerlendirilmemiştir. Dolayısı ile bu ilaçlar için, VIEKIRAX ve dasabuvir rejiminin sonuçları ve doz uygulama önerileri, dasabuvir içermeyen VIEKIRAX rejimine ekstrapole edilebilir.

Okların yönü, paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir ve birlikte uygulanan ilaçta, maruziyetlerdeki ( $C_{maks}$ , EAA, ve  $C_{min}$ ) değişikliklerin yönünü göstermektedir ( $\uparrow$  = artış (%20'den daha fazla),  $\downarrow$  = azalma (%20'den daha az),  $\leftrightarrow$  = değişiklik yok veya %20'den daha az değişiklik var). Etkileşimler bu liste ile sınırlı değildir.

**Tablo 2 – Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler**

Tıbbi Ürün/Olası Etkileşim Mekanizması	BİRLİKTE VERİLEN İLAÇ	ETKİ	$C_{maks}$	EAA	$C_{trough}$	Klinik Açıklamalar
<b>ALFA-1 ADRENORESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ</b>						
Alfuzosin Mekanizma: Ritonavir tarafından CYP3A inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: $\uparrow$ alfuzosin				Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)
<b>AMİNOSALİSİLAT</b>						

Sulfasalazin  Mekanizma: paritaprevir, ritonavir ve dasabuvir tarafından BCRP inhibisyonu.	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ sulfasalazin	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile beraber sulfasalazin kullanımında dikkatli olmak gerekir.			
<b>ANJİYOTENSİN RESEPTÖR BLOKERLERİ</b>						
Valsartan  Losartan  Kondesartan  Mekanizma: CYP3A4 ve/veya paritaprevir tarafından OATP1B inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ valsartan ↑ losartan ↑ kondesartan	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile beraber anjiyotensin reseptör blokerleri kullanımında doz azaltımı ve klinik izlem önerilir.			
<b>ANTIARİTMİKLER</b>						
Amiodaron Dronedaron Kinidin Ranolazin Disopiramit  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ amiodaron ↑ disopiramit ↑ dronedaron ↑ kinidin ↑ ranolazin	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)			
Digoksin 0,5 mg tek doz  Mekanizma: Paritaprevir, ritonavir ve dasabuvire bağlı P-gp inhibisyonu.	VIEKIRAX + dasabuvir	↔ digoksin	1,15 (1,04- 1,27)	1,16 (1,09- 1,23)	1,01 (0,97- 1,05)	Digoksin için doz ayarlaması gerekli olmamakla birlikte, serum digoksin düzeylerinin uygun şekilde izlenmesi önerilmektedir.
		↔ 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)	
Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↑ digoksin	1,58 (1,43- 1,73)	1,36 (1,21- 1,54)	1,24 (1,07- 1,43)	Digoksin dozu yaklaşık %30-50 azaltılır. Serum digoksin düzeylerinin uygun şekilde izlenmesi önerilmektedir.
		↔ ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
		↔ paritaprevir				
<b>SİSTEMİK ANTİBİYOTİKLER</b>						
Klaritromisin  Telitromisin  Mekanizma: klaritromisin ve	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ klaritromisin ↑ telitromisin	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)			

ritonavir tarafından CYP3A4/P-gp inhibisyonu.		↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				
Eritromisin  Mekanizma: eritromisin, paritaprevir, ritonavir ve dasabuvir tarafından CYP3A4/P-gp inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ eritromisin  ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile beraber eritromisin kullanımı eritromisin ve paritaprevir konsantrasyonlarında artışa neden olabilir. Dikkatli kullanım önerilir.			
Fusidik asit  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ fusidic acid	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3).			
Sulfametoksazol, trimetoprim  800/160 mg Günde iki defa  Mekanizma: Dasabuvirde artış, olasılıkla trimetoprim tarafından CYP2C8 inhibisyonundan kaynaklanmaktadır.	VIEKIRAX + dasabuvir	↑Sulfamet- oksazole	1,21 (1,15- 1,28)	1,17 (1,14- 1,20)	1,15 (1,10- 1,20)	Dasabuvir ile ya da dasabuvir olmadan VIEKIRAX için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↑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)	Mevcut değil	
		↓paritaprevir	0,78 (0,61- 1,01)	0,87 (0,72- 1,06)	Mevcut değil	
		↑dasabuvir	1,15 (1,02- 1,31)	1,33 (1,23- 1,44)	Mevcut değil	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etkiler beklenmektedir.				
<b>ANTİ KANSER İLAÇLARI</b>						
Enzalutamid  Mitotan  Mekanizma: enzalutamid veya mitotan tarafından CYP3A4 indüksiyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. ↓ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)			
Imatinib  Mekanizma: paritaprevir, ritonavir ve dasabuvir tarafından BCRP inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ imatinib	Klinik izlem ve düşük doz imatinib önerilir.			
<b>ANTİKOAGÜLANLAR</b>						
Varfarin  5 mg tek doz ve	VIEKIRAX + dasabuvir	↔ R-varfarin	1,05 (0,95- 1,17)	0,88 (0,81- 0,95)	0,94 (0,84- 1,05)	Varfarinin farmokinetiğinde bir değişiklik

diğer vitamin K antagonistleri		↔ S-varfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	beklenmemekle birlikte tüm vitamin K antagonistleriyle INR'nin yakın takibi tavsiye edilmektedir. Bunun nedeni, VIEKIRAX ± dasabuvir ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonunda değişikliklerin meydana gelmesidir.
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↔ R-varfarin ↔ S-varfarin ↔ paritaprevir ↔ ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
Dabigatran eteksilat  Mekanizma: paritaprevir ve ritonavir tarafından intestinal P-gp inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ dabigatran eteksilat				Dasabuvir olmadan VIEKIRAX, dabigatran eteksilat konsantrasyonunu artırabilir. Dikkatli kullanım önerilir.
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>						
Karbamazepin  Günde bir defa 200 mg ve ardından günde iki defa 200 mg  Mekanizma: Karbamazepin ile CYP3A4 induksiyonu	VIEKIRAX + dasabuvir	↔ karbamazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).
		↓ karbamazepin 10,11 epoksit	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)	Mevcut değil	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	Mevcut değil	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	Mevcut değil	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki beklenmektedir.				
Fenobarbital  Mekanizma: Fenobarbital tarafından CYP3A4 induksiyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)
Fenitoin  Mekanizma: fenitoin tarafından CYP3A4 induksiyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Birlikte kullanım kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)

S-mefenitoin  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP2C19 indüksiyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↓ S-mefenitoin				Klinik izlem ve s- mefenitoin için doz ayarlaması gerekebilir
<b>ANTİDEPRESANLAR</b>						
Essitalopram 10 mg tek doz	VIEKIRAX + dasabuvir	↔ essitalopram	1,00 (0,96- 1,05)	0,87 (0,80- 0,95)	Mevcut değil	Essitalopram için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↑ S-Dezmetil sitalopram	1,15 (1,10- 1,21)	1,36 (1,03- 1,80)	Mevcut değil	
		↔ 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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↓ essitalopram	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
		↔ S-Dezmetil sitalopram	1,17 (1,08- 1,26)	1,07 (1,01- 1,13)	Mevcut değil	
		↔ ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
		↔paritaprevir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
	Duloksetin 60 mg tek doz	VIEKIRAX + dasabuvir	↓ duloksetin	0,79 (0,67- 0,94)	0,75 (0,67- 0,83)	
↔ 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)	
↔ dasabuvir			0,94 (0,81- 1,09)	0,92 (0,81- 1,04)	0,88 (0,76- 1,01)	
Dasabuvir olmadan VIEKIRAX		↔ Duloksetin	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
		↔ ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63- 1,81)	0,96 (0,70- 1,32)	0,93 (0,76- 1,14)	
Trazodon  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ trazodon				Trazodon dikkatli kullanılmalıdır. Düşük doz trazodon düşünülebilir.
<b>ANTİ DİÜRETİK HORMON</b>						

Konivaptan  Mekanizma: konivaptan ve paritaprevir/ ritonavir/ombitasvir tarafından CYP3A4/P-gp inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ konivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)			
<b>ANTİFUNGALLER</b>						
Ketokonazol 400 mg günde bir defa  Mekanizma: Ketokonazol ve paritaprevir/ ritonavir/ombitasvir re bağlı CYP3A4 / P-gp inhibisyonu	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09- 1,21)	2,17 (2,05- 2,29)	Mevcut değil	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90- 1,06)	1,17 (1,11- 1,24)	Mevcut değil	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11- 1,69)	1,98 (1,63- 2,42)	Mevcut değil	
		↑ Dasabuvir	1,16 (1,03- 1,32)	1,42 (1,26- 1,59)	Mevcut değil	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↑ ketokonazol	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
		↑ ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32- 2,26)	2,16 (1,76- 2,66)	Mevcut değil	
Itrakonazol Posakonazol  Mekanizma: Itrakonazol, posakonazol ve paritaprevir/ r/ombitasvire bağlı CYP3A4 ve/veya P-gp inhibisyonu	VIEKIRAX + dasabuvir  Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ itrakonazol ↑ posakonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)			
Vorikonazol  Mekanizma: ritonavire bağlı CYP2C19 indüksiyonu ve CYP3A4 inhibisyonu	VIEKIRAX + dasabuvir	Araştırılmamıştır. Beklenen CYP2C19 aşırı metabolize edicilerde  ↓ vorikonazole ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)			
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. CYP2C19 zayıf metabolize edicilerde beklenen:  ↑ vorikonazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				
<b>ANTİ – GUT</b>						



Kolşisin Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ kolşisin	Renal veya hepatik fonksiyonları normal olan hastalarda dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile kullanım gerekli ise kolşisin dozunda azaltma ya da kolşisin tedavisine ara verilmesi önerilir. Renal veya hepatik yetmezliği olan hastalarda Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile kolşisin kullanımı kontrendikedir.  (bkz.bölüm 4.3 ve 4.4)
-------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------	--------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### ANTİHİSTAMİNİKLER

Astemizol Terfenadin Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ astemizol/terfenadin	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)
Feksofenadin Mekanizma: paritaprevir tarafından OATP1B1 inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ feksofenadin	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile feksofenadin kullanımında dikkatli olunmalıdır

#### ANTİHİPERLİPİDEMİKLER

Gemfibrozil 600 mg günde iki defa Mekanizma: Dasabuvir maruziyetindeki	Paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94- 1,57)	1,38 (1,18- 1,61)	Mevcut değil	Dasabuvir ile birlikte VIEKIRAX'ın eşlik eden kullanımı kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71- 2,38)	11,25 (9,05- 13,99)	Mevcut değil	

artış, olasılıkla CYP2C8 inhibisyonundan kaynaklanmaktadır ve paritaprevirdeki artış, olasılıkla gemfibrozil tarafından OATP1B1 inhibisyonundan kaynaklanmaktadır	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır; Gemfibrozil, dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile birlikte kullanıldığında, etkileşim beklenmemektedir.	Gemfibrozil doz ayarlaması gerekli değildir.  VIEKIRAX için doz ayarlaması gerekli değildir.				
<b>ANTİMİKOBAKTERİYELLER</b>							
Rifampisin  Mekanizma: Rifampisin tarafından CYP3A4 induksiyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır.. Beklenen: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)				
<b>ANTİPSİKOTİKLER</b>							
Lurasidon Pimozid Ketiapin  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	<del>Araştırılmadı</del> Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ pimozid ↑ ketiapin ↑ lurasidon	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)				
<b>ANTİTROMBOSİT AJANLAR</b>							
Tikagrelor  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ tikagrelor	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)				
<b>BİGUANİD ORAL ANTİHİPERGLİSEMİKLER</b>							
Metformin 500 mg tek doz	VIEKIRAX + dasabuvir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	Mevcut değil	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX alındığında metformin için doz ayarlanması gerekli değildir.	
		↔ 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)
	Dasabuvir	Araştırılmamıştır.					

	olmadan VIEKIRAX	VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etkiler beklenmektedir.					
<b>KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ</b>							
Amlodipin 5 mg tek doz  Mekanizma: ritonavire bağlı CYP3A4 inhibisyonu.	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ amlodipin	1,26 (1,11- 1,44)	2,57 (2,31- 2,86)	Mevcut değil	Amlodipin dozunu %50 oranında azaltınız ve klinik etkileri izleyiniz.	
		↔ 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)		
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etkiler beklenmektedir.					
Diltiazem Verapamil  Mekanizma: CYP3A4/P-gp inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ diltiazem, verapamil ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir				Paritaprevir maruziyetinde artış beklendiğinden dikkatli kullanım önerilir.  Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile kullanılacağı durumda düşük doz kalsiyum kanal blokerleri kullanımı ve klinik izlem önerilir.	
Nifedipin  Mekanizma: CYP3A4 inhibisyonu.	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ nifedipin				Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile kullanılacağı durumda düşük doz kalsiyum kanal blokerleri kullanımı ve klinik izlem önerilir.	
<b>KONTRASEPTİFLER</b>							
etinilestradiol/ norgestimat  0,035/0,25 mg günde bir defa Mekanizma: olasılıkla, paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvire bağlı UGT-inhibisyonu	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↔ etinil estradiol	1,16 (0,90- 1,50)	1,06 (0,96- 1,17)	1,12 (0,94- 1,33)	Etinilestradiol içeren oral kontraseptifler kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).	
		Norgestimat metabolitleri:					
		↑ norgestrel	2,26 (1,91- 2,67)	2,54 (2,09- 3,09)	2,93 (2,39- 3,57)		
		↑ nor- elgestromine	2,01 (1,77- 2,29)	2,60 (2,30- 2,95)	3,11 (2,51- 3,85)		
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81- 1,35)	0,97 (0,81- 1,15)	1,00 (0,88- 1,12)		
		↓	0,51	0,48	0,53		

		dasabuvir	(0,22-1,18)	(0,23-1,02)	(0,30-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
Noretindron (yalnızca progestin içeren ilaç)  0.35 mg günde bir defa	VIEKIRAX + dasabuvir	↔ Nor-etindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Viekirax (dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan) ve noretindron için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ 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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etkiler beklenmektedir.				
<b>DIÜRETİKLER</b>						
Furosemid  20 mg tek doz  Mekanizma: olasılıkla, paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvire bağlı UGT1A1 inhibisyonundan dolayı.	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	Mevcut değil	Hastalar, klinik etkiler açısından izlenmelidir; furosemid dozunda %50'ye kadar bir azalma gerekli olabilir.  Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan Viekirax için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ 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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etkiler beklenmektedir.				
<b>ERGOT ALKALOİDLERİ</b>						
Ergotamin Dihidroergotamin Ergonovin Metilergometrin  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ ergot derivatifleri				Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)
<b>İNHALE GLUKOKORTİKÖİDLER</b>						
Flutikazon  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu.	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ flutikazon				Birlikte kullanım sistemik flutikazon maruziyetini artırabilir.  Özellikle uzun dönem kullanılacaksa sadece muhtemel yararın sistemik kortikosteroid etkilerinin riskinden

						daha fazla olduğu durumda başlatılmalıdır. (bkz. bölüm 4.4).
<b>GASTROİNTESTİNAL ÜRÜNLER (PROPULSİF)</b>						
Sisaprid  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ sisaprid				Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3).
<b>HCV ANTİVİRAL</b>						
Sofosbuvir  400 mg Günde bir defa  Mekanizma: Paritaprevir, ritonavir ve dasabuvir tarafından BCRP ve P-gp inhibisyonu	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38- 1,88)	2,12 (1,91- 2,37)	Mevcut değil	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile uygulandığında sofosbuvir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90- 1,16)	1,27 (1,14- 1,42)	Mevcut değil	
		↔ 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)	
Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzerdir.					
<b>BİTKİSEL ÜRÜNLER</b>						
Sarı kantaron (St. John's Wort - <i>hypericum perforatum</i> )  Mekanizma: Sarı kantaron tarafından CYP3A4 indüksiyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)
<b>HIV ANTİVİRALLER: PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>						
HIV ile enfekte olmuş hastalar için genel bir öneri ve kullanılan diğer antiretroviral rejimler için bölüm 4.4'e bakınız.						
Atazanavir  300 mg Günde bir defa (beraber alındığında)  Mekanizma: Paritaprevir maruziyetlerindeki artış, OATP1B1/B3 and CYP3A'nın	VIEKIRAX + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84- 0,99)	1,01 (0,93- 1,10)	0,90 (0,81- 1,01)	VIEKIRAX + dasabuvir kombinasyonuna eklenen atazanavirin önerilen dozu, eş zamanlı almak kaydıyla ritonavir olmaksızın günde bir defa 300 mg'dır (Viekirax'daki
		↓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- 0,95)	0,82 (0,71- 0,93)	0,79 (0,66- 0,96)	

atazanavir tarafından inhibisyonundan kaynaklanabilir.	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↔ atazanavir	0,96)	0,94)	0,94)	ritonavir dozu, atazanavirin farmakokinetik açıdan etkisini artıracaktır.  VIEKIRAX ile dasabuvir kombinasyonunda dasabuvir doz ayarlamasına gerek yoktur.  Atazanavir, paritaprevir konsantrasyonlarını artırmaktadır. Atazanavir kullanımı, VIEKIRAX olmadan dasabuvir ile önerilmemektedir.  VIEKIRAX + dasabuvirin atazanavir ile kombinasyonu, özellikle ribavirin Hepatit C tedavisinin bir parçası ise bilirubin düzeyini yükseltir. (Bakınız bölüm 4.4 ve 4.8.)
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
		↔ Ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
Atazanavir / ritonavir	VIEKIRAX + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	300/100 mg günde bir defa (12 saat zaman farkı ile)  Mekanizma: Paritaprevir maruziyetindeki artış, OATP1B1/B3 ve CYP3A'nın atazanavir tarafından inhibisyonundan ve ilave ritonavir dozu ile CYP3A inhibisyonundan kaynaklanabilir.
		↔ ombitasvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki beklenmektedir.				
Darunavir	VIEKIRAX + dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	VIEKIRAX + dasabuvir kombinasyonuna

defa (eşzamanlı alındığında)  Mekanizma: Bilinmiyor		↔ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	eklenen darunavirin önerilen dozu, eş zamanlı almak koşuluyla ritonavir olmaksızın günde bir defa 800 mg'dır (VIEKIRAX 'daki ritonavir dozu, darunavirin farmakokinetik açıdan etkisini artıracaktır). Bu rejim, ileri derecede PI direnci olmadığında (örn. darunavir ile ilişkili RAM'ların olmaması) kullanılabilir, bölüm 4.4'e bakınız.  Viekirax + dasabuvir ile kombine darunavir, ileri derecede PI direnci olan hastalarda önerilmemektedir.  VIEKIRAX ve dasabuvir için doz ayarlaması gerekli değildir.  Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan darunavir + VIEKIRAX ile tedavi önerilmemektedir-(↑ paritaprevir).
		↑ 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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↔darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
		↑ paritaprevir	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)	
Darunavir/ ritonavir  600/100 mg günde iki defa  Mekanizma: Bilinmiyor.	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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki.				
Darunavir/ ritonavir	VIEKIRAX + dasabuvir	↑darunavir	0,79 (0,70-	1,34 (1,25-	0,54 (0,48-	

800/100 mg günde bir defa (12 saat zaman farkı ile)  (akşamları uygulanır)  Mekanizma: Bilinmiyor.			0,90)	1,43)	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)			
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki						
Lopinavir/ ritonavir 400/100 mg günde iki defa <sup>1</sup>  Mekanizma: Paritaprevir maruziyetlerindeki artış, CYP3A/dışa akış taşıyıcılarının, lopinavir ve ritonavirin yüksek dozları tarafından inhibisyonundan kaynaklanabilir.	VIEKIRAX + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)		Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 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)			
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↔ lopinavir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.					
		↑ ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.					
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)			
Indinavir Sakinavir Tipranavir  Mekanizma: Proteaz inhibitörleri tarafından CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ paritaprevir				Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)		
<b>HIV ANTİVİRALLER: NON-NÜKLEOZİT REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>								
Rilpivirin <sup>2</sup>  25 mg günde bir defa  Sabahları, yemek ile birlikte  Mekanizma: ritonavire bağlı CYP3A4 inhibisyonu.	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	VIEKIRAX'ın günde bir defa rilpivirin ile birlikte uygulaması, yalnızca, bilinen QT uzaması olmayan ve QT uzamasına yol açacak başka ko-medikasyon almayan hastalarda düşünülmelidir. Kombinasyonun kullanılmasında halinde, rutin EKG izlem gerçekleştirilmelidir		
		↔ 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)			
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki.						



			, bölüm 4.4'e bakınız.  Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX için doz ayarlaması gerekli değildir.
Efavirenz/emtrisit bin/tenofovir disoproxil fumarate 600/300/200 mg günde bir defa  Mekanizma: efavirenze bağlı CYP3A4 indüksiyonu.	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Efavirenz (enzim indükleyicisi) bazlı rejimlerin, paritaprevir /ritonavir + dasabuvir ile birlikte uygulanması, ALT'de yükselmelere ve bu nedenle, çalışmadan erken ayrılmalara yol açmıştır.	Efavirenzin birlikte kullanımı kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız).
Nevirapin etravirin	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)

#### HIV ANTİVİRALLER: İNTEGRAZ İPLİKÇİK TRANSFER İNHİBİTÖRÜ

Dolutegravir  50 mg Günde bir defa  Mekanizma: Paritaprevir, dasabuvir ve ombitasvir tarafından UGT1A1 inhibisyonu ve ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonundan kaynaklanabilir.	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile birlikte uygulandığında dolutegravir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ 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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki				
Raltegravir  400 mg günde iki defa  Mekanizma: Raltegravir maruziyetindeki artış, paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir ile UGT1A1 inhibisyonundan kaynaklanabilir.	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan raltegravir veya VIEKIRAX için doz ayarlaması gerekli değildir.
		Birlikte uygulama sırasında, dasabuvir, paritaprevir ve ombitasvir maruziyetlerinde klinik açıdan önemli değişiklikler (geçmiş veriler ile karşılaştırmaya dayanılarak) gözlemlenmemiştir.				
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Birlikte uygulama sırasında, dasabuvir, paritaprevir ve ombitasvir maruziyetlerinde klinik açıdan önemli değişiklikler (geçmiş veriler ile karşılaştırmaya dayanılarak) gözlemlenmemiştir.				

#### HIV ANTİVİRALLER: NÜKLEOZİT İNHİBİTÖRLERİ

Abakavir/ lamivudin  600/300 mg Günde bir kez	VIEKIRAX+ dasabuvir	↔abakavir	0,87 (0,78- 0,98)	0,94 (0,90- 0,99)	Mevcut değil	Dasabuvir ile ya da dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile birlikte alındığında abakavir veya lamivudin için doz ayarlamasına gerek yoktur.
		↓lamivudin	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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etkiler beklenmektedir.				
emtrisitabin/ tenofovir  günde bir defa 200 mg / günde bir 300 mg defa	VIEKIRAX + dasabuvir	↔emtrisitabin	1,05 (1,00- 1,12)	1,07 (1,00- 1,14)	1,09 (1,01- 1,17)	Emtrisitabin/tenofovir ile dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↔emtrisitabin	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
		↔tenofovir	0,80 (0,71- 0,90)	1,01 (0,96- 1,07)	1,13 (1,06- 1,21)	
		↔ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
		↔paritaprevir	1,02 (0,63- 1,64)	1,04 (0,74- 1,47)	1,09 (0,88- 1,35)	
	<b>HIV ANTİVİRALLER: FAMAOKİNETİK GÜÇLENDİRİCİ</b>					
Kobisistat içeren rejimler  Mekanizma: Kobisistat tarafından CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir			Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)	
<b>HMG CoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRÜ</b>						
Rosuvastatin  5 mg günde bir defa	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11- 9,96)	2,59 (2,09- 3,21)	0,59 (0,51- 0,69)	Rosuvastatinin maksimum günlük dozu, 5 mg olmalıdır (bölüm
		↔ombitasvir	0,92 (0,82-	0,89 (0,83-	0,88 (0,83-	

<p>Mekanizma: Paritaprevire bağlı OATP1B inhibisyonu ve paritaprevir, ritonavir veya dasabuvire bağlı BCRP inhibisyonu.</p>			1,04)	0,95)	0,94)	4.4'e bakınız).	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)		Dasabuvir ile birlikte VIEKIRAX için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)		
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↑ rosuvastatin	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	Rosuvastatinin maksimum günlük dozu, 10 mg olmalıdır (bölüm 4.4'e bakınız).	
		↔ ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzerdir.			VIEKIRAX için doz ayarlaması gerekli değildir.	
	↑ paritaprevir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)			
<p>Pravastatin 10 mg günde bir defa</p> <p>Mekanizma: paritaprevire bağlı OATP1B1 inhibisyonu.</p>	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	Mevcut değil	Pravastatin dozu %50 azaltılmalıdır.	
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)		
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)		
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)		
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↑ pravastatin	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzerdir.			Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX için doz ayarlaması gerekli değildir.	
		↔ Ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzerdir.				
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)		
<p>Fluvastatin</p> <p>Mekanizma: Paritaprevire bağlı OATP1B/BCRP inhibisyonu</p> <p>Pitavastatin</p> <p>Mekanizma: Paritaprevire bağlı OATP1B inhibisyonu</p>	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:				Fluvastatin ve pitavastatin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bölüm 4.4'e bakınız).	
		↑ fluvastatin	↑ pitavastatin				VIEKIRAX ile tedavi süresince, fluvastatin ve pitavastatine geçici ara verilmesi önerilmektedir. VIEKIRAX ile tedavi sırasında statin tedavisinin gerekli olması durumunda, dozu azaltılmış pravastatin veya rosuvastatine geçilmesi mümkündür.

Lovastatin Simvastatin atorvastatin  Mekanizma: CYP3A4/OATP1B inhibisyonu	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ lovastatin, simvastatin, atorvastatin				Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)
<b>İMMÜNOSÜPRESANLAR</b>						
Siklosporin  30 mg günde bir defa tek doz <sup>3</sup>  Mekanizma: siklosporin üzerindeki etki, ritonavire bağlı CYP3A4 inhibisyonundan kaynaklanmaktadır ve paritaprevir maruziyetindeki artışın nedeni, siklosporin tarafından OATP/BCRP/P-gp inhibisyonu olabilir.	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ siklosporin	1,01 (0,85- 1,20)	5,82 (4,73- 7,14)	15,8 (13,8- 18,09)	VIEKIRAX ile eş zamanlı siklosporin uygulamasını başlatırken, siklosporinin toplam günlük dozunun beşte birini günlük VIEKIRAX dozu ile birlikte veriniz. Siklosporin düzeylerini izleyin ve dozu ve/veya doz uygulama sıklığını gerekli şekilde ayarlayın.  Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ 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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↑ siklosporin	0,83 (0,72- 0,94)	4,28 (3,66- 5,01)	12,8 (10,6- 15,6)	
		↔ ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
		↑ paritaprevir	1,39 (1,10- 1,75)	1,46 (1,29- 1,64)	1,18 (1,08- 1,30)	
	Everolimus 0,75 mg Tek doz  Mekanizma: Everolimus üzerindeki etki ritonavir tarafından CYP3A4- inhibisyonundan kaynaklanmaktadır.	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ everolimus	4,74 (4,29- 5,25)	27,1 (24,5- 30,1)	
↔ 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)	
Dasabuvir olmadan VIEKIRAX		Araştırılmamıştır. Beklenen: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki.				
Sirolimus 0.5 mg Tek doz <sup>5</sup>  Mekanizma: Sirolimus üzerindeki etki ritonavir tarafından CYP3A4- inhibisyonundan kaynaklanmaktadır.	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ sirolimus	6,40 (5,34- 7,68)	38,0 (31,5- 45,8)	19,6 (16,7- 22,9) <sup>e</sup>	Sağlanacak fayda risklerin üzerinde olmadığı sürece VIEKIRAX + dasabuvir'in sirolimus ile eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (bk. bölüm 4.4). VIEKIRAX + dasabuvir'in sirolimus ile eşzamanlı olarak
		↔ 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)	

	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki.				kullanılması durumunda, sirolimus haftada 2 kez 0,2 mg olarak uygulanmalıdır (her hafta aynı günler olması koşuluyla 3 yada 4 gün ara ile). Sirolimus kan konsantrasyonları, ardışık 3 uygulamada stabil sirolimus konsantrasyonu gözlemlenene dek her 4 ila 7 günde bir izlenmelidir. Gerektiğinde, sirolimus dozu ve/veya dozlama sıklığı ayarlanmalıdır. VIEKIRAX + dasabuvir tedavisinin tamamlanmasından 5 gün sonra; VIEKIRAX tedavisi öncesi sirolimus dozu ve dozlama sıklığı, rutin sirolimus kan konsantrasyon takibi ile devam ettirilmelidir
Takrolimus 2 mg tek doz <sup>7</sup>  Mekanizma: Takrolimus üzerindeki etki, ritonavire bağlı CYP3A4 inhibisyonundan kaynaklanmaktadır	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Sağlanacak fayda risklerin üzerinde olmadığı sürece VIEKIRAX ve dasabuvirin takrolimus ile eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (bk. bölüm 4.4). VIEKIRAX ve dasabuvirin takrolimus ile eşzamanlı olarak kullanılması durumunda, takrolimus VIEKIRAX ve dasabuvir tedavisinin başlatıldığı günde uygulanmamalıdır. Takrolimus tedavisine VIEKIRAX ve dasabuvir tedavisinin başlatıldığı günün
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↑takrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	
		↔ ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
		↓ paritaprevir				

						ertesı günden itibaren takrolimus kan konsantrasyonlarına göre azaltılmış dozda başlanmalıdır. Önerilen takrolimus dozu 7 günde bir 0,5 mg'dır. VIEKIRAX ve dasabuvir ile birlikte uygulamanın başlangıcında ve birlikte uygulama süresince takrolimus tam kan konsantrasyonları izlenmelidir ve gerekli durumlarda doz ve/veya doz uygulama sıklığı ayarlanmalıdır. VIEKIRAX ve dasabuvir tedavisi tamamlandığında, takrolimusun uygun dozu ve doz uygulama sıklığı takrolimus kan konsantrasyonlarının değerlendirmesine göre belirlenmelidir.
<b>İNHALE BETA AGONİSTLER</b>						
Salmeterol Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu.	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ salmeterol				Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)
<b>İNSÜLİN SALGILATICILAR</b>						
Repaglinid Mekanizma: paritaprevir tarafından OATP1B1 inhibisyonu	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ repaglinid				Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile repaglinid kullanımında dikkatli olunmalıdır. Repaglinid için doz azaltma gerekebilir.
<b>KAS GEVŞETİCİLER</b>						
Karisoprodol 250 mg Tek doz Mekanizma: ritonavir tarafından CYP2C19 indüksiyonu	Dasabuvir ile birlikte VIEKIRAX	↓ karisoprodol	0,54 (0,47- 0,63)	0,62 (0,55- 0,70)	Mevcut değil	Karisoprodol için doz ayarlaması gerekli değildir. Klinik olarak endike olması durumunda doz artırılır.
		↔ 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	1,02	1,00	

			(0,91-1,01)	(0,97-1,07)	(0,92-1,10)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki.				
Siklobenzaprin 5 mg Tek doz  Mekanizma: ritonavire bağlı CYP1A2 indüksiyondan kaynaklanabilen düşüş	Dasabuvir ile birlikte VIEKIRAX	↓ Siklobenzaprin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	Mevcut değil	Doz ayarlaması için siklobenzaprin gerekli değildir.  Klinik olarak endike olması durumunda doz arttırılır.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki.				
<b>NARKOTİK AĞRI KESİCİLER</b>						
Parasetamol (sabit doz hidrokodon/parasetamol)  300 mg Tek doz	VIEKIRAX + dasabuvir	↔ parasetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	Mevcut değil	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile birlikte uygulandığında parasetamol için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ 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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki.				
Hidrokodon (sabit doz hidrokodon/parasetamol)  5 mg Tek doz  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ hidrokodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	Mevcut değil	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile birlikte uygulandığında hidrokodon dozunun %50'ye kadar azaltılması ve/veya klinik izlem düşünülmelidir.
		Dasabuvir, ombitasvir ve paritaprevir değişimleri yukarıda parasetamol için gösterildiği gibidir.				
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki.				
<b>OPIOİDLER</b>						
Metadon 20-120 mg günde bir defa <sup>8</sup>	VIEKIRAX + dasabuvir	↔ R-metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX tedavisinde metadon için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ S-metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (çapraz-çalışma karşılaştırmasına göre)				

	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.				
Buprenorfin/nalokson  4-24 mg/1-6 mg <sup>s</sup> günde bir defa  Mekanizma: Ritonavire bağlı CYP3A4 inhibisyonu ve paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvire bağlı UGT inhibisyonu.	VIEKIRAX + dasabuvir	↑buprenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Buprenorfin/nalokson ve VIEKIRAX (dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan) için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↑norbuprenorfin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ nalokson	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	Mevcut değil	
		↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (çapraz-çalışma karşılaştırmasına göre)				
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↑ buprenorfin	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	
		↑norbuprenorfin	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
↔ nalokson						
↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (çapraz-çalışma karşılaştırmasına göre)						
<b>FOSFODİESTERAZ (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ</b>						
Sildenafil (Pulmoner hipertansiyon tedavisinde)  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ sildenafil				Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)
<b>PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ</b>						
Omeprazol  40 mg günde bir defa  Mekanizma: Ritonavire bağlı CYP2C19 induksiyonu	VIEKIRAX + dasabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	Mevcut değil	Klinik olarak endike olması durumunda, daha yüksek omeprazol dozları kullanılmalıdır.  Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	↓ omeprazol	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	Mevcut değil	
		↔paritaprevir ↔ ombitasvir	Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.			
Esomeprazol Lansoprazol  Mekanizma: Ritonavire bağlı	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ esomeprazol, lansoprazol				Klinik olarak endike olması durumunda, daha yüksek dozlarda esomeprazol/lansoprazol



CYP2C19 indüksiyonu						azol kullanımı gerekebilir.
<b>SEDATİFLER / HİPNOTİKLER</b>						
Zolpidem 5 mg tek doz	VIEKIRAX + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76- 1,16)	0,95 (0,74- 1,23)	Mevcut Değil	Zolpidem için doz ayarlaması gerekli değildir.  VIEKIRAX (dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan ) için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ 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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.				
Alprazolam 0.5 mg tek doz  Mekanizma: ritonavire bağlı CYP3A4 inhibisyonu	VIEKIRAX + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03- 1,15)	1,34 (1,15- 1,55)	Mevcut Değil	Klinik izlem önerilmektedir. Klinik yanıtı göre, alprazolam dozunda bir azalma düşünülebilir.  Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Etkileşimin büyüklüğü, VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer idi.				
Oral midazolam Triazolam  Mekanizma: ritonavire bağlı CYP3A4 inhibisyonu	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ midazolam veya triazolam				Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)  Eğer parenteral midazolam dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile uygulanırsa, respiratuar depresyon ve/veya uzamış sedasyon açısından yakın klinik izlem yapılmalıdır ve doz ayarlaması düşünülmelidir.
Diyazepam 2 mg Tek doz  Mekanizma:	VIEKIRAX + dasabuvir	↓diyazepam	1,18 (1,07- 1,30)	0,78 (0,73- 0,82)	Mevcut değil	Doz ayarlaması diyazepam için gerekli değildir.  Klinik olarak endike olması durumunda
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03- 1,19)	0,56 (0,45- 0,70)	Mevcut değil	

<b>ritonavir tarafından CYP2C19 indüksiyonu</b>		↔ ombitasvir	1,00 (0,93- 1,08)	0,98 (0,93- 1,03)	0,93 (0,88- 0,98)	doz arttırılır.
		↔ 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)	
	Dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen: VIEKIRAX + dasabuvir ile gözlemlenene benzer etki.				
<b>TİROİD HORMONU</b>						
Levotiroksin  Mekanizma: paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir tarafından UGT1A1 inhibisyonu	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ levotiroksin			Levotiroksin için klinik izlem ve doz ayarlaması gerekebilir.	
<ol style="list-style-type: none"> <li>VIEKIRAX (dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan) ile 800/200 mg lopinavir/ritonavir günde bir defa akşamları uygulanmıştır. DAA'ların ve lopinavirin Cmaks ve EAA üzerindeki etkisi, dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile birlikte günde iki defa uygulanan 400/100 mg lopinavir/ritonavir ile gözlemlenene benzer idi.</li> <li>Çalışmanın diğer iki kolunda, rilpivirin de, yine akşamları yemek ile birlikte ve akşam yemeğinden 4 saat sonra VIEKIRAX + dasabuvir ile birlikte uygulandı. Rilpivirin maruziyetine etkisi, rilpivirinin sabah yemek ile beraber VIEKIRAX + dasabuvir ile birlikte alındığındaki maruziyetine benzer idi. (yukarıdaki tabloda gösterilmiştir).</li> <li>Siklosporin, tek başına 100 mg dozunda, VIEKIRAX ile birlikte 10 mg dozunda ve VIEKIRAX + dasabuvir ile birlikte 30 mg dozunda uygulandı. Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX için doza göre normalize edilmiş siklosporin oranları gösterilmiştir.</li> <li>C<sub>12</sub>= Tek doz everolimusu takiben 12. saatteki konsantrasyon.</li> <li>Sirolimus, tek başına 2 mg dozunda ve VIEKIRAX + dasabuvir ile birlikte 0.5 mg dozunda uygulandı. VIEKIRAX + dasabuvir ile etkileşim için doza göre normalize edilmiş sirolimus oranları gösterilmiştir.</li> <li>C<sub>24</sub>= Tek doz siklosporin, takrolimus yada sirolimusu takiben 24. saatteki konsantrasyon.</li> <li>Takrolimus, tek başına 2 mg dozunda ve VIEKIRAX ile birlikte 0,5 mg dozunda ve VIEKIRAX + dasabuvir ile birlikte 2 mg dozunda uygulandı. Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile etkileşim için doza göre normalize edilmiş takrolimus oranları gösterilmiştir.</li> <li>Metadon, buprenorfin ve nalokson için doza göre normalize edilmiş parametreler bildirilmiştir.</li> </ol> <p>Not: VIEKIRAX ve dasabuvir için kullanılan dozlar şu şekilde idi: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, günde bir defa, dasabuvir 400 mg günde iki defa veya 250 mg günde iki defa. 400mg formülasyon ve 250 mg tablet Dasabuvir için maruziyet ölçümleri benzerdir. Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX, karbamazepin, gemfibrozil, ketokonazol ve sulfametoksazol/trimetoprim, ile ilaç etkileşimi çalışmaları haricinde, bütün ilaç etkileşimi çalışmalarında çoklu doz olarak uygulandı.</p>						

### Pediyatrik popülasyon

İlaç etkileşimi çalışmaları, yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

#### Gebelik kategorisi: B

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

VIEKIRAX'ın ribavirin ile kombine alınması sırasında, kadın hastalarda ve erkek hastaların kadın partnerlerinde gebeliğin önlenmesi yönünde aşırı dikkatli olunmalıdır (Ek bilgi için ribavirin Kısa Ürün Bilgilerine bakınız). Ribavirine maruz kalan bütün hayvan türlerinde önemli teratojenik ve/veya embriyosidal etkileri gösterilmiştir. VIEKIRAX, etkili bir kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda kullanılmamalıdır.

*Kadın hastalar:* Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar tedavi sırasında ve tedaviden sonra 4 ay boyunca güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadıkları sürece, tedavi boyunca ribavirin almamalıdır. VIEKIRAX ile etinilestradiol kombinasyonu kontrendikedir (bakınız, bölüm 4.3 ve 4.4)

*Erkek hastalar ve kadın partnerleri:* Erkek hastaların veya çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın partnerlerinin, ribavirin tedavisi süresince ve tedaviden sonra 7 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları gereklidir.

#### **Gebelik dönemi**

VIEKIRAX'ın, hamile kadınlardaki kullanımından elde edilen veriler çok sınırlıdır. Hayvanlarda ombitasvir ve paritaprevir/ritonavir ile gerçekleştirilen çalışmalarda malformasyonlar gözlenmiştir (bakınız, bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. VIEKIRAX, gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Ribavirinin, VIEKIRAX ile birlikte uygulanması durumunda, gebelik sırasında ribavirin kullanımı ile ilgili kontrendikasyonlar geçerlidir (ayrıca, ribavirinin Kısa Ürün Bilgilerine bakınız).

#### **Laktasyon dönemi**

Paritaprevir/ritonavirin veya ombitasvirin ve bunların metabolitlerinin, insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardaki mevcut farmakokinetik veriler, etkin maddenin ve metabolitin sütte atılımını göstermiştir (bakınız, bölüm 5.3). Emzirilen bebeklerde tıbbi üründen kaynaklanan advers reaksiyonlar potansiyeli nedeniyle, terapinin anne için önemi dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesi veya VIEKIRAX ile tedavinin kesilmesi yönünde bir karar alınmalıdır. Ribavirinin birlikte uygulandığı hastalar için, ribavirinin Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz.

#### **Üreme yeteneği / Fertilite**

VIEKIRAX'ın, fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, fertilite üzerinde zararlı etkileri göstermemektedir (bakınız, bölüm 5.3).

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Dasabuvir ve ribavirin ile kombine VIEKIRAX tedavisi sırasında yorgunluk bildirilmiştir. Hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir (bakınız, bölüm 4.8). Kendinizi yorgun hissedecek olursanız, araç veya herhangi bir makine kullanmayınız.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

##### Güvenlilik profili özeti

Güvenlilik özeti, ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan VIEKIRAX ve dasabuvir alan 2.600'den fazla hastadaki faz 2 ve 3 klinik çalışmalardan elde edilen havuzlanmış verilere dayanmaktadır.

Ribavirin ile birlikte VIEKIRAX ve dasabuvir alan hastalarda, en yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar (hastaların %20'sinden daha fazlası), yorgunluk ve bulantı idi. Advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi kalıcı olarak bırakan hastaların oranı, %0.2 (5/2,044) idi ve hastaların %4.8'inde (99/2,044), advers reaksiyonlar nedeniyle ribavirin dozu azaltıldı.

Ribavirin olmaksızın VIEKIRAX ve dasabuvir tedavisi alan hastalarda, tipik olarak ribavirin ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlara (örneğin bulantı, uykusuzluk, anemi) daha az rastlanmıştır ve hiçbir hasta (0/588) advers olaylara bağlı olarak tedaviyi kalıcı olarak bırakmamıştır.

VIEKIRAX ve ribavirin ile birlikte dasabuvirin, sirozu olmayan ve kompanse sirozu olan hastalardaki güvenlilik profili ribavirinin tedavi rejiminin bir parçası olması durumunda geçici hiperbilirubinemi oranlarındaki artış haricinde benzerdir.

##### Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Dasabuvir ve/veya ribavirin ile kombine paritaprevir/ombitasvir/ritonavir kullanımındaki advers reaksiyonlar Tablo 3'de verilmiştir. Bu reaksiyonlar, VIEKIRAX ile en azından makul bir olasılık dahilinde ve arasında nedensel bir ilişki bulunan advers reaksiyonlardır. Tablo 3'te sunulan advers reaksiyonların büyük çoğunluğu, VIEKIRAX ve dasabuvir içeren rejimlerdeki derece 1 şiddetindedir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve sıklığa göre liste halinde verilmektedir. Sıklıklar, aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ), veya çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

**Tablo 3 – Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan VIEKIRAX ile kombine dasabuvir ile belirlenen istenmeyen etki reaksiyonları**

Sıklık	VIEKIRAX + dasabuvir + ribavirin* N = 2,044	VIEKIRAX + dasabuvir N = 588
<i>Kan ve lenfatik sistem hastalıkları</i>		
Yaygın	Anemi	
<i>Psikiyatrik hastalıkları</i>		
Çok yaygın	Uykusuzluk	
<i>Gastrointestinal hastalıkları</i>		
Çok yaygın	Bulantı	
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i>		
Çok yaygın	Pirurit	
Yaygın		Pirurit
Seyrek	Anjiyoödem	Anjiyoödem
<i>Genel bozukluklar ve uygulama veya uygulama yeri ile ilgili durumlar</i>		
Çok yaygın	Asteni Yorgunluk	

\* Veriler , sirozu olan hastalar dahil, Faz 2 ve 3 çalışmalarındaki bütün genotip 1 enfeksiyonu olan hastaları içermektedir.

Not: Laboratuvar anormallikleri için, Tablo 4'e başvurunuz.

#### Seçilmiş advers etkilerin tanımı

##### *Laboratuvar Anormallikleri*

Seçili laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler, Tablo 4'de tanımlanmaktadır. Basitleştirmek amacıyla, yan yana tablo halinde gösterim kullanılmıştır; çalışma tasarımlarındaki farklılıklar nedeniyle, çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırma yapılmamalıdır.

**Tablo 4 – Seçili laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler**

Laboratuvar parametreleri	SAPPHIRE I ve II	PEARL II, III ve IV	TURQUOISE II (sirozlu hastalar)
	VIEKIRAX ve dasabuvir + ribavirin 12 Hafta N = 770 n (%)	VIEKIRAX ve dasabuvir 12 Hafta N = 509 n (%)	VIEKIRAX ve dasabuvir + ribavirin 12 veya 24 Hafta N = 380 n (%)
<b>ALT</b>			
>5-20 × ULN* (Derece 3)	6/765 (%0,8)	1/509 (%0,2)	4/380 (%1,1)
>20 × ULN (Derece 4)	3/765 (%0,4)	0	2/380 (%0,5)
<b>Hemoglobin</b>			
<100-80 g/L (Derece 2)	41/765 (%5,4)	0	30/380 (%7,9)
<80-65 g/L (Derece 3)	1/765 (%0,1)	0	3/380 (%0,8)
<65 g/L (Derece 4)	0	0	1/380 (%0,3)
<b>Toplam Bilirubin</b>			
>3-10 × ULN (Derece 3)	19/765 (%2,5)	2/509 (%0,4)	37/380 (%9,7)
>10 × ULN (Derece 4)	1/765 (%0,1)	0	0
*ULN: Test laboratuvarına göre normalin üst limiti.			

#### Serum ALT yükselmeleri

VIEKIRAX ve ribavirin ile birlikte ve ribavirin olmadan dasabuvir ile klinik çalışmaların havuzlanmış bir analizinde, hastaların %1'inde, tedaviye başlanmasından sonra, normalin üst limitinin (ULN) 5 katından daha yüksek serum ALT düzeyleri meydana geldi. Bu tür yükselmelerin insidansı, eşlik eden bir etinilestradiol içeren ilaç kullanmakta olan kadınlarda %26 olduğundan, bu tür ilaçlar, dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan VIEKIRAX ile kontrendikedir. Hormon replasman tedavisi için yaygın olarak kullanılan diğer tipteki sistemik östrojenler (örn., estradiol ve konjüge östrojenler) ile ALT yükselmelerinin insidansında bir artış gözlenmemiştir. ALT yükselmeleri tipik olarak asemptomatik idi, genellikle tedavinin ilk 4 haftası içerisinde meydana geldi (ortalama süre 20 gün, aralık 8-57 gün) ve çoğu devam eden tedavi ile iyileşti. İki hasta ALT yükselmesi nedeniyle VIEKIRAX ve dasabuviri bıraktı, bunlardan biri etinilestradiol de kullanıyordu. Üç hasta VIEKIRAX ve dasabuvire bir ila yedi gün süreyle ara verdi, bunlardan biri etinilestradiol de kullanıyordu. ALT'deki yükselmeler, genellikle, bilirubin yükselmeleri ile ilişkili değildi. Siroz ALT yükselmesi için bir risk faktörü değildi (bakınız, bölüm 4.4).

#### Serum bilirubin yükselmeleri

Ribavirin ile birlikte VIEKIRAX ve dasabuvir alan hastalarda, paritaprevir tarafından OATP1B1/1B3 bilirubin taşıyıcılarının inhibisyonu ve ribavirin tarafından indüklenen hemoliz ile bağlantılı, serum bilirubin düzeyinde geçici yükselmeler (sıklıkla indirek) gözlenmiştir. Bilirubin artışları tedavinin başlatılmasından sonra meydana geldi ve 1. çalışma

haftasında doruk yaptı ve genellikle devam eden tedavi ile birlikte iyileşti. Bilirubin yükselmeleri aminotransferaz yükselmeleri ile ilişkilendirilmedi. İndirek bilirubin yükselmelerinin sıklığı, ribavirin almamış hastalar arasında daha düşüktü.

#### *Karaciğer transplantı alıcıları*

VIEKIRAX, dasabuvir ve ribavirin uygulanan (immünosüpresan ilaçlarına ek olarak), HCV ile enfekte transplant alıcılarındaki genel güvenilirlik profili, bazı istenmeyen etkilerin sıklığı artış olmasına karşın, faz 3 klinik çalışmalarda VIEKIRAX, dasabuvir ve ribavirin ile tedavi edilen hastalardakine benzerdi. 10 hastada (%29,4), başlangıç hemoglobinin düzeyi sonrasında 10 g/dL'nin altında olan en az bir hemoglobinin düzeyi saptandı. 34 hastadan 10'unda (%29,4), hemoglobinin düşüşüne bağlı ribavirin dozu modifiye edildi ve %2,9'unda (1/34) ribavirine ara verildi. Ribavirin dozunun modifikasyonu, KVV (kalıcı virolojik yanıt) oranlarını etkilemedi. 5 hastada eritropoetin gerekli oldu ve bu hastaların tümünde ribavirin başlangıç dozu günde 1000 ila 1200 mg idi. Hiçbir hasta kan nakli almadı.

#### *HIV/HCV ile ko-enfekte hastalar*

HCV/HIV-1 ile ko-enfekte hastalardaki genel güvenilirlik profili, HCV mono-enfeksiyonu olan hastalardakine benzer idi. 17 hastada (%27,0), total bilirubinde >3 x ULN geçici yükselmeler (çoğunlukla indirek) meydana geldi; bu hastalardan 15'i atazanavir alıyordu. Hiperbilirubinemisi olan hastaların hiçbirinde, aminotransferazlarda eşlik eden yükselmeler olmadı.

#### *Şiddetli böbrek yetmezliği olan veya son evre böbrek hastalığı (SEBH) görülen sirozu olmayan GT1 ile enfekte hastalar*

Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmaksızın VIEKIRAX ve dasabuvir, şiddetli böbrek yetmezliği olan veya SEBH görülen sirozu olmayan genotip 1 ile enfekte 68 hastada değerlendirilmiştir (bakınız, bölüm 5.1). Ribavirin kullanımı durumunda buna bağlı serum hemoglobinindeki düşüş nedeniyle müdahale gereken hastalar dışında, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalardaki genel güvenilirlik profili şiddetli böbrek yetmezliği olmayan hastalar ile yürütülen önceki Faz 3 çalışmalarda görülen güvenilirlik profili ile benzerdir. Ortalama başlangıç hemoglobinin seviyesi 12,1 g/dL idi ve ribavirin alan hastalar için tedavi sonundaki hemoglobinde ortalama düşüş 1,2 g/dL idi. Ribavirin alan 50 hastadan 39'unda ribavirin tedavisinin kesilmesi gerekmiştir ve bu hastaların 11'i eritropoetin ile tedavi edilmiştir. Dört hastada < 8 g/dL hemoglobinin düzeyi görülmüştür. İki hasta kan transfüzyonu almıştır. Ribavirin almayan GT1b ile enfekte 18 hastada anemi yan etkisi görülmemiştir. Ribavirin olmaksızın dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmaksızın VIEKIRAX tedavisi, 18 GT1a ve GT4 ile enfekte hastada değerlendirilmiştir, bu hastalarda anemi yan etkisi görülmemiştir.

#### Pazarlama sonrası advers reaksiyonlar

Aşağıda yer alan pazarlama sonrası advers reaksiyonlar, dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmaksızın ve ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmaksızın VIEKIRAX tedavisi sırasında gözlenmiştir. Bu olayların sıklığı bilinmemektedir. Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına göre sunulmaktadır.

*Bağışıklık sistemi bozuklukları:* Anafilaktik reaksiyonlar.

*Hepatobiliyer bozukluklar:* Hepatik dekompanseasyon ve hepatik yetmezlik (bakınız, bölüm 4.4).

### Pediyatrik Popülasyon

VIEKIRAX'ın 18 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde güvenliliği değerlendirilmemiştir. Hiçbir veri mevcut değildir.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Sağlıklı hastalara uygulanan en yüksek dokümente edilmiş tek doz, paritaprevir için, 400 mg (100 mg ritonavir ile birlikte), ritonavir için, 200 mg (100 mg paritaprevir ile birlikte), ve ombitasvir için 350 mg idi. Paritaprevir, ritonavir veya ombitasvir ile çalışmayla ilgili istenmeyen etkiler gözlenmemiştir. Paritaprevir/ritonavirin en yüksek dozlarında indirek bilirubinde geçici artışlar gözlenmiştir. Doz aşımı durumunda, hastanın, herhangi bir advers reaksiyon veya etki belirtisi veya bulgusu açısından izlenmesi ve hemen uygun semptomatik tedavinin başlatılması önerilmektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için direkt etkili antiviraller  
ATC kodu: J05AP53

#### Etki mekanizması:

VIEKIRAX, dasabuvir ile birlikte uygulandığında, ayrı etki mekanizmaları ile hedef HCV'ye karşı, viral yaşam döngüsünün birden çok adımında, örtüşmeyen direnç profillerine sahip üç doğrudan etkili antiviral ajanı içermektedir. Dasabuvirin farmakolojik özellikleri için Dasabuvir Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

#### *Ritonavir*

Ritonavir, HCV'ye karşı aktif değildir. Ritonavir, CYP3A substratı olan paritaprevirin sistemik maruziyetini artıran bir CYP3A inhibitörüdür.

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir, viral replikasyon için temel önem taşıyan HCV NS5A'nın bir inhibitörüdür.

#### *Paritaprevir*

Paritaprevir, viral replikasyon için temel önem taşıyan ve HCV tarafından kodlanan poliproteinlerin proteolitik yıkımı için gerekli olan HCV NS3/4A proteazın bir inhibitörüdür. NS3/4A proteaz bu viral proteinlerin NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B olgun formlarına dönüşmesinde etkilidir.

#### Hücre kültüründe ve/veya biyokimyasal çalışmalarda aktivite

#### *Ombitasvir*

HCV replikon hücre kültürü analizlerinde, ombitasvirin, genotip 1a-H77 ve 1b-Con1 suşlarına karşı EC<sub>50</sub> değeri, sırasıyla, 14,1 ve 5 pM idi. Ombitasvirin aktivitesi, %40 insan plazması varlığında, 11 ila 13 kat azaldı. Ombitasvirin, HCV replikon hücre kültürü analizinde, tedavi

almamış genotip 1a ve 1b izolatlarının bir panelinden elde edilen NS5A'yı içeren replikonlara karşı ortalama EC<sub>50</sub> değeri, sırasıyla, 0,66 pM (aralık 0.35 ila 0.88 pM; n=11) ve 1.0 pM (aralık 0,74 ila 1,5 pM; n=11) idi. Ombitasvir, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ve 6a genotiplerini temsil eden tekli izolatlardan elde edilen NS5A'dan oluşturulan replikon hücre dizilerine karşı sırasıyla, 12, 4.3, 19, 1.7, 3.2 ve 366 pM EC<sub>50</sub> değerlerine sahipti.

### *Paritaprevir*

HCV replikon hücre kültürü analizlerinde, paritaprevirin, genotip 1a-H77 ve 1b-Con1 suşlarına karşı EC<sub>50</sub> değeri sırasıyla, 1,0 ve 0,21 nM idi. Paritaprevirin aktivitesi, %40 insan plazması varlığında 24 ila 27 kat azaldı. Paritaprevirin HCV replikon hücre kültürü analizinde, tedavi almamış genotip 1a ve 1b izolatlarının bir panelinden elde edilen NS3'ü içeren replikonlara karşı ortalama EC<sub>50</sub> değeri, sırasıyla, 0,86 nM (aralık 0,43 ila 1,87 nM; n=11) ve 0,06 nM (aralık 0,03 ila 0,09 nM; n=9) idi. Paritaprevir, 2a-JFH-1 replikon hücre dizisine karşı 5,3 nM EC<sub>50</sub> değerine sahipti ve 3a, 4a, ve 6a genotiplerinin her birine ait tek bir izolattan elde edilen NS3'ü içeren replikon hücre dizilerine karşı, sırasıyla 19, 0,09, ve 0,68 nM EC<sub>50</sub> değerlerine sahipti.

Ritonavir, HCV subgenomik replikonlarının replikasyonu üzerinde doğrudan bir antiviral etki göstermedi ve ritonavirin varlığı, paritaprevirin *in vitro* antiviral aktivitesini etkilemedi.

### Direnç

#### *Hücre kültüründe*

#### Genotip 1

Paritaprevire ve ombitasvire karşı direnç gelişimi sırasıyla NS3 ve NS5A varyantları tarafından gerçekleşmektedir. Bunlar hücre kültürlerinde yada Faz 2b ve 3 klinik çalışmalarda fenotipik olarak uygun genotip 1a yada 1b replikonlarına karakterize edilmiştir.

Genotip 1a'da, HCV NS3'deki F43L, R155K, A156T ve D168A/F7H/V/Y süstitüsyonları, paritaprevire hassasiyeti azalttı. Genotip 1a replikonunda, paritaprevirin aktivitesi, F43L, R155K ve A156T süstitüsyonları tarafından, sırasıyla 20, 37, ve 17kat azaltıldı. Paritaprevirin aktivitesi, D168V tarafından 96kat ve diğer D168 süstitüsyonlarının her biri tarafından 50- ila 219kat azaltıldı. Paritaprevirin genotip 1a'daki aktivitesi, V36A/M, V55I, Y56H, Q80K veya E357K tekli süstitüsyonları tarafından anlamlı olarak etkilenmedi (3-kattan daha az veya 3kata eşit). V36LM, F43L, Y56H, Q80K veya E357K'nin, R155K ile veya bir D168 süstitüsyonu ile kombinasyonlarını da içeren ikili varyantlar, paritaprevirin aktivitesini, tekli R155K veya D168 süstitüsyonu ile karşılaştırıldığında, ilave 2 ila 3kat daha azalttı. Genotip 1b replikonda, paritaprevirin aktivitesi D168A, D168H, D168V ve D168Y tarafından, sırasıyla, 76, 159 ve 337kat azaltıldı. Düşük replikasyon kapasitesinden dolayı tek başına Y56H değerlendirilemedi. Ancak, Y56H ile D168A/V/Y'nin kombinasyonu, paritaprevirin aktivitesini 700 ila 4118kat azalttı.

Genotip 1a'da, HCV NS5A'daki M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N, ve M28V + Q30R süstitüsyonları, ombitasvire hassasiyeti azalttı. Genotip 1a replikonunda ombitasvirin aktivitesi, M28V ve H58D süstitüsyonlarına karşı, sırasıyla 896, 5 ve 243kat ve Q30E/R, L31V ve Y93C/H/N süstitüsyonları tarafından, sırasıyla 1326, 800, 155kat 1675 ila 66740kat azaltıldı. Q30R ile kombine Y93H, Y93N veya M28V ombitasvirin aktivitesini, 42.802kattan daha fazla azalttı. Genotip 1b'de, L28T, L31F/V ve ayrıca, tek başına veya L28M, R30Q, L31F/M/V veya P58S ile kombine Y93H süstitüsyonları, ombitasvire hassasiyeti azalttı. Genotip 1b replikonunda, ombitasvirin aktivitesi 30 ve 31 amino asit pozisyonlarındaki varyantlar tarafından 10kattan daha az azaltıldı. Ombitasvirin aktivitesi, L28T, Y93H, Y93H ile kombine R30Q ve Y93H ile kombine L31M genotip 1b



sübstitüsyonları tarafından, sırasıyla 661, 77, 284, ve 142kat azaltıldı. Y93H'nin 28, 31, veya 58 pozisyonlarındaki sübstitüsyonlar ile kombine bütün diğer ikili sübstitüsyonları, ombitasvirin aktivitesini 400kattan daha fazla azalttı.

#### Genotip 4

Genotip 4a'da, hücre kültüründe seçilen, sırasıyla, NS3 veya NS5A'daki varyantlar tarafından kazandırılan, paritaprevire veya ombitasvire karşı direnç, fenotipik olarak karakterize edildi. HCV NS3'deki R155C, A156T/V ve D168H/V sübstitüsyonları, paritaprevire karşı hassasiyeti, 40 ila 323kat azalttı. HCV NS5A'daki L28V sübstitüsyonu, ombitasvire karşı hassasiyeti, 21kat azalttı.

#### *Başlangıçtaki HCV sübstitüsyonlarının/polimorfizmlerinin, tedavi sonucu üzerindeki etkisi*

Başlangıçtaki NS3/4A, NS5A veya NS5B sübstitüsyonları/polimorfizmleri ile, önerilen rejimlerdeki tedavi sonucu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla, Faz 2b ve 3 klinik çalışmalarda, ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan ombitasvir, paritaprevir ve dasabuvir (bir nükleotid olmayan NS5B inhibitörü) ile tedavi edilen, genotip 1 HCV enfeksiyonu olan hastaların havuzlanmış bir analizi yürütüldü.

Bu analizdeki 500'ün üzerindeki genotip 1a başlangıç numunesinde, en sık gözlemlenen direnç-ilişkili varyantlar, NS5A'da M28V (%7,4) ve NS5B'de S556G (%2,9) idi. NS3'de büyük ölçüde yaygın bir polimorfizm (örneklerin %41,2'si) olmasına karşın, Q80K, paritaprevir'e karşı minimal direnç kazandırmaktadır. NS3'de, R155 ve D168 amino asit pozisyonlarındaki direnç-ilişkili varyantlar, başlangıçta nadiren (%1'den daha az) gözlemlendi. Bu analizde yer alan 200'ün üzerindeki genotip 1b başlangıç numunesinde, en sık gözlemlenen direnç-ilişkili varyantlar, NS5A'da Y93H (%7,5) ve NS5B'de C316N (%17,0) ve S556G (%15) idi. HCV genotip 1a ve 1b ile enfekte hastalarda, önerilen tedavi rejimleri ile gözlenen düşük virolojik başarısızlık oranları göz önüne alındığında, başlangıç varyantlarının varlığının, KVV elde edilmesi olasılığı üzerindeki az bir etkiye sahip olduğu görülmektedir.

#### *Klinik çalışmalar*

Faz 2b ve 3 klinik çalışmalarda, ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan ombitasvir, paritaprevir, ve dasabuvir içeren rejimler ile (8, 12, veya 24 hafta süreyle) tedavi edilen, HCV genotip 1 ile enfekte 2.510 hastadan, toplam 74 hasta (%3) virolojik başarısızlık (başlıca, tedavi-sonrası nüks) yaşadı. Tedavi ile birlikte ortaya çıkan varyantlar ve bunların virolojik başarısızlık popülasyonlarındaki prevalansları, Tablo 5'de gösterilmektedir. Genotip 1a ile enfekte olmuş 67 hasta içerisinde 50 hastada NS3 varyantları gözlemlendi, 46 hastada NS5A varyantları gözlemlendi, 37 hastada NS5B varyantları gözlemlendi, 30 hastada, her 3 ilaç hedefinin tedavi ile birlikte ortaya çıkan varyantları gözlemlendi. Genotip 1b ile enfekte olmuş 7 hasta içerisinde tedavi ile birlikte ortaya çıkan varyantlar, 4 hastada NS3'de ve 1 hastada hem NS3'de hem de NS5A'da gözlemlendi. Genotip 1b ile enfekte hiçbir hastada, her 3 ilaç hedefinin tedavi ile birlikte ortaya çıkan varyantları gözlemlenmedi.

**Tablo 5 – Faz 2b ve 3 klinik çalışmalarda RBV ile birlikte veya RBV olmadan VIEKIRAX ve dasabuvir rejimlerinin havuzlanmış analizinde, tedavi ile birlikte ortaya çıkan amino asit sübstitüsyonları (N=2510)**

Hedef	Ortaya çıkan aminoasit sübstitüsyonları <sup>a</sup>	Genotip 1a N=67 <sup>b</sup> % (n)	Genotip 1b N=7 % (n)
-------	------------------------------------------------------	------------------------------------------	----------------------------

NS3	V551 <sup>c</sup>	6 (4)	--
	Y56H <sup>c</sup>	9 (6)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	I132V <sup>c</sup>	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A <sup>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup>	< %5	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V <sup>c</sup>	9 (6)	--
	Q30R <sup>c</sup>	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< %5	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< %5	--

a. Aynı alt tipe sahip en az 2 hastada gözlemlenmiştir.

b. NS5B hedefi için N=66.

c. Süstitüsyonlar, NS3 pozisyon R155 veya D168'deki diğer ortaya çıkan varyantlar ile kombine gözlemlendi.

d. Genotip 1b ile enfekte hastalarda kombine gözlemlendi.

e. Hastaların %6'sında (4/67) kombine gözlemlendi.

Not: Aşağıdaki varyantlar, hücre kültürü içerisinde seçilmiştir, ancak tedavi ile birlikte ortaya çıkmamıştır: NS3 varyantları, genotip 1a'da A156T ve genotip 1b'de R155Q ve D168H; NS5A varyantları, genotip 1a'da Y93C/H, ve genotip 1b'de L28M, L31F/V veya P58S ile kombine L31F/V veya Y93H; ve NS5B varyantları, genotip 1a'da Y448H, ve genotip 1b'de M414T ve Y448H.

#### Direnç ile ilişkili süstitüsyonların persistansı

NS3, NS5A, ve NS5B'deki, sırasıyla, paritaprevir, ombitasvir, ve dasabuvir direnci ile ilişkili amino asit süstitüsyonlarının persistansı, Faz 2b çalışmalarında, genotip 1a ile enfekte hastalarda değerlendirildi. 47 hastada, NS3'de, paritaprevir tedavisi ile birlikte ortaya çıkan V36A/M, R155K veya D168V varyantları gözlemlendi. 32 hastada, NS5A'da, ombitasvir tedavisi ile birlikte ortaya çıkan M28T, M28V veya Q30R varyantları gözlemlendi. 34 hastada, NS5B'de, dasabuvir tedavisi ile birlikte ortaya çıkan M414T, G554S, S556G, G558R veya D559G/N varyantları gözlemlendi.

NS3 varyantları V36A/M ve R155K ile NS5B varyantları M414T ve S556G, tedavi sonrası 48. haftada hala saptanabilir iken, NS3 varyantı D168V ile bütün diğer NS5B varyantları, tedavi sonrası 48. haftada gözlenmedi. NS5A'daki bütün tedavi ile birlikte ortaya çıkan varyantlar, tedavi sonrası 48. haftada hala saptanabilir idi. Genotip 1b'deki yüksek KVV oranları nedeniyle, bu genotipteki, tedavi ile birlikte ortaya çıkan varyantların persistansı belirlenemedi.

Direnç ile ilişkili bir süstitüsyon içeren virüsün saptanmaması, dirençli virüsün artık klinik olarak anlamlı düzeylerde mevcut olmadığını göstermemektedir. VIEKIRAX ve dasabuvir direnci ilişkili süstitüsyonları içeren virüsün ortaya çıkmasının veya persistansının uzun süreli klinik etkisi bilinmemektedir.

#### Çapraz-direnç

NS5A inhibitörleri, NS3/4A proteaz inhibitörleri ve non-nükleozit NS5B inhibitörleri arasında sınıfa göre çapraz-direnç beklenmektedir. Daha önceki ombitasvir, paritaprevir veya dasabuvir tedavisi deneyiminin, diğer NS5A inhibitörlerinin, NS3/4A proteaz inhibitörlerinin, ve NS5B inhibitörlerinin etkililiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

## Klinik etkililik ve güvenlik

### Genotip 1 hepatit C enfeksiyonu olan hastalardaki klinik çalışmalar

Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan, dasabuvir ile kombine VIEKIRAX'ın etkililiği ve güvenliliği, Tablo 6'da özetlendiği üzere, genotip 1 kronik hepatit C enfeksiyonu olan 2,360'ın üzerindeki hastada gerçekleştirilen, sirozu (Child-Pugh A) olan hastalara özel iki çalışmayı da içeren, randomize edilmiş sekiz Faz 3 klinik çalışmada değerlendirildi.

**Tablo 6 – Ribavirin (RBV) ile birlikte veya RBV olmadan VIEKIRAX ve dasabuvir ile yürütülen Faz 3, global çok-merkezli çalışmalar**

Çalışma	Tedavi edilen hastaların sayısı	HCV genotipi (GT)	Çalışma tasarımının özeti
<b>Daha önce tedavi almamış, sirozu olmayan</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Kol A: VIEKIRAX ve dasabuvir + RBV Kol B: Plasebo
PEARL III	419	GT1b	Kol A: VIEKIRAX ve dasabuvir+ RBV Kol B: VIEKIRAX ve dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Kol A: VIEKIRAX ve dasabuvir+ RBV Kol B: VIEKIRAX ve dasabuvir
GARNET (açık etiket)	166	GT1b	VIEKIRAX ve dasabuvir (8 hafta)
<b>Peginterferon+ribavirin deneyimi olan, sirozu olmayan</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Kol A: VIEKIRAX ve dasabuvir + RBV Kol B: Plasebo
PEARL II (açık-etiketli)	179	GT1b	Kol A: VIEKIRAX ve dasabuvir+ RBV Kol B: VIEKIRAX ve dasabuvir
<b>Tedavi deneyimi olmayan ve peginterferon+ribavirin deneyimi olan, kompanse sirozu olan</b>			
TURQUOISE II (açık-etiketli)	380	GT1	Kol A: VIEKIRAX ve dasabuvir + RBV (12 hafta) Kol B: VIEKIRAX ve dasabuvir + RBV (24 hafta)
TURQUOISE III (açık etiketli)	60	GT1b	VIEKIRAX ve dasabuvir (12 hafta)

Sekiz çalışmada da, VIEKIRAX ritonavir dozu, günde bir defa 25 mg / 150 mg / 100 mg idi ve dasabuvir dozu günde iki defa 250 mg idi. Ribavirin alan hastalar için, ribavirin dozu, vücut ağırlığı 75 kg'nin altındaki hastalar için günde 1000 mg veya vücut ağırlığı 75 kg'ye eşit veya daha fazla olan hastalar için günde 1200 mg idi.

Kalıcı virolojik yanıt (KVY), Faz 3 çalışmalarda HCV iyileşme oranının tayin edilmesi amaçlı primer sonlanım noktası idi ve tedavinin sona ermesinden 12 hafta sonra kantifiye edilemeyen veya saptanamayan HCV RNA düzeyleri (KVY12) olarak tanımlanmıştı. Tedavi süresi her çalışmada sabitlenmişti ve hastaların HCV RNA düzeyleri tarafından yönlendirilmedi (yanıt yönlendirmeli algoritma yok). Plazma HCV RNA değerleri, klinik çalışmalar sırasında, High Pure System ile birlikte kullanım amaçlı COBAS TaqMan HCV testi (versiyon 2.0) kullanılarak (Garnet hariç) ölçüldü. Analiz, mL'de 25 IU'luk bir alt kantitasyon limitine (LLOQ) ve AmpliPrep testi mL başına 15 IU'luk bir LLOQ'ya sahiptir. sahiptir.

### Daha önce tedavi almamış yetişkinlerdeki klinik çalışmalar

#### SAPPHIRE-I - genotip 1, tedavi almamış, sirozsuz

Tasarım: randomize, global çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü

Tedavi: 12 hafta süreyle, VIEKIRAX ve dasabuvir ile kiloya göre ribavirin

Tedavi edilen hastaların (n=631) medyan yaşı 52 yıl (aralık: 18 ila 70) idi; hastaların %54,5'i erkek idi; %5,4'ü, siyah idi; %15,2'sinin, bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %79,1'inin başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800,000 IU/mL idi; %15,4'ünde, portal fibrozisi (F2) vardı ve %8,7'sinde köprüleşme fibrozisi (F3) vardı; %67,7'sinde HCV genotip 1a enfeksiyonu vardı; %32,3'ünde HCV genotip 1b enfeksiyonu vardı.

**Tablo 7 – Daha önce tedavi deneyimi olmayan, genotip 1 ile enfekte hastalar için SAPPHERE-I'deki KVV12**

Tedavi Sonucu	12 hafta süreyle RBV ile birlikte VIEKIRAX ve dasabuvir		
	n/N	%	%95 CI
<b>Genel KVV12</b>	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV genotip 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV genotip 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
<b>KVV12 elde edemeyen hastalar için sonuç</b>			
Tedavide virolojik başarısızlık <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Nüks	7/463	1,5	
Diğer <sup>b</sup>	9/473	1,9	

CI = güven aralığı

a. Tedavi sırasında HCV RNA < 25 IU/mL, tedavinin ilerleyen döneminde konfirme edilmiş HCV RNA ≥ 25 IU/mL, HCV RNA'da konfirme edilmiş en az 1 log<sub>10</sub>IU/mL'lik artış, veya en az 6 hafta tedavi ile kalıcı olarak HCV RNA ≥ 25 IU/mL olarak tanımlanmıştır.

b. Diğer, virolojik başarısızlık nedeni ile olmayan erken dönem ilacı kesme ve KVV12 penceresinde eksik HCV RNA değerlerini içermektedir.

HCV genotip 1b enfeksiyonu olan hiçbir hasta, tedavide virolojik başarısızlık yaşamadı ve HCV genotip 1b enfeksiyonu olan bir hastada nüks meydana geldi.

PEARL-III - genotip 1b, tedavi almamış, sirozu olmayan

Tasarım: randomize, global çok merkezli,çift-kör,dozaj kontrollü

Tedavi: ribavirin olmadan VIEKIRAX ve dasabuvir veya 12 hafta süreyle kiloya göre ribavirin

Tedavi edilen hastaların (n=419) medyan yaşı 50 yıl (aralık: 19 ila 70) idi; hastaların %45,8'i erkek idi; %4,8'i Siyah idi; %9,3'ünün bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %73,3'ünün başlangıç HCV RNA düzeyleri, en az 800.000 IU/mL idi; %20,3'ünde portal fibrozis (F2) vardı ve %10,0'ında köprüleşme fibrozisi (F3) vardı.

**Tablo 8 – Daha önce tedavi almamış, genotip 1b enfeksiyonu olan hastalar için, PEARL III'deki KVV12**

Tedavi Sonucu	12 hafta süreyle VIEKIRAX ve dasabuvir					
	RBV ile birlikte			RBV olmadan		
	n/N	%	%95 CI	n/N	%	%95 CI
<b>Genel KVV12</b>	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100,0	98,2, 100,0
<b>KVV12 elde edilemeyen hastalar için sonuç</b>						
Tedavide VB	1/210	0,5		0/209	0	
Nüks	0/210	0		0/209	0	

Diğer	0/210	0	0/209	0
-------	-------	---	-------	---

CI = güven aralığı, VB = virolojik başarısızlık

***PEARL-IV - genotip 1a, tedavi almamış, sirozsuz***

Tasarım: randomize, global çok merkezli, çift-kör, dozaj kontrollü

Tedavi: kiloya göre ribavirin veya ribavirin olmadan 12 hafta boyunca VIEKIRAX ve dasabuvir

Tedavi edilen hastaların (N=305) medyan yaşı 54 yıl (aralık: 19 ila 70) idi; hastaların %65,2'si erkek idi; %11,8'i Siyah idi; %20,7'sinin bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %86,6'sının başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800.000 IU/mL idi; %18,4'ünde portal fibrozis (F2) vardı ve %17,7'sinde köprüleşme fibrozisi (F3) vardı.

**Tablo 9 – Daha önce tedavi almamış, genotip 1a enfeksiyonu olan hastalar için PEARL IV'deki KVV12**

Tedavi Sonucu	12 hafta süreyle VIEKIRAX ve dasabuvir					
	RBV ile birlikte			RBV olmadan		
	n/N	%	%95 CI	n/N	%	%95 CI
<b>Genel KVV12</b>	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
<b>KVV12 elde edilemeyen hastalar için sonuç</b>						
Tedavide VB	1/100	1,0		6/205	2,9	
Nüks	1/98	1,0		10/194	5,2	
Diğer	1/100	1,0		4/205	2,0	

CI = güven aralığı, VF = virolojik başarısızlık

***GARNET – Genotip 1b, Siroz görülmeyen tedavi deneyimi bulunmayan***

Tasarım: açık etiketli, tek kollu, global çok merkezli

Tedavi: 8 hafta boyunca VIEKIRAX ve dasabuvir

Tedavi edilen hastaların (N=166) medyan yaşı 53 (aralık: 22 ila 82); %56,6'sı kadın; %3,0'ı Asyalı; %0,6'sı siyahi; %14,5'inin vücut kitle indeksi en az 30 kg/m<sup>2</sup>; %68,5'inde IL28B CC dışı genotip görülmekte; %7,2'sinin başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 6,000,000 IU/mL; %9'unda ileri evre fibroz (F3) görülmekte ve %98,2'sinde HCV genotip 1b enfeksiyonu görülmektedir (bir hastada genotip 1a, 1d ve 6 enfeksiyonu görülmüştür).

**Tablo 10. Siroz görülmeyen daha önce tedavi edilmemiş genotip 1b enfekte ait KVV 12**

	8 hafta boyunca VIEKIRAX ve dasabuvir n/N (%)
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>

CI = güven aralığı

a. Binom dağılımının normal dağılıma yakınsaması kullanılarak hesaplanmıştır.

b. 1 hastada tedaviye uyumsuzluk nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.

c. 2/15 hastada relaps (en az 51 günlük tedavi ile son gözlemden önce HCV RNA düzeyi < 15 IU/ml olan hastalarda SVR12 aralığı öncesinde veya sırasında tedaviden sonra doğrulanmış HCV RNA ≥ 15 IU/ml).

*Peginterferon+ribavirin ile tedavi deneyimi bulunan erişkinler ile yürütülen klinik çalışmalar*

*SAPPHIRE-II – genotip 1, pegIFN+RBV deneyimi olan, sirozu olmayan*

Tasarım : randomize, global çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü

Tedavi: 12 hafta boyunca kiloya göre ribavirin ile VIEKIRAX ve dasabuvir

Tedavi edilen hastaların (N=394) medyan yaşı 54 yıl (aralık: 19 ila 71) idi; hastaların %49,0'ı daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtızsız idi; %21,8'i daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt vermişti; ve %29,2'si daha önce pegIFN/RBV'de nüks etmişti; hastaların %57,6'sı erkek idi; %8,1'i Siyah idi; %20,6'sının bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %87,1'inin başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800,000 IU/mL idi; %17,8'inde portal fibrozisi (F2) vardı %14,5'inde köprüleşme fibrozisi (F3) vardı; %58,4'ünde HCV genotip 1a enfeksiyonu vardı; %41,4'ünde HCV genotip 1b enfeksiyonu vardı.

**Tablo 11 – SAPPHIRE-II'de peginterferon+ribavirin -deneyimi olan, genotip 1 enfekte olmuş hastalar için KVV12**

Tedavi Sonucu	12 hafta süreyle RBV ile birlikte VIEKIRAX ve dasabuvir		
	n/N	%	%95 CI
<b>Genel KVV12</b>	286/297	96,3	94,1, 98,4
<b>HCV genotip 1a</b>	166/173	96,0	93,0, 98,9
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtızsız	83/87	95,4	91,0, 99,8
Daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt veren	36/36	100,0	100,0, 100,0
Daha önce pegIFN/RBV ile nüks eden	47/50	94,0	87,4, 100,0
<b>HCV genotip 1b</b>	119/123	96,7	93,6, 99,9
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtızsız	56/59	94,9	89,3, 100,0
Daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt veren	28/28	100,0	100,0, 100,0
Daha önce pegIFN/RBV ile nüks eden	35/36	97,2	91,9, 100,0
<b>KVV12'si olmayan hastalar için sonuç</b>			
Tedavide VB	0/297	0,0	
Nüks	7/293	2,4	

CI = Güven Aralığı, VB = virolojik başarısızlık

HCV genotip 1b enfeksiyonu olan hiçbir hasta, tedavide virolojik başarısızlık yaşamadı ve HCV genotip 1b enfeksiyonu olan 2 hastada nüks meydana geldi.

*PEARL-II – genotip 1b, pegIFN+RBV deneyimi olan, sirozsuz*

Tasarım : randomize, global çok merkezli, çift-kör, açık etiketli

Tedavi: ribavirin olmadan VIEKIRAX ve dasabuvir veya kiloya göre ribavirin ile birlikte 12 hafta boyunca

Tedavi edilen hastaların (N=179) medyan yaşı 57 yıl (aralık: 26 ila 70) idi; hastaların %35,2'si daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtızsız idi; %28,5'i daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt vermişti; ve %36,3'ü daha önce pegIFN/RBV'de nüks etmişti; hastaların %54,2'si erkek idi; %3,9'u Siyah idi; %12,8'inin bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %87,7'sinin başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800,000 IU/mL idi; %17,9'unda portal fibrozis (F2) vardı %14,0'ında köprüleşme fibrozisi (F3) vardı.

**Tablo 12 – PEARL II'de peginterferon+ribavirin -deneyimi olan, genotip 1b-ile enfekte hastalar için KVV12**

Tedavi Sonucu	12 hafta süreyle VIEKIRAX ve dasabuvir					
	RBV ile birlikte			RBV olmadan		
	n/N	%	%95 CI	n/N	%	%95 CI
<b>Genel KVV12</b>	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtız	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt veren	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Daha önce pegIFN/RBV ile nüks eden	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
<b>KVV12'si olmayan hastalar için sonuç</b>						
Tedavide VB	0/88	0		0/91	0	
Nüks	0/88	0		0/91	0	
Diğer	2/88	2,3		0/91	0	

CI = Güven Aralığı, VB = virolojik başarısızlık

*Kompanse sirozlu olan hastalarda klinik çalışma*

TURQUOISE-II–tedavi deneyimi olmayan veya pegIFN+RBV deneyimi olan, kompanse sirozlu

Tasarım : randomize, global çok merkezli, açık etiketli

Tedavi: 12 veya 24 hafta boyunca kiloya göre ribavirin ile VIEKIRAX ve dasabuvir

Tedavi edilen hastaların (N=380) medyan yaşı 58 yıl (aralık: 21 ila 71) idi; hastaların %42,1'i daha önce tedavi almamıştı, %36,1'i daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtız idi; %8,2'si daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt vermişti; ve %13,7'si daha önce pegIFN/RBV'de nüks etmişti; hastaların %70,3 erkek idi; %3,2'si Siyah idi; %14,7'sinin trombosit sayımları  $90 \times 10^9/L$ 'den az idi; %49,7'sinin albumini 40 g/L'den az idi; %86,1'inin başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800,000 IU/mL idi; %24,7'sinin bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %68,7'sinde HCV genotip 1a enfeksiyonu vardı; %31,3'ünde HCV genotip 1b enfeksiyonu vardı.

**Tablo 13 – Daha önce tedavi almamış veya pegIFN/RBV ile daha önce tedavi edilmiş olan, genotip 1 ile enfekte, kompanse sirozlu hastalar için KVV12**

Tedavi Sonucu	RBV ile VIEKIRAX ve dasabuvir					
	12 Hafta süreyle			24 Hafta süreyle		
	n/N	%	%95 CI <sup>a</sup>	n/N	%	%95 CI <sup>a</sup>
<b>Genel KVV12</b>	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
<b>HCV genotip 1a</b>	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Daha önce tedavi almamış	59/64	92,2		53/56	94,6	
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtız	40/50	80,0		39/42	92,9	
Daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt veren	11/11	100		10/10	100	
Daha önce pegIFN/RBV ile nüks eden	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV genotip 1b</b>	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Daha önce tedavi almamış	22/22	100		18/18	100	
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtız	25/25	100		20/20	100	
Daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt veren	6/7	85,7		3/3	100	
Daha önce pegIFN/RBV ile nüks eden	14/14	100		10/10	100	

<b>KVY12'si olmayan hastalar için sonuç</b>				
Tedavide VB	1/208	0,5	3/172	1,7
Nüks	12/203	5,9	1/164	0,6
Diğer	4/208	1,9	2/172	1,21

CI = Güven Aralığı, VB = virolojik başarısızlık

a. Primer etkililik sonlanım noktaları (genel KVY12 oranı) için, %97,5 güven aralığı kullanılmıştır; diğer etkililik sonlanım noktaları (HCV genotip 1a ve 1b ile enfekte hastalarda KVY12 oranları) için ise %95 güven aralığı kullanılmıştır.

GT1a sirotik hastalardaki, başlangıç laboratuvar değerlerine göre nüks oranları, Tablo 14'de sunulmaktadır.

**Tablo 14. TURQUOISE-II: Genotip 1a Enfeksiyonu ve Kompense Sirozu Olan Hastalarda 12 ve 24 Hafta Süreli Tedavinin Ardından başlangıç laboratuvar değerlerine göre nüks oranları**

	<b>VIEKIRAX ve dasabuvir+ RBV ile birlikte 12 hafta kolu</b>	<b>VIEKIRAX ve dasabuvir+ RBV ile birlikte 24 hafta kolu</b>
Tedavinin Sonunda Yanıt Verenlerin Sayısı	135	113
Tedaviden önce AFP* < 20 ng/mL, trombosit $\geq 90 \times 10^9/L$ ve albümin $\geq 35$ g/L		
Evet (yukarıda verilen üç parametrenin hepsi için)	1/87 (%1)	0/68 (%0)
Hayır (yukarıda verilen herhangi bir parametre için)	10/48 (%21)	1/45 (%2)
* AFP= serum alfa fetoprotein		

Her üç başlangıç laboratuvar değerleri (AFP < 20 ng/mL, trombosit  $\geq 90 \times 10^9/L$ , ve albümin  $\geq 35$  g/L) olumlu olan hastalar ile, nüks oranları, 12 veya 24 hafta süreyle tedavi edilen hastalar ile benzer idi.

*TURQUOISE-III: Tedavi almamış veya veya pegIFN+RBV deneyimi olan, kompense sirozlu*

Tasarım: global çok merkezli, açık etiketli

Tedavi: 12 hafta boyunca ribavirin olmadan VIEKIRAX ve dasabuvir

60 hasta randomize edilmiş ve tedavi edilmiştir ve 60/60(%100) hastada KVY12 elde edilmiştir. Ana karakteristik özellikler aşağıdaki tabloda sunulmaktadır.

**Tablo 15. TURQUOISE-III Ana Demografik Yapısı**

<b>Özellikler</b>	<b>N=60</b>
Yaş, medyan yaş (aralık)	60,5 (26-78)
Erkek cinsiyet, % n	37(61)
HCV tedavisi öncesi	
Naif, n(%)	27(45)
PEG-INF + RBV, n (%)	33(55)
Baseline albumin, medyan g/L	40,0
<35, n (%)	10 (17)
$\geq 35$ , n (%)	50 (83)
Baseline platelet sayısı, medyan ( $\times 10^9/L$ )	132,0
<90, n (%)	13 (22)
$\geq 90$ , n (%)	47 (78)



## Klinik çalışmaların birleştirilmiş analizleri

### *Yanıtın kalıcılığı*

Genel olarak, Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarındaki 660 hasta, hem KVV12 hem de KVV24 noktaları için HCV RNA sonuçları elde etti. Bu hastalar arasında, KVV12'nin KVV24 üzerindeki pozitif öngörü değeri %99,8 idi.

### *Birleştirilmiş etkililik analizi*

Faz 3 klinik çalışmalarda, 1075 hasta (sirozu olan 181 hasta dahil), önerilen rejimi aldı (bakınız bölüm 4.2). Tablo 16, bu hastalar için KVV oranlarını göstermektedir.

Önerilen rejimi alan hastaların %97'si KVV elde ederken (bunlar içerisinde, sirozu olan 181 hasta %97 KVV elde etti), %0,5'i virolojik alevlenme gösterdi ve %1,2'sinde tedavi sonrası nüks meydana geldi.

**Tablo 16 – Hasta popülasyonuna göre, önerilen tedavi rejimlerine göre KVV12 oranları**

	HCV Genotip 1b VIEKIRAX ve dasabuvir		HCV Genotip 1a VIEKIRAX ve dasabuvir ve RBV	
	Sirozu Olmayan	Kompanse Sirozlu	Sirozu Olmayan	Kompanse Sirozlu
	12 Hafta	12 Hafta	12 Hafta	24 Hafta
Daha önce tedavi almamış	%100 (210/210)	%100 (27/27)	%96 (403/420)	%95 (53/56)
pegIFN + RBV deneyimi olan	%100 (91/91)	%100 (33/33)	%96 (166/173)	%95 (62/65)
Daha önce nüks	%100 (33/33)	%100 (3/3)	%94 (47/50)	%100 (13/13)
Daha önce kısmi yanıt	%100 (26/26)	%100 (5/5)	%100 (36/36)	%100 (10/10)
Daha önce tam yanıtızlık	%100 (32/32)	%100 (7/7)	%95 (83/87)	%93 (39/42)
Diğer pegIFN/RBV başarısızlıkları	0	%100 (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>TOPLAM</b>	%100 (301/301)	%100 (60/60)	%96 (569/593)	%95 (115/121)

+ Diğer pegIFN/RBV başarısızlıklarının türü, daha az iyi dokümente edilmiş yanıtız, nüks/ilerleme yada pegIFN başarısızlığını içermektedir.

VIEKIRAX, ribavirin ve dasabuvir olmadan genotip 1b ile enfekte hastalarda, M13-393 (PEARL-I) ve M12-536 Faz 2 çalışmalarında değerlendirildi. PEARL I ABD ve Avrupa'da gerçekleştirildi, M12-536 Japonya'da gerçekleştirildi. Araştırılan, daha önce tedavi deneyimi olan hastalar, ağırlıklı olarak pegIFN+RBV'e tam yanıtız kişiler idi. PEARL-I'de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir dozları günde bir defa 25 mg, 150 mg ve 100 mg idi ve M12-536 çalışmasında paritaprevir dozu 100 mg veya 150 mg idi. Tedavi süresi, daha önce tedavi görmemiş hastalar için 12 hafta idi, daha önce tedavi deneyimi olan hastalar için 12-24 hafta idi ve sirozu olan hastalar için 24 hafta idi. Toplamda, sirozu olmayan 113 hastadan 107'si ve sirozu olan 155 hastadan 147'si 12-24 haftalık tedavinin ardından SVR12 elde etti.

Faz 2 M11-652 (AVIATOR) çalışmasında genotip 1 tedavi deneyimli ve tedavi deneyimsiz, sirozu olmayan hastalar 12 haftalık dasabuvir içermeyen VIEKIRAX ve ribavirin rejimi almışlardır. Paritaprevir dozu 100 mg ve 200 mg, ombitasvir dozu 25 mg, ribavirin dozu ise kiloya göre (1000 mg – 1200 mg/gün) kullanılmıştır. Toplamda tedavi deneyimi olmayan 79 hastanın 72'si (45/52 GT1a ve 27/27 GT1b), tedavi deneyimli 45 hastanın 40'ı (21/26 GT1a ve 19/19 GT1b) 12 haftalık tedavi ile KVV12 elde etmişlerdir.

### *Ribavirinin doz ayarlamasının, KVV olasılığı üzerindeki etkisi*

Faz 3 klinik çalışmalarda, hastaların %91,5'inde tedavi sırasında ribavirin dozunun ayarlanması gerekli olmadı. Hastaların tedavi sırasında ribavirin dozunun ayarlanması gerekli

olan %8,5'inde, KVVY oranı (%98,5), tedavi boyunca başlangıç ribavirin dozunu koruyan hastalar ile karşılaştırılabilir.

TURQUOISE-I: tedavi almamış veya pegIFN+RBV HIV-1 ko-enfeksiyonu deneyimli olan, siroz/suz veya kompanse sirozlu

Tasarım: randomize, global çok merkezli, açık etiketli

Tedavi: 12 veya 24 hafta boyunca kiloya göre ribavirin ile VIEKIRAX ve dasabuvir

HCV/HIV-1 ile ko-enfekte hastalarda doz uygulaması önerileri için bölüm 4.2'ye bakınız. Hastalar, bir tenofovir artı emtrisitabin veya lamivudin temeli ile birlikte uygulanan ritonavir destekli atazanavir veya raltegravir içeren stabil bir HIV-1 antiretroviral terapi (ART) rejimi almakta idi.

Tedavi edilen hastaların (N = 63) medyan yaşı 51 yıl (aralık: 31 ila 69) idi; hastaların %24'ü siyah idi; hastaların %19'unda kompanse siroz vardı; hastaların %67'si daha önce HCV tedavisi almamıştı; hastaların %33'ünde pegIFN/RBV ile daha önceki tedavi başarısız olmuştu; hastaların %89'unda HCV genotip 1a enfeksiyonu vardı.

**Tablo 17 – TURQUOISE-I'de HIV-1 ile ko-enfekte hastalar için KVVY12**

	RBV ile VIEKIRAX ve dasabuvir	
	Kol A - 12 Hafta	Kol B - 24 Hafta
<b>Sonlanım noktası</b>	<b>N=31</b>	<b>N=32</b>
KVVY12, n/N (%) [%95 CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
KVVY12'siz hastalar için sonuç		
Tedavide virolojik başarısızlık	0	1
Tedavi sonrası nöks	1	2 <sup>a</sup>
Diğer	1	0

a Bu virolojik başarısızlıklar, yeniden enfeksiyon ile ilişkili gözükmektedir. Bu durum virolojik başarısızlık numuneleri ile başlangıç düzeyi analizine dayanmaktadır.

TURQUOISE-I'de, HCV/HIV-1 ile ko-enfekte hastalardaki KVVY12 oranları, HCV ile monoenfekte hastalardaki faz 3 çalışmalarındaki KVVY12 oranları ile uyumlu idi. Genotip 1b enfeksiyonu olan 7 hastanın 7'si ve genotip 1a enfeksiyonu olan 56 hastanın 51'i KVVY12 elde etmiştir. Her kolda, kompanse sirozu olan 6 hastanın 5'i KVVY12 elde etmiştir.

CORAL-I: Tedavi almamış veya veya pegIFN+RBV deneyimi olan, karaciğer naklinden en az 12 ay sonrası

Tasarım: randomize, global çok merkezli, açık etiketli

Tedavi: 24 hafta boyunca, araştırmacı tarafından seçilen ribavirin dozu ile VIEKIRAX ve dasabuvir

Ribavirin dozu, araştırmacının insiyatifi ile kişiye özel şekilde ayarlandı; çoğu hasta, başlangıç dozu olarak 600 ila 800 mg aldı ve hastaların çoğu, tedavinin sonuna gelindiğinde günde 600 ila 800 mg almakta idi.

Daha önce, nakil sonrasında HCV enfeksiyonu için tedavi almamış olan ve METAVIR fibrozis skoru F2 veya daha düşük olan 34 hasta (HCV genotip 1a enfeksiyonu olan 29 ve HCV genotip 1b enfeksiyonu olan 5) kaydedildi. 34 hastadan 33'ü (%97,1) KVVY12 elde etti

(genotip 1a enfeksiyonu olan hastalarda %96,6 ve genotip 1b enfeksiyonu olan hastalarda %100). HCV genotip 1a enfeksiyonu olan bir hastada tedavi sonrasında nüks meydana geldi.

#### *Opioid süstitüsyon tedavisi alan hastalarda klinik çalışma*

Bir Faz 2, çok merkezli, açık etiketli, tek kollu çalışmada, daha önce tedavi almamış veya pegIFN/RBV ile tedavi deneyimi olan, sirotik olmayan, genotip 1 enfeksiyonu olan, stabil dozlarda metadon (N=19) veya nalokson ile birlikte veya nalokson olmadan buprenorfin (N=19) almakta olan 38 hasta, 12 hafta süreyle VIEKIRAX ve ribavirin ile birlikte dasabuvir aldı. Tedavi edilen hastaların medyan yaşı 51 yıl (aralık: 26 ila 64) idi; %65,8'i erkek idi, ve %5,3'ü Siyah idi. Çoğunluğunun (%86,8) başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800.000 IU/mL idi ve çoğunluğunda (%84,2) genotip 1a enfeksiyonu vardı; %15,8'inde portal fibrozisi (F2) vardı ve %5,3'ünde köprüleşme fibrozisi (F3) vardı; ve %94,7'si daha önce HCV tedavisi almamıştı.

Toplamda, 38 hastanın 37'si (%97,4) KVV12 elde etti. Hiçbir hastada tedavi sırasında virolojik başarısızlık veya nüks meydana gelmedi.

#### RUBY-I, Şiddetli Böbrek Yetmezliği veya Son Evre Böbrek Hastalığı (SEBH) Görülen Hastalar ile Yürütülen Klinik Çalışma

Tasarım: Çok merkezli, açık etiketli

Tedavi: 12 hafta veya 24 hafta ribavirin ile veya ribavirin olmaksızın VIEKIRAX ve dasabuvir

Şiddetli böbrek yetmezliği veya SEBH, KBH (kronik böbrek hastalığı) Evre 4 eGFR <30-15 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak tanımlanmış veya KBH Evre 5 <15 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak veya hemodiyaliz gerekliliği olarak tanımlanmıştır. Tedavi edilen hastaların (N=68) medyan yaşı 58'dir (aralık: 32-77); %83,8'i erkektir; %58,8'i siyahidir; %73,5'i HCV GT1a ile enfektedir; %75,0'i IL28B non-CC genotipindedir; %70,0'inde Evre 5 KBH görülmüştür ve hemodiyaliz uygulanmıştır.

68 hastanın 64'ü (%94,1) KVV12 elde etmiştir. Bir hastada tedaviden sonraki 4. haftada nüks görülmüştür, 2 hasta çalışma ilacını erken bırakmıştır ve 1 hastanın KVV12 verileri eksiktir.

RUBY-I'in güvenlilik bilgilerinin tartışması için Bölüm 4.8'e bakınız.

12 hafta boyunca RBV olmaksızın dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmaksızın VIEKIRAX'ın etkililiğinin değerlendirildiği, tedavi deneyimi olmayan KBH Evre 4 veya 5 GT1a ve GT4 hastaların yer aldığı bir başka açık etiketli faz 3b çalışmasında, KVV12 oranı %94,4'dür (17/18) ve hiçbir hasta tedavi sırasında virolojik başarısızlık veya nüks yaşamamıştır.

#### Genotip 4 kronik hepatit C hastalarındaki klinik çalışma

#### PEARL-I - genotip 4, daha önce tedavi almamış veya pegIFN +RBV deneyimi olan, sirozu olmayan

Tasarım : randomize, global çok merkezli, açık etiketli

Tedavi : tedavi deneyimi olmayan: 12 hafta boyunca ribavirin olmadan VIEKIRAX veya kiloya göre ribavirin

pegIFN + RBV ile tedavi deneyimli olanlar: 12 hafta boyunca kiloya göre ribavirin ile VIEKIRAX

Tedavi edilen hastaların (N=135) medyan yaşı 51 yıl (aralık: 19 ila 70) idi; hastaların %63,7'si daha önce tedavi almamıştı, %17,0'si daha önce pegIFN/RBV tedavisine tam yanıtızsız, %6,7'si daha önce pegIFN/RBV ile tedaviye kısmi yanıt vermişti, %12,6'sı daha önce pegIFN/RBV ile nüks etmişti; %65,2'si erkek idi; %8,9'u siyah idi; %69,6'sının başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800,000 IU/mL idi; %6,7'sinde köprüleşme fibrozisi (F3) vardı.

**Tablo 18 – PEARL I'de, daha önce tedavi almamış veya daha önce pegIFN/RBV ile tedavi edilmiş, genotip 4 enfeksiyonu olan hastalar için KVV12**

Tedavi sonucu	12 hafta süreyle ombitasvir + paritaprevir + ritonavir*					
	Daha önce tedavi almamış RBV ile birlikte		Daha önce tedavi almamış RBV olmadan		pegIFN + RBV deneyimi olan RBV ile birlikte	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>Genel KVV12</b>	42/42	100%	40/44	90,9%	49/49	100%
<b>KVV12 elde edilemeyen hastalar için sonuç</b>						
Tedavide VB	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0
Nüks	0/42	0	2/44	4,5%	0/49	0
Diğer	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0

\* Ombitasvir tabletler, paritaprevir tabletler ve ritonavir kapsüller, ayrı ayrı uygulandı.

***AGATE-I: tedavi almamış veya pegIFN+RBV deneyimli hastalar, kompanse sirozu olan***

Tasarım: randomize, global çok merkezli, açık etiketli

Tedavi: 12 ya da 16 hafta boyunca kiloya göre ribavirin ile VIEKIRAX

Tedavi edilen hastaların medyan yaşı 56 (aralık: 32 ila 81) idi; hastaların %50'si daha önce tedavi almamıştı, %28'i daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtızsız idi; %10'u daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt vermişti; ve %13'ü daha önce pegIFN/RBV'de nüks etmişti; hastaların %70,'i erkek idi; %17'si Siyah idi; %73'ünün başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800.000 IU/mL idi; %17'sinin trombosit sayımları  $90 \times 10^9/L$ 'den az idi; %4'ünün albumini 3,5 mg/dL'den az idi.

**Tablo 19. HCV Genotip 4 ile enfeksiyonu olan kompanse sirozlu hastalar için KVV12**

	RBV ile Ombitasvir+ Paritaprevir + Ritonavir	
	12 hafta	16 hafta
KVV12 %(n/N)	97% (57/59)	98% (60/61)
<b>KVV12'si olmayan hastalar için sonuç</b>		
Tedavide virolojik başarısızlık	2 (1/59)	0 (0/61)
Tedavi sonrası nüks	0 (0/57)	0 (0/59)
Diğer	2 (1/59)	2 (1/61)

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, kronik hepatit C'nin tedavisinde çocuk popülasyonlarının bir veya daha fazla alt kümesinde Viekirax ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (bakınız, bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli - Pediyatrik popülasyon).

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

VIEKIRAX'ın, dasabuvir ile kombinasyonunun farmakokinetik özellikleri, sağlıklı yetişkin hastalarda ve kronik hepatit C hastalarında değerlendirilmiştir. Tablo 20, sağlıklı hastalarda yemek ile birlikte alınan dozların ardından, günde iki defa dasabuvir 250 mg ile birlikte günde bir defa VIEKIRAX 25mg/150mg/100mg için ortalama  $C_{maks}$  ve EAA değerlerini göstermektedir.

**Tablo 20– Sağlıklı hastalarda, yemek ile birlikte uygulandığında, günde iki defa dasabuvir 250 mg ile birlikte günde bir defa VIEKIRAX 150 mg/100 mg/25 mg'nin birden çok dozunun Geometrik Ortalama  $C_{maks}$ , EAA değerleri**

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

### Emilim:

Oral uygulamanın ardından emilen Ombitasvir, paritaprevir ve ritonavir, ortalama 4 ila 5 saatlik bir sürede  $T_{maks}$  değerine ulaştılar. Dasabuvir maruziyeti doza orantılı bir şekilde artarken, paritaprevirin ve ritonavirin maruziyetleri doz ile orantısız bir şekilde daha fazla arttı. Akümülyasyon, ombitasvir için minimal idi ve ritonavir ve paritaprevir için yaklaşık 1,5 ila 2 kat idi. Kombinasyon için farmakokinetik kararlı durum doz uygulamasından yaklaşık 12 gün sonra elde edildi.

Ombitasvir ve paritaprevirin mutlak biyoyararlanımı, yemekle birlikte VIEKIRAX olarak uygulandıklarında yaklaşık %50 idi.

### *Paritaprevir/ritonavirin, ombitasvir ve dasabuvir üzerindeki etkisi*

Paritaprevir/ritonavir varlığında dasabuvir maruziyeti yaklaşık %50 ila %60 azalırken, ombitasvir maruziyeti %31-47 oranında arttı.

### *Ombitasvirin, paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir üzerindeki etkisi*

Ombitasvir varlığında paritaprevir maruziyeti minimal olarak etkilenirken (%5 ila %27 değişiklik), dasabuvir maruziyeti yaklaşık %30 arttı.

### *Dasabuvirin paritaprevir/ritonavir ve ombitasvir üzerindeki etkisi*

Dasabuvir varlığında paritaprevir maruziyeti %50 ila %65 artarken, ombitasvir maruziyetinde değişiklik olmadı.

### *Yiyecek etkisi*

Ombitasvir, paritaprevir ve ritonavir yemek ile birlikte uygulanmalıdır. Ombitasvir, paritaprevir ve ritonavir ile bütün klinik çalışmalar, yemek ile birlikte uygulamanın ardından yürütülmüştür.

Yiyecek, ombitasvir, paritaprevir ve ritonavirin maruziyetini (EAA) açlık durumuna göre sırasıyla, yaklaşık %82, %211 ve %49 oranında artırdı. Maruziyetteki artış, yemek tipinden (örn., yüksek yağlı vs. orta yağlı) veya kalori içeriğinden (yaklaşık 600 kcal vs. yaklaşık 1000 kcal) bağımsız olarak benzer idi. En yüksek emeilim oranına ulaşmak amacıyla, VIEKIRAX, spesifik yağ veya kalori içeriğinden bağımsız olarak yemek ile birlikte alınmalıdır.

#### Dağılım:

Ombitasvir, paritaprevir ve ritonavir plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır. Plazma proteinlerine bağlanma, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda anlamlı olarak değişmez. İnsandaki kan/plazma konsantrasyon oranları 0,6 ila 0,8 aralığında yer almıştır. Bu durum ombitasvir ve paritaprevirin tam kanın plazma kompartımanında yer alma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Ombitasvir, insan plazma proteinlerine yaklaşık %99,9 oranında bağlandı. Paritaprevir, insan plazma proteinlerine yaklaşık %97-98,6 oranında bağlandı. Ritonavir, insan plazma proteinlerine %99'dan daha yüksek oranda bağlandı.

*In vitro* veriler paritaprevirin insan hepatik alım taşıyıcıları, OATP1B1 ve OATP1B3 için bir substrat olduğunu göstermektedir.

#### Biyotransformasyon:

##### *Ombitasvir*

Ombitasvir, amit hidrolizi ve ardından oksidatif metabolizma yolu ile metabolize edilmektedir. <sup>14</sup>C-ombitasvirin, tek başına verilen 25 mg'lik bir tek bir dozunun ardından, değişmemiş ana ilaç, insan plazmasındaki toplam radyoaktivitenin %8,9'sından sorumlu idi; insan plazmasında toplam 13 metabolit belirlenmiştir. Bu metabolitlerin antiviral aktiviteye veya hedef dışı farmakolojik aktiviteye sahip olması beklenmemektedir.

##### *Paritaprevir*

Paritaprevir ağırlıklı olarak CYP3A4 tarafından ve daha düşük bir ölçüde CYP3A5 tarafından metabolize edilmektedir. <sup>14</sup>C paritaprevir /ritonavirin insanlara uygulanan 200 mg/100 mg'lik tek bir oral dozunun ardından, plazma radyoaktivitesinin %90'ını açıklayan öncü ilaç, dolaşımdaki başlıca bileşen idi. Dolaşımda paritaprevirin plazma radyoaktivitesinin yaklaşık %10'unu oluşturan en az 5 minör metaboliti belirlenmiştir. Bu metabolitlerin, herhangi bir antiviral aktiviteye sahip olması beklenmemektedir.

##### *Ritonavir*

Ritonavir, ağırlıklı olarak CYP3A tarafından ve daha düşük bir ölçüde CYP2D6 tarafından metabolize edilmektedir. <sup>14</sup>C-ritonavir oral çözeltisinin insanlara uygulanan tek bir oral 600 mg dozunun ardından, plazma radyoaktivitesinin neredeyse tamamı değişmemiş ritonavir tarafından açıklanmıştır.

#### Eliminasyon:

##### *Ombitasvir*

Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile doz uygulamasının ardından, ombitasvirin ortalama plazma yarılanma ömrü yaklaşık 21 ila 25 saattir. <sup>14</sup>C-ombitasvirin, tek başına verilen 25 mg'lik bir tek bir dozunun ardından, radyoaktivitenin yaklaşık %90'ı feçeste ve %2'si idrarda geri kazanıldı. Değişmemiş ana ilaç, insan dışısındaki toplam radyoaktivitenin %88'inden sorumlu idi; bu durum, biliyer atılımın ombitasvir için ana eliminasyon yolağı olduğunu göstermektedir.

### *Paritaprevir*

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte veya dasabuvir olmadan ritonavir ile doz uygulamasının ardından, paritaprevirin ortalama plazma yarılanma ömrü yaklaşık 5,5 saat idi. 100 mg ritonavir ile birlikte 200 mg'lık bir <sup>14</sup>C -paritaprevir dozunun ardından, radyoaktivitenin yaklaşık %88'i feçeste geri kazanıldı, ve idrardaki radyoaktivite sınırlı idi (%8,8). Öncü ilacın metabolizması ve ayrıca biliyer atılımı, paritaprevirin eliminasyonuna katkıda bulunmaktadır.

### *Ritonavir*

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile doz uygulamasının ardından, ritonavirin ortalama plazma yarılanma ömrü, yaklaşık 4 saat idi. <sup>14</sup>C-ritonavir oral çözeltisinin 600 mg'lık bir dozunun ardından, radyoaktivitenin yaklaşık %86,4'ü feçeste geri kazanıldı ve dozun yaklaşık %11,3'ü idrarda atıldı.

### *In vitro* etkileşim verileri

Ombitasvir ve paritaprevir, organik anyon taşıyıcıyı (OAT1) *in vivo* ortamda inhibe etmez ve klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda, organik katyon taşıyıcılarını (OCT1 ve OCT2), organik anyon taşıyıcılarını (OAT3) veya çoklu ilaç veya toksin ekstrüzyon proteinlerini (MATE1 ve MATE2K) inhibe etmesi beklenmez. Ritonavir klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda OAT1'i inhibe etmez ve OCT2, OAT3, MATE1 ve MATE2K'yi inhibe etmesi beklenmez.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Yaşlılar:

Faz 3 klinik çalışmalardan elde edilen verilerin popülasyon temelli farmakokinetik analizinde, 54 yaşına göre (faz 3 çalışmalardaki ortalama yaş) 10 yıllık azalma/artma ombitasvir maruziyetinde %10, paritaprevir maruziyetinde %20 veya daha az değişikliğe neden olmuştur. 75 yaş ve üzerindeki hastalara dair farmakokinetik bilgi mevcut değildir.

### Cinsiyet veya vücut ağırlığı:

Cinsiyete veya vücut ağırlığına göre VIEKIRAX'ın doz ayarlaması gerekli değildir. Faz 3 klinik çalışma datalarından elde edilen verilerin popülasyon temelli farmakokinetik analizinde, erkek hastalara oranla kadın hastalarda %55, %100 ve %15 daha yüksek ombitasvir, paritaprevir ve ritonavir maruziyeti gözlenmiştir. Yine de cinsiyete göre doz ayarlaması önerilmemektedir. Vücut ağırlığında 76 kg'a göre (faz 3 çalışmalardaki ortalama kilo) 10 kiloluk değişim ombitasvir maruziyetinde %10'un altında paritaprevir maruziyetinde ise bir değişikliğe yol açmamıştır. Ritonavir maruziyetinde kilonun belirleyici bir etkisi yoktur.

### İrk ve etnik köken:

Faz 3 klinik çalışmalardan elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, Asyalı hastalar Asyalı olmayan hastalara göre %18'den %21'e kadar daha yüksek ombitasvire ve %37'den %39'a kadar daha yüksek paritaprevire maruz kalmış. Ritonavir maruziyeti Asyalı ve Asyalı olmayanlar arasında benzerdi.

### Böbrek yetmezliği:

Hafif şiddette, orta şiddette ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, ombitasvir, paritaprevir ve ritonavir maruziyetlerindeki değişiklikler, klinik açıdan anlamlı kabul edilmemektedir. Son evre böbrek hastalığı olan hastalardaki sınırlı veriler, bu hasta grubunun maruziyetlerindeki değişikliklerin klinik olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı dahil olmak üzere, hafif şiddetli, orta şiddetli veya

şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda VIEKIRAX için doz ayarlanması gerekli değildir (bakınız, bölüm 4.2) .

400 mg dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan, ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg ve ritonavir 100 mg kombinasyonunun farmakokinetiği, hafif (CrCl: 60 ila 89 ml/dakika), orta (CrCl: 30 ila 59 ml/dakika) ve şiddetli (CrCl: 15 ila 29 ml/dakika) böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirildi.

#### *VIEKIRAX ve dasabuvir uygulanmasının ardından*

Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar ile karşılaştırıldığında, ombitasvir maruziyeti, hafif, orta derecede ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda karşılaştırılabilir idi. Normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar ile karşılaştırıldığında, paritaprevir  $C_{maks}$  değerleri karşılaştırılabilir idi, ancak EAA değerleri, hafif, orta derecede ve şiddetli böbrek yetmezliğinde, sırasıyla, %19, %33 ve %45 daha yüksek idi. Böbrek fonksiyonu azaldığında, ritonavir plazma konsantrasyonları arttı:  $C_{maks}$  ve EAA değerleri, hafif, orta derecede ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, sırasıyla, %26 ile %42 daha yüksekti, %48 ila %80 daha yüksekti ve %66 ila %114 daha yüksekti.

#### *VIEKIRAX uygulanmasının ardından*

VIEKIRAX uygulanmasının ardından, hafif şiddette, orta şiddette ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, ombitasvir, paritaprevir ve ritonavir maruziyetlerindeki değişiklikler, VIEKIRAX'ın dasabuvir ile birlikte uygulandığı zaman gözlemlenenlere benzer idi ve bunlar, klinik açıdan anlamlı kabul edilmemektedir.

#### *Karaciğer yetmezliği*

##### *VIEKIRAX ve dasabuvir uygulanmasının ardından*

Dasabuvir 400 mg ile ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg ve ritonavir 100 mg kombinasyonunun farmakokinetiği hafif şiddette (Child Pugh A), orta şiddette (Child Pugh B) ve şiddetli (Child Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirildi.

Normal karaciğer fonksiyonu olan hastalar ile karşılaştırıldığında, hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, paritaprevir, ritonavir ve ombitasvir ortalama  $C_{maks}$  ve EAA değerleri, sırasıyla %29 ila %48, %34 ila %38 ve %8'e kadar azaldı.

Normal karaciğer fonksiyonu olan hastalar ile karşılaştırıldığında, orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda, ombitasvir ve ritonavir ortalama  $C_{maks}$  ve EAA değerleri, sırasıyla, %29 ila %30, ve %30 ila %33 azalırken, paritaprevir ortalama  $C_{maks}$  ve EAA değerleri, %26 ila %62 arttı (bakınız, bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

Normal karaciğer fonksiyonu olan hastalar ile karşılaştırıldığında, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, paritaprevir ortalama  $C_{maks}$  ve EAA değerleri, 3,2 ila 9,5 kat arttı; ritonavir ortalama  $C_{maks}$  değerleri %35 daha düşük idi ve EAA değerleri %13 daha yüksek idi, ve ombitasvir ortalama  $C_{maks}$  ve EAA değerleri sırasıyla, %68 ila %54 azaldı, dolayısı ile, VIEKIRAX, orta şiddette ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bakınız, bölüm 4.2 ve 4.4).

#### *VIEKIRAX uygulanmasının ardından*

Ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg ve ritonavir 100 mg kombinasyonunun farmakokinetiği, hafif şiddette (Child Pugh A), orta şiddette (Child Pugh B) ve şiddetli (Child Pugh C) karaciğer yetmezliği hastalarında değerlendirilmemiştir. Dasabuvir 400 mg ile ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg ve ritonavir 100 mg kombinasyonunun farmakokinetik



değerlendirmesinden elde edilen sonuçlar, ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg ve ritonavir 100 mg kombinasyonuna ekstrapole edilebilir.

Pediyatrik popülasyon:

VIEKIRAX'ın, pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği belirlenmemiştir (bakınız, bölüm 4.2).

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir ve insandaki ana inaktif metabolitleri (M29, M36), bakteriyel mutajenisite, insan periferik kan lenfositlerinin kullanıldığı kromozom aberasyonu dahil bir *in vitro* veya *in vivo* analiz grubunda, ve *in vivo* fare mikronükleus analizlerinde genotoksik değildir.

Ombitasvir, transgenik fare çalışmasında karsinojenik değildi. İnsanda önerilen 25 mg'lık klinik dozda elde edilen EAA maruziyetine kıyasla 150 mg/kg/gün'lük dozajda EAA maruziyeti 26 kat artmıştır.

Benzer şekilde, ombitasvir 2-yıllık sıçan çalışmasında insandaki 25 mg'lık dozdan 16-kat daha yüksek ombitasvir maruziyetine yol açan, test edilen en yüksek doza (30 mg/kg/gün) kadar karsinojenik bulunmamıştır.

Ombitasvir, önerilen klinik dozdaki EAA maruziyetinden 4 kat daha yüksek olan maksimum elde edilebilir maruziyetlerde, tavşanlarda malformasyonlar göstermiştir. Düşük insidanstaki malformasyonlar esasen gözlerde (mikroftalmi) ve dişlerde (kesici dişlerin olmaması) gözlemlendi. Farelerde, ombitasvir uygulanan annelerin fetüslerinde açık göz kapağı insidansında bir artış vardı; ancak, ombitasvir tedavisi ile ilişkisi belirsizdir. Ombitasvirin major inaktif metabolitleri, farelerde, insanlarda önerilen klinik dozdaki maruziyetten yaklaşık 26 kat daha yüksek maruziyette teratojenik değildir. Ombitasvir, farelerde değerlendirildiğinde, fertilité üzerinde bir etkiye sahip değildir.

Emziren sıçanların sütünde ombitasvir, ağırlıklı olarak değişmemiş formda gözlemlenmiştir ve emzirilen yavrular üzerinde bir etkisi olmamıştır. Ombitasvir kaynaklı molekül, minimal düzeyde hamile sıçanlarda plasenta yoluyla transfer edilmiştir.

#### *Paritaprevir/ritonavir*

Paritaprevir, bir *in vitro* insan kromozom aberasyon testinde pozitif idi. Bir bakteriyel mutasyon analizinde ve iki *in vivo* genetik toksikoloji analizinde (sıçan kemik iliği mikronükleus ve sıçan karaciğer Comet testleri) paritaprevir negatiftir.

Paritaprevir/ritonavir, 6-aylık transgenik fare çalışmasında insandaki 150 mg'lık önerilen klinik dozda elde edilenden yaklaşık 38-kat daha yüksek paritaprevir EAA maruziyetlerine yol açmıştır. Test edilen en yüksek doza (300 mg/30 mg/kg/gün) kadar karsinojenik değildi. Benzer şekilde, paritaprevir/ritonavir, insandaki 150 mg'lık önerilen klinik dozda elde edilenden yaklaşık 8-kat daha yüksek paritaprevir EAA maruziyetlerine yol açtı. Test edilen en yüksek doza (300 mg/30 mg/kg/gün) kadar, 2 yıllık sıçan çalışmasında karsinojenik değildir.

Paritaprevir/ritonavir, insanlarda önerilen klinik dozdaki maruziyetten 32/8 kat daha yüksek maruziyetlerde, farelerde, düşük insidansta malformasyonlar (açık göz kapağı) göstermiştir. Paritaprevir/ritonavir, insanlarda önerilen klinik dozdaki maruziyetten 2 ila 8 kat daha yüksek maruziyetlerde değerlendirildiğinde, sıçanlarda embriyo-fetal canlılığın sürdürülebilmesinde veya fertilité üzerinde etkiye sahip değildi.

Paritaprevir ve onun hidroliz ürünü olan M13, emziren sıçanların sütünde gözlemlenen major bileşenlerdir. ve emzirilen yavrular üzerinde bir etkisi olmadı. Paritaprevir kaynaklı molekül, hamile sıçanlarda plasenta yoluyla minimal düzeyde transfer edilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

#### Tablet çekirdeği

Kopovidon  
Vitamin E polietilen glikol süksinat  
Propilen glikol monolaurat  
Sorbitan monolaurat  
Kolloidal susuz silika (E551)  
Sodyum stearil fumarat

#### Film-kaplama:

Polivinil alkol (E1203)  
Polietilen glikol 3350  
Talk (E553)  
Titanyum dioksit (E171)  
Demir oksit kırmızı (E172)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

2 adet film kaplı tablet içeren PVC/PE/PCTFE alüminyum folyo blister ambalajlar. 56 adet (14'lük 4 paket) film kaplı tablet içeren çoklu ambalaj sunumunda 14 film kaplı tablet içermektedir.

### **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi

Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:2 Akkom Ofis Park,  
Kelif Plaza 3. Blok Kat:16-17 34768 Ümraniye/İstanbul

Tel : 0-216-633 23 00  
Faks : 0-216-425 09 69

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2015/91

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 07.02.2015  
Ruhsat yenileme tarihi :

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**  
**01.08.2018**