

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viekirax, 12,5 mg/75 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,5 mg ombitasviiri, 75 mg paritapreviiri ja 50 mg ritonaviiri.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Roosa piklik kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett mõõtmetega 18,8 mm x 10,0 mm, mille ühele küljele on pime trükk pressitud „AV1”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Viekirax kombinatsioonis teiste ravimitega on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

C-hepatiidi viiruse (HCV) genotüübi spetsiifilise toime kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Viekirax'iga alustab ja jälgib arst, kellel on kogemusi kroonilise C-hepatiidi ravis.

Annustamine

Viekirax'i soovitatav suukaudne annus on kaks 12,5 mg /75 mg /50 mg tabletti üks kord ööpäevas koos toiduga.

Viekirax'i tuleb HCV raviks kasutada koos teiste ravimitega (vt tabel 1).

Tabel 1. Soovitatavad samaaegselt manustatavad ravimid ja ravi kestus Viekirax'i kasutamisel patsientide populatsioonide kaupa

Patsientide populatsioon	Ravi*	Kestus
1b genotüüp ilma tsirroosita või kompenseeritud tsirroosiga	Viekirax + dasabuviir	12 nädalat Kaaluda võib 8 nädalat varem ravi mittesaanud 1b genotüübi infektsiooniga patsientidel, kellel on minimaalne kuni mõõdukas fibroos** (vt lõik 5.1, uuring GARNET)
1a genotüüp ilma tsirroosita	Viekirax + dasabuviir + ribaviriin*	12 nädalat
1a genotüüp kompenseeritud tsirroosiga	Viekirax + dasabuviir + ribaviriin*	24 nädalat (vt lõik 5.1)
4. genotüüp ilma tsirroosita või kompenseeritud tsirroosiga	Viekirax + ribaviriin	12 nädalat
*Märkus: Kui patsiendil on teadmata 1. genotüübi alatüüp või 1. genotüübi segatüüpi infektsioon, järgige 1a genotüübi kohta antud annustamissoovitusi. ** Kui hinnatakse maksahaiguse raskust mitteinvasiivseid meetodeid kasutades, suurendab täpsust vere biomarkerite kombinatsioon või maksatiheduse mõõtmise ja vereanalüüsi kombinatsioon ning see tuleb teha enne 8-nädalast ravi kõigil mõõduka fibroosiga patsientidel.		

Täpsemat teavet dasabuviiri ja ribaviriini annustamise, sealhulgas annuse kohandamise, kohta vaadake vastava ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vahelejäädud annused

Kui Viekirax'i annus jääb õigel ajal võtmata, siis võib ettenähtud annuse 12 tunni vältel sisse võtta. Kui Viekirax'i võtmise tavalisest ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, EI TOHI vahelejäädud annust võtta ja patsient peab võtma järgmise annuse oma tavapärasel ravimi võtmise ajal. Patsientidele tuleb öelda, et nad ei võtaks kahekordset annust.

Patsientide erigrupid

HIV-1 koinfektsioon

Tuleb järgida tabelis 1 esitatud annustamissoovitusi. Annustamissoovitusi koos HIV vastaste ravimitega vt lõikudest 4.4 ja 4.5. Lisateavet vt lõikudest 4.8 ja 5.1.

Maksasiirikuga patsiendid

Maksasiirikuga HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsientidel on soovitatav 24-nädalane ravi Viekirax'i ja dasabuviiriga kombinatsioonis ribaviriiniga. Viekirax'i kombinatsioon koos ribaviriiniga on soovitatav 4. genotüübi infektsiooni korral. Ravi alustamisel on asjakohane väiksem ribaviriini annus. Maksasiirdamise järgses uuringus annustati ribaviriini individuaalsete skeemide alusel, enamik uuritavatest said ööpäevaseid annuseid 600 kuni 800 mg (vt lõik 5.1). Annustamissoovitused koos kaltsineuriini inhibiitoritega: vt lõik 4.5.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja Viekirax'i annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega või dialüüsi saavalatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole vaja Viekirax'i annust kohandada (vt lõik 5.2). Ribaviriini vajavate patsientide puhul lugege ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttest ravimi kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh A) ei ole vaja Viekirax'i annust kohandada. Mõõduka kuni raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh B või C) on Viekirax vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Lapsed

Viekirax'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tabletid on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Patsiente tuleb teavitada, et tabletid tuleb alla neelata tervelt (see tähendab, et tablette ei tohi närida, purustada ega lahustada). Maksimaalse imendumise tagamiseks tuleb Viekirax'i tablette võtta koos toiduga (sõltumata toidu rasvasisaldusest ja kalorsusest) (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsiendid (Child-Pugh B või C) (vt lõik 5.2).

Kasutamine koos etüüülöstradiooli sisaldavate ravimitega, näiteks enamik kombineeritud suukaudsetest rasestumisvastastest pillidest ja rasestumisvastased tüperõngad (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Koos Viekirax'iga ei tohi kasutada ravimeid, mille kliirens sõltub tugevasti CYP3A-st ja mille suurenenud plasmasisaldus võib olla seotud tõsiste kõrvaltoimetega (vt lõik 4.5). Näited on loetletud allpool.

CYP3A4 substraadid:

- alfososiinvesinikkloriid
- amiodaroon, disopüramiid, dronedaroon, kinidiin, ranolasiin
- astemisool, terfenadiin
- tsisapriid
- kolhitsiin neeru- või maksakahjustusega patsientidel
- ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergometriin
- fusidiinhape
- lomitapiid
- lovastatiin, simvastatiin, atorvastatiin
- lurasidoon
- suukaudne midasolaam, triasolaam
- pimosiid
- kvetiapiin
- salmeterool
- sildenafil (kui seda kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks)
- tikagreloor

Viekirax'i manustamine (koos dasabuviiriga või ilma) kombinatsioonis selliste ravimitega, mis on tugevad või mõõdukad ensüümide indutseerijad, vähendab eeldatavasti ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsioone ja nõrgendab nende ravitoimet, mistõttu neid ei tohi koos manustada (vt lõik 4.5). Alljärgnevalt on loetletud näiteid vastunäidustatud tugevatest ja mõõdukatest ensüümide indutseerijatest.

Ensüümide indutseerijad:

- karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal
- efavirens, nevirapiin, etraviriin
- apalutamiid, ensalutamiid
- mitotaan
- rifampitsiin
- liht-naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*)

Viekirax'i manustamine (koos dasabuviiriga või ilma) kombinatsioonis selliste ravimitega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid, suurendab eeldatavasti paritapreviiri plasmakontsentratsioone, mistõttu neid ei tohi koos Viekirax'iga manustada (vt lõik 4.5). Alljärgnevalt on loetletud näiteid vastunäidustatud tugevatest CYP3A4 inhibiitoritest:

CYP3A4 inhibiitorid:

- kobitsistaat
- indinaviir, lopinaviir/ritonaviir, sakvinaaviir, tipranaviir
- itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool
- klaritromütsiin, telitromütsiin
- konivaptaan

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Viekirax'i ei ole soovitatav manustada monoterapiana, seda peab C-hepatiidi raviks kasutama kombinatsioonis teiste ravimitega (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Maksa dekompensatsiooni ja maksapuudulikkuse tekkerisk maksatsirroosiga patsientidel

Viekirax'i koos dasabuviiriga ja ilma ning koos ribaviiriniga ja ilma saanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud maksa dekompensatsioonist ja maksapuudulikkusest, kaasa arvatud maksasiirdamisest või surmaga lõppenud juhtudest. Enamikel nende tõsiste tagajärgedega patsientidel esinesid enne ravi alustamist kaugelearenenud või dekompenseeritud maksatsirroosi tunnused. Kuigi kaugelearenenud maksahaiguse esinemise tõttu on põhjuslikku seost raske kindlaks teha, ei saa võimalikku riski välistada.

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh B või C) on Viekirax vastunäidustatud (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.2).

Maksatsirroosiga patsiente:

- tuleb jälgida maksa dekompensatsiooni kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes (nagu astsiit, hepaatiline entsefalopaatia, verejooks veenilaienditest).

- Maksafunktsioonide testid, sealhulgas konjugeeritud bilirubiini taseme määramine, tuleb teha enne ravi alustamist, esimesel neljal nädalal pärast ravi alustamist ning seejärel nagu kliiniliselt näidustatud.
- Patsientidel, kellel tekivad maksa dekompensatsiooni ilmingud, tuleb ravi lõpetada.

ALAT sisalduse suurenemine

Kliinilistes uuringutes Viekirax'i ja dasabuviiriga koos ribaviriiniga või ilma esines ligikaudu 1% uuritavatest (35 uuritava 3039st) ALAT sisalduse mõõduvat suurenemist, mis ületas rohkem kui 5 korda normi ülemist piiri. ALAT sisalduse suurenemine oli asümptomaatiline ja üldjuhul esines esimese 4 ravinädala jooksul, ilma et samal ajal oleks esinenud bilirubiini väärtuste tõusu. Viekirax'i ja dasabuviiriga ravi jätkamisel, nii ribaviriiniga kui ka ilma, vähenes ALAT sisaldus ligikaudu kahe nädala jooksul pärast suurenemist.

Sellist ALAT sisalduse suurenemist esines oluliselt sagedamini uuritavate alarühmas, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid preparaate nagu kombineeritud suukaudsed rasestumisvastased ravimid või rasestumisvastased tüperõngad (6 isikut 25st) (vt lõik 4.3). Vastukaaluks oli ALAT sisalduse suurenemise määr isikutel, kes kasutasid teist tüüpi östrogeene, mida üldjuhul kasutatakse hormoonasendusravi korral (st suukaudsed ja lokaalsed östradioli ja konjugeeritud östrogeenide preparaadid), samasugune isikutega, kes östrogeeni sisaldavaid preparaate ei kasutanud (ligikaudu 1% igas rühmas).

Patsiendid, kes kasutavad etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid (st enamik suukaudseid kombineeritud rasestumisvastaseid ravimeid või rasestumisvastased tüperõngad), peavad minema üle alternatiivsele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestiinil põhinevad rasestumisvastased meetodid või mittehormonaalsed meetodid), enne kui alustavad ravi Viekirax'iga, kas koos dasabuviiriga või ilma (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Ehkki Viekirax'i ja dasabuviiri kasutamisel esinenud ALAT sisalduse suurenemine oli asümptomaatiline, tuleb patsiente teavitada, et nad peavad olema valvel maksapõletikule viitavate varajaste hoiatavate nähtude suhtes nagu väsimus, nõrkus, isutus, iiveldus ja oksendamine ning hiliste nähtude suhtes nagu ikterus ja väljaheite värvuse muutumine, ja pöördusid viivitamatult arsti konsultatsioonile, kui neil tekib mõni neist sümptomitest. Ilma maksatsirroosita patsientidel ei ole maksaensüümide rutiinne monitooring vajalik (maksatsirroosiga patsiendid vt eespool). Ravi enneaegne lõpetamine võib põhjustada ravimresistentsust, kuid selle mõju edasisele ravile ei ole teada.

Rasedus ja samaaegne kasutamine koos ribaviriiniga

Vt ka lõik 4.6.

Viekirax'i kasutamisel kombinatsioonis ribaviriiniga peab olema äärmiselt ettevaatlik, vältimaks naispatsientide ja meespatsientide naissoost partnerite rasestumist; lisateabe saamiseks vt lõik 4.6 ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte.

Kasutamine koos takroliimuse, siroliimuse ja everoliimusega

Viekirax'i ja dasabuviiri manustamisel koos süsteemse takroliimuse, siroliimuse või everoliimusega suureneb immunosupressandi kontsentratsioon CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt (vt lõik 4.5). Viekirax'i ja dasabuviiri manustamisel koos süsteemse takroliimusega on täheldatud tõsiseid ja/või eluohtlikke juhtumeid ning sarnast riski võib oodata siroliimuse ja everoliimuse puhul.

Takroliimuse või siroliimuse samaaegset manustamist koos Viekirax'i ja dasabuviiriga tuleb vältida, välja arvatud juhul, kui kasu ületab riskid. Takroliimuse või siroliimuse kasutamisel koos Viekirax'i ja

dasabuviiriga peab olema ettevaatlik ning järgima lõigus 4.5 toodud annustamise ja jälgimise soovitusi. Everoliimust ei saa kasutada, sest puuduvad annuse kohandamiseks sobivad annusetugevused.

Takroliimuse või siroliimuse kontsentratsiooni täisveres tuleb määrata peale ravi alustamist ja kogu Viekirax'i ja dasabuviiriga koosmanustamise kestel ning vajadusel kohandada annust ja/või manustamissagedust. Patsiente tuleb sageli jälgida võimalike neerufunktsiooni muutuste või takroliimuse või siroliimusega seotud kõrvaltoimete suhtes. Täiendavad annustamise ja jälgimise juhised leiata takroliimuse või siroliimuse ravimi omaduste kokkuvõttest.

Genotüübispetsiifiline toime

Soovitavad raviskeemid erinevate HCV genotüüpide puhul: vt lõik 4.2. Genotüübispetsiifiline viroloogiline ja kliiniline toime: vt lõik 5.1.

Viekirax'i efektiivsus patsientidel, kellel on HCV 2., 3., 5. või 6. genotüüp, ei ole tõestatud. Seetõttu ei tohi Viekirax'i kasutada nende genotüüpidega patsientide raviks.

Samaaegne manustamine koos teiste HCV vastaste otsese toimega viirusvastaste ravimitega

Viekirax'i ohutus ja efektiivsus on tõestatud kasutamisel kombinatsioonis dasabuviiri ja/või ribaviriiniga. Viekirax'i samaaegset manustamist koos teiste viirusvastaste ravimitega ei ole uuritud ja see ei ole seetõttu soovitatav.

Korduv ravi

Viekirax'i efektiivsus varem Viekirax'iga või teiste Viekirax'iga samasse ravimiklassi kuuluvate preparaatidega (NS3/4A inhibiitorid või NS5A inhibiitorid) ravi saanud patsientidel ei ole tõestatud. Ristuva resistentsuse kohta vt ka lõik 5.1.

Kasutamine koos CYP3A vahendusel metaboliseeruvate glükokortikosteroididega (nt flutikasoon)

Viekirax'i manustamisel koos flutikasooni või teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate glükokortikosteroididega tuleb olla ettevaatlik. CYP3A vahendusel metaboliseeritavate inhaleeritavate glükokortikosteroidide samaaegne kasutamine võib suurendada glükokortikosteroidide süsteemset ekspositsiooni. Ritonaviiri sisaldavate raviskeemide kasutamisel on teatatud Cushingi sündroomi juhtudest ja sellele järgnenud neeru- ja neerupealiste funktsiooni pärssimisest. Viekirax'i samaaegset kasutamist glükokortikosteroididega, eriti pikaajalise ravi korral, võib alustada üksnes juhul, kui ravist oodatav võimalik kasu kaalub üles süsteemsete glükokortikosteroidide toimete riski (vt lõik 4.5).

Kasutamine koos kolhitsiiniga

Koostoimeid kolhitsiini ja Viekirax'i (koos dasabuviiriga või ilma) vahel ei ole hinnatud. Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel on soovitatav vähendada kolhitsiini annust või katkestada kolhitsiini ravi, kui nad vajavad ravi Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma (vt lõik 4.5). Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on kolhitsiini kasutamine koos Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kasutamine koos statiinidega

Simvastatiin, lovastatiin ja atorvastatiin on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Rosuvastatiin

Viekirax koos dasabuviiriga eeldatavasti suurendab rosuvastatiini ekspositsiooni rohkem kui 3-kordselt. Kui raviperioodil on vajalik rosuvastatiinravi, ei tohi rosuvastatiini maksimaalne ööpäevane annus olla suurem kui 5 mg (vt lõik 4.5, Tabel 2). Rosuvastatiini ekspositsiooni suurenemine on vähem väljendunud, kui seda kombineeritakse Viekirax'iga ilma dasabuviirita. Selle kombinatsiooni puhul on rosuvastatiini maksimaalne ööpäevane annus 10 mg (vt lõik 4.5, Tabel 2).

Pitavastatiin ja fluvastatiin

Viekirax'i koostoimeid pitavastatiini ja fluvastatiiniga ei ole uuritud. Teoreetiliselt peaks Viekirax koos dasabuviiriga või ilma suurendama pitavastatiini või fluvastatiini ekspositsiooni. Viekirax-ravi ajaks on soovitatav ravi pitavastatiin/fluvastatiiniga ajutiselt katkestada. Kui ravi ajal on siiski vajalik statiinravi, võib patsiendi üle viia pravastatiini/rosuvastatiini vähendatud annusele (vt lõik 4.5, Tabel 2).

HIV koinfektsiooniga patsientide ravi

Väikseannuseline ritonaviir, mis kuulub Viekirax'i fikseeritud annusekombinatsiooni, võib põhjustada resistentsust proteaasi inhibiitorite (PI) suhtes HIV koinfektsiooniga patsientidel, kes ei saa samaaegset retroviirusvastast ravi. Sel põhjusel ei tohi Viekirax'iga ravida HIV koinfektsiooniga patsiente, kes ei saa supressiivset retroviirusvastast ravi.

HIV koinfektsiooniga patsientide ravimisel tuleb hoolikalt kaaluda ravimite koostoimeid (täpsem teave: vt lõik 4.5, Tabel 2):

Atasanaviiri võib kasutada kombinatsioonis Viekirax'i ja dasabuviiriga, kui seda manustatakse samaaegselt. Tuleb arvestada, et atasanaviiri tuleb võtta ilma ritonaviirita, sest ritonaviiri annus 100 mg üks kord ööpäevas saadakse juba Viekirax'ist. Antud kombinatsiooni kasutamisel suureneb risk hüperbilirubineemia tekkeks (sh silmade ikterus), seda eriti juhul kui C-hepatiidi raviskeemi kuulub ribaviiriin.

Darunaviiri annuses 800 mg üks kord ööpäevas, kui seda manustatakse samaaegselt Viekirax'i ja dasabuviiriga, saab kasutada, kui puudub ulatuslik PI resistentsus (darunaviiri ekspositsiooni vähenemine). Tuleb arvestada, et darunaviiri tuleb võtta ilma ritonaviirita, sest ritonaviiri annus 100 mg üks kord ööpäevas saadakse juba Viekirax'ist.

Muud HIV proteaasi inhibiitorid peale atasanaviiri ja darunaviiri (nt indinaviir, sakvinaviir, tipranaviir, lopinaviir/ritonaviir) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Raltegraviiri ekspositsioon suureneb märkimisväärselt (2-kordselt). 12...24 nädala jooksul ravi saanud väiksearvulises patsiendirühmas ei seostunud kombinatsiooni kasutamisega mingeid olulisi ohutusriske.

Kui rilpiviriini manustatakse kombinatsioonis Viekirax'i ja dasabuviiriga, suureneb märkimisväärselt rilpiviriini ekspositsioon (3-kordselt), mille tagajärjel on võimalik QT intervalli pikenemine. HIV proteaasi inhibiitori (atasanaviir, darunaviir) lisamine võib rilpiviriini ekspositsiooni veelgi suurendada ning ei ole seepärast soovitatav. Rilpiviriini tuleb kasutada ettevaatusega, korduva EKG monitooringu tingimustes.

NNRTI-de kasutamine peale rilpiviriini (efavirens, etraviriin ja nevirapiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon

Ravi ajal või pärast ravi otsese toimega viirusvastaste ravimitega on teatatud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsiooni juhtudest, mõned neist lõppesid surmaga. Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teostada HBV sõeluuring. HBV/HCV koinfektsiooniga patsientidel on HBV reaktivatsiooni risk. Seetõttu tuleb neid jälgida ja ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

Depressioon või psühhiaatriline haigus

Viekirax'i kasutamisel koos dasabuviiriga või ilma, enamikul juhtudest kombinatsioonis ribaviriiniga, on teatatud depressiooni juhtudest ja harvem suitsiidimõtetest ning suitsiidikatsetest. Ehkki mõnedel juhtudel oli eelnevalt anamneesis depressioon, psühhiaatriline haigus ja/või ainete kuritarvitamine, ei saa siiski välistada põhjuslikku seost Viekirax-raviga, kasutatuna koos dasabuviiriga või ilma. Patsientide puhul, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatriline haigus, tuleb rakendada ettevaatust. Patsiente ja hooldajaid tuleb juhendada, et nad teavitaksid ravimit välja kirjutanud arsti mis tahes muutustest meeleolus või käitumises ning kõigist suitsiidimõtetest.

Kasutamine diabeediga patsientidel

Pärast C-hepatiidi viiruse ravi alustamist otsese toimega viirusvastase ravimiga võib diabeediga patsientidel paraneda vere glükoosisisalduse reguleerimine, mis võib põhjustada sümptomaatilist hüpoglükeemiat. Otsese toimega viirusvastase ravimiga ravi alustavate diabeediga patsientide vere glükoosisisaldust tuleb hoolikalt jälgida, eriti esimesel 3 kuul, ning vajaduse korral muuta diabeediravimeid. Patsiendi diabeediraviga tegelevale arstile tuleb teatada ravi alustamisest otsese toimega viirusvastase ravimiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Viekirax'i manustatakse koos dasabuviiriga või ilma. Koos manustamisel avaldavad nad vastastikust toimet (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleb kombinatsiooni kasutamisel arvestada koostisosade vaheliste koostoimete profiilidega.

Farmakodünaamilised koostoimed

Manustamine koos ensüümide indutseerijatega võib suurendada kõrvaltoimete ja ALAT väärtuste suurenemise riski (vt tabel 2). Manustamine koos etüünüülöstradiooliga võib suurendada ALAT väärtuste suurenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Näiteid vastunäidustatud ensüümide indutseerijatest on loetletud lõigus 4.3.

Farmakokineetilised koostoimed

Viekirax'i võimalik mõju teiste ravimite farmakokineetikale

In vivo ravimite koostoimete uuringutes hinnati kombineeritud ravi (kaasa arvatud ritonaviir) üldist mõju.

Järgnevas lõigus on kirjeldatud spetsiifilisi transportereid ja metaboliseerivaid ensüüme, mida Viekirax koos dasabuviiriga või ilma mõjutab. Teave potentsiaalsete koostoimete kohta teiste ravimitega ja annustamissoovitused: vt Tabel 2.

Ravimid, mille metabolism toimub CYP3A4 vahendusel

Ritonaviir on CYP3A tugev inhibiitor. Manustades Viekirax'i samaaegselt koos dasabuviiriga või ilma ja ravimeid, mille metabolism toimub peamiselt CYP3A vahendusel, võib tulemuseks olla nende ravimite plasmakontsentratsioonide suurenemine. Ravimid, mille kliirens sõltub tugevasti CYP3A-st ja mille puhul

kõrgenenud plasmatasemed põhjustavad tõsiseid kõrvaltoimeid, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja Tabel 2).

CYP3A substraadid, mida hinnati koostoimete uuringutes ja mille puhul võib olla nõutav annuste kohandamine ja/või kliiniline jälgimine on järgmised (vt tabel 2): tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus, amlodipiin, rilpiviriin ja alprasolaam. Teised CYP3A4 substraadid, mille kasutamisel võib olla nõutav annuse kohandamine ja/või kliiniline jälgimine, on näiteks kaltsiumikanali blokaatorid (nt nifedipiin) ja trasodoon. Ehkki buprenorfiini ja zolpideemi metabolism toimub samuti CYP3A vahendusel, on ravimite koostoimete uuringutes näidatud, et nende ravimite manustamisel koos Viekirax'i ja dasabuviiriga või ilma ei ole annuseid vaja kohandada (vt Tabel 2).

Ravimid, mille transport toimub OATP perekonna ja OCT1 vahendusel

Paritapreviir on maksa tagasihaarde transporterite OATP1B1 ja OATP1B3 inhibiitor ja nii paritapreviir kui ka ritonaviir on OATP2B1 inhibiitorid. Ritonaviir on *in vitro* OCT1 inhibiitor, kuid selle kliiniline tähendus on teadmata. Viekiraxi koos dasabuviiriga või ilma manustamine koos ravimitega, mis on OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 või OCT1 substraadid, võib suurendada nende transporterite substraatide plasmakontsentratsioone, mistõttu on potentsiaalselt vajalik annuse kohandamine/kliiniline jälgimine. Sellised ravimid on näiteks mõned statiinid (vt Tabel 2), feksofenadiin, repagliniid ja angiotensiin II retseptorite antagonistid (nt valsartaan).

OATP1B1/3 substraadid, millega on ravimite koostoimete uuringuid läbi viidud, on pravastatiin ja rosuvastatiin (vt Tabel 2).

Ravimid, mille transport toimub BCRP vahendusel

Paritapreviir, ritonaviir ja dasabuviir on BCRP inhibiitorid *in vivo*. Viekirax'i koos dasabuviiriga või ilma manustamine koos ravimitega, mis on BCRP substraadid, võib suurendada nende transporterite substraatide plasmakontsentratsioone, mille tõttu võib olla vajalik annuste kohandamine/kliiniline jälgimine. Sellised ravimid on näiteks sulfasalasiin, imatiniib ja mõned statiinid (vt Tabel 2).

BCRP substraat, mida hinnati ravimite koostoimeuuringutes, on rosuvastatiin (vt Tabel 2).

Ravimid, mille transport toimub sooltes P-gp vahendusel

Kuigi paritapreviir, ritonaviir ja dasabuviir on *in vitro* P-gp inhibiitorid, ei täheldatud P-gp substraadi digoksiini ekspositsioonis olulisi muutusi, kui seda manustati koos Viekirax'i ja dasabuviiriga. Digoksiini manustamisel koos Viekirax'iga ilma dasabuviiri juuresolekuta võib suurendada nende ravimite kontsentratsioon plasmats (Tabel 2). Viekirax võib suurendada plasmats ravimite ekspositsiooni, mis on tundlikud P-gp aktiivsuse muutustele sooltes (nt dabigatraaneteksilaat).

Ravimid, mille metabolism toimub glükuroniseerimise teel (UGT1A1)

Paritapreviir, ombitasviir ja dasabuviir on UGT1A1 inhibiitorid. Viekirax'i manustamisel koos dasabuviiriga või ilma ja ravimitega, mille metabolism toimub peamiselt UGT1A1 vahendusel, viib nende ravimite plasmakontsentratsioonide suurenemiseni. Kitsa terapeutilise aknaga ravimite (nt levotüroksiin) puhul on soovitatav rutiinne kliiniline jälgimine. Vaadake ka tabelis 2 antud spetsiifilisi soovitusi raltegraviiri ja buprenorfiini kasutamiseks, mida hinnati ravimite koostoimete uuringutes.

Ravimid, mille metabolism toimub CYP2C19 vahendusel

Viekirax'i koos dasabuviiriga või ilma manustamisel ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2C19 vahendusel (nt lansoprasool, esomeprasool, s-mefenütoin), võib väheneda nende ravimite plasmakontsentratsioon, mistõttu võib olla vajalik kohandada annuseid/rakendada kliinilist jälgimist. CYP2C19 substraadid, mida hinnati ravimite koostoimete uuringutes, on omeprasool ja esitsitalopraam (vt Tabel 2).

Ravimid, mille metabolism toimub CYP2C9 vahendusel

Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma ei mõjutanud CYP2C9 substraadi varfariini ekspositsioone. Ka teiste CYP2C9 substraatide (MSPVAd nagu ibuprofeen, suhkurtõve ravimid nagu glimepiriid, glipisiid) puhul ei ole eeldatavasti tarvis annuseid kohandada.

Ravimid, mille metabolism toimub CYP2D6 või CYP1A2 vahendusel

Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma ei mõjutanud CYP2D6/CYP1A2 substraadi duloksetiini ekspositsioone. CYP1A2 substraadi tsüklobensapriini ekspositsioon vähenes. Teiste CYP1A2 substraatide (nt tsiprofloksatsiin, tsüklobensapriin, teofülliin ja kofeiin) korral võib olla vajalik rakendada kliinilist jälgimist ja kohandada annuseid. CYP2D6 substraatide (nt desipramiin, metoprolool ja dekstrometorfaan) annuseid ei ole eeldatavasti tarvis kohandada.

Ravimid, mis erituvad renaalselt transportvalkude abil

Ombitasviir, paritapreviir ja ritonaviir ei inhibeeri orgaanilist anioontransporterit (OAT1) *in vivo*, mille tõestuseks on koostoime puudumine tenofoviiriga (OAT1 substraat). *In vitro* uuringutes on leitud, et ombitasviir, paritapreviir ja ritonaviir ei inhibeeri orgaanilisi katioontransportereid (OCT2), orgaanilisi anioontransportereid (OAT3) ega hulgiravimi- ja toksiinide väljavoolu valkuseid (MATE1 ja MATE2K) kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides.

Seetõttu ei mõjuta Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma arvatavasti ravimeid, mille eritumine toimub peamiselt neerudega nende transporterite vahendusel (vt lõik 5.2).

Teiste ravimite võimalik mõju ombitasviiri, paritapreviiri ja dasabuviiiri farmakokineetikale

Ravimid, mis inhibeervad CYP3A4

Viekirax'i koos dasabuviiiriga või ilma manustamine koos CYP3A tugevate inhibiitoritega võib suurendada paritapreviiri kontsentratsioone (vt lõik 4.3 ja Tabel 2).

Ensüümide indutseerijad

Viekirax'i koos dasabuviiiriga või ilma manustamine koos ravimitega, mis on mõõdukad või tugevad ensüümide indutseerijad, vähendab eeldatavasti ombitasviiri, paritapreviiri ritonaviiri ja dasabuviiiri plasmakontsentratsioone ja nõrgendab nende ravitoimet. Näiteid vastunäidustatud ensüümide indutseerijatest on loetletud lõigus 4.3 ja tabelis 2.

Ravimid, mis inhibeervad CYP3A4 ja transportvalke

Paritapreviir elimineeritakse CYP3A4 vahendusel toimuva metabolismi vahendusel ja sapierituse kaudu (maksa transporterite OATP1B1, P-gp ja BCRP substraat). Ettevaatus on soovitatav, kui Viekirax'i manustatakse samaaegselt ravimitega, mis on mõlemad CYP3A4 mõõdukad inhibiitorid ja hulgitransporterite (P-gp, BCRP ja/või OATP1B1/OATP1B3) inhibiitorid. Need ravimid võivad kliiniliselt olulisel määral suurendada paritapreviiri ekspositsiooni (nt ritonaviir koos atasanaviiri, erütromütsiini, diltiaseemi või verapamiiliga).

Ravimid, mis inhibeervad transportvalke

P-gp, BCRP, OATP1B1 ja/või OATP1B3 tugevad inhibiitorid võivad suurendada paritapreviiri ekspositsiooni. Nende transporterite inhibeermisel ei ole oodata kliiniliselt olulist ombitasviiri ja dasabuviiiri ekspositsiooni suurenemist.

K-vitamiini antagonistidega ravi saavad patsiendid

Kuna maksafunktsioon võib muutuda ravi ajal Viekirax'iga, mida manustatakse koos dasabuviiiriga või ilma, on soovitatav hoolikalt jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtusi.

Ravimite koostoime uuringud

Viekirax'i koos dasabuviiriga või ilma koosmanustamise soovitusel teatud ravimite jaoks on toodud tabelis 2.

Kui patsient juba kasutab ravimeid või alustab ravi ravimitega, mille korral võib eeldada võimalikke koostoimeid Viekirax'iga (koos dasabuviiriga või ilma), siis tuleb kaaluda samal ajal kasutatava(te) ravimi(te) annuse kohandamise või sobiva kliinilise jälgimise vajadust (vt Tabel 2).

Kui samal ajal kasutatavate ravimite annuseid kohandatakse ravi tõttu Viekirax'iga või Viekirax'i ja dasabuviiriga, tuleb pärast ravi lõpetamist Viekirax'iga või Viekirax'i ja dasabuviiriga nende ravimite annuseid uuesti kohandada.

Tabelis 2 on esitatud mõju Viekirax'i (koos dasabuviiriga või ilma) ja samal ajal kasutatavate ravimite kontsentratsioonile vähimruutude keskmiste suhtena (koos 90%-lise usaldusvahemikuga).

Koostoime ulatus tabelis 2 loetletud ravimitega on Viekirax'i kasutamisel koos dasabuviiriga või ilma sarnane (vähimruutude keskmiste suhte 25%-line erinevus), kui ei ole märgitud teisiti. Ravimite koostoimeid hinnati järgmiste ravimite jaoks Viekirax koos dasabuviiriga raviskeemi, ent mitte Viekirax ilma dasabuviiriga raviskeemi korral: karbamasepiin, furoseemid, zolpideem, darunaviir (kaks korda ööpäevas manustamine), darunaviir (ainult öhtul manustamine), atasanaviir (ainult öhtul manustamine), rilpiviriin, abakaviir/lamivudiin, dolutegraviir, metformiin, sulfametoksasool/trimetoprim, tsüklobensapriin, karisoprodool, hüdrokodoon/ paratsetamool või diasepaam. Seetõttu võib nimetatud ravimite korral raviskeemi Viekirax koos dasabuviiriga kohta esitatud annustamissoovitused üle kanda ka raviskeemile Viekirax ilma dasabuviiriga.

Noole suund näitab paritapreviiri, ombitasviiri, dasabuviiri ja samal ajal manustatud ravimi ekspositsiooni (C_{max} ja AUC) muutuse suunda ($\uparrow$ = suurendamine (rohkem kui 20%), $\downarrow$ = vähenemine (rohkem kui 20%), $\leftrightarrow$ = muutus puudub või muutus on väiksem kui 20%). Loetelu ei ole lõplik.

Tabel 2. Viekirax'i (koos dasabuviiriga või ilma) koostoimed teiste ravimitega

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTATUD KÖÖS	MÕJU	C_{max}	AUC	C_{trough}	Kliinilised kommentaarid
ALFA 1-ADRENORETSEPTORI ANTAGONIST						
Alfusiin Mehhanism: CYP3A inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: $\uparrow$ alfusiin				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
AMINOSALITSÜLAAT						
Sulfasalasiin Mehhanism: BCRP inhibeerimine paritapreviiri,	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: $\uparrow$ sulfasalasiin				Sulfasalasiini koosmanustamisel Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
ritonaviiri ja dasabuviiri poolt.						tuleb rakendada ettevaatust.
ANGIOTENSIINI RETSEPTORI BLOKAATOR						
Valsartaan Losartaan Kandesartaan Mehhanism: CYP3A4 ja/või OATP1B inhibeerimine paritapreviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ valsartaan ↑ losartaan ↑ kandesartaan				Soovitav on kliiniline jälgimine ja angiotensiini retseptori blokaatorite annuse vähendamine samaaegsel kasutamisel koos Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma.
STENOKARDIARAVIMID/ANTIARÜTMIKUMID						
Amiodaroon Disopüramiid Dronedaroon Kinidiin Ranolasiin Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ amiodaroon ↑ disopüramiid ↑ dronedaroon ↑ kinidiin ↑ ranolasiin				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Digoksiin 0,5 mg ühekordne annus Mehhanism: P-gp inhibeerimine paritapreviiri, ritonaviiri ja dasabuviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir	↔ digoksiin	1,15 (1,04...1,27)	1,16 (1,09...1,23)	1,01 (0,97...1,05)	Kuigi digoksiini annuse kohandamine ei ole vajalik, on siiski soovitatav digoksiini plasmasisalduse sobiv jälgimine.
		↔ ombitasviir	1,03 (0,97...1,10)	1,00 (0,98...1,03)	0,99 (0,96...1,02)	
		↔ paritapreviir	0,92 (0,80...1,06)	0,94 (0,81...1,08)	0,92 (0,82...1,02)	
		↔ dasabuviir	0,99 (0,92...1,07)	0,97 (0,91...1,02)	0,99 (0,92...1,07)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	↑ digoksiin	1,58 (1,43...1,73)	1,36 (1,21...1,54)	1,24 (1,07...1,43)	Digoksiini annust tuleb vähendada 30...50%. Soovitav on digoksiini plasmasisalduse sobiv jälgimine.
		↔ ombitasviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täheldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
↔ paritapreviir						

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
ANTIBIOOTIKUMID (SÜSTEEMSEKS KASUTAMISEKS)						
Klaritromütsiin Telitromütsiin Mehhanism: CYP3A4/P-gp inhibeerimine klaritromütsiini ja ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ klaritromütsiin ↑ telitromütsiin ↑ paritapreviir ↑ dasabuviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Erütromütsiin Mehhanism: CYP3A4/P-gp inhibeerimine erütromütsiini, paritapreviiri, ritonaviiri ja dasabuviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ erütromütsiin ↑ paritapreviir ↑ dasabuviir				Viekirax'i koos dasabuviiriga või ilma manustamine koos erütromütsiiniga võib suurendada erütromütsiini ja paritapreviiri kontsentratsioone. Soovitav on ettevaatus.
Fusidiinhape Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiri-ga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ fusidiinhape				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Sulfametoksasool, trimetoprim 800/160 mg kaks korda ööpäevas Mehhanism: dasabuviiri ekspositsiooni suurenemine, mille põhjus on tõenäoliselt CYP2C8 inhibeerimine trimetoprimi poolt.	Viekirax + dasabuviir	↑ sulfametoksasool	1,21 (1,15...1,28)	1,17 (1,14...1,20)	1,15 (1,10...1,20)	Viekirax'i koos dasabuviiriga või ilma annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↑ trimetoprim	1,17 (1,12...1,22)	1,22 (1,18...1,26)	1,25 (1,19...1,31)	
		↔ ombitasviir	0,88 (0,83...0,94)	0,85 (0,80...0,90)	NA	
		↓ paritapreviir	0,78 (0,61...1,01)	0,87 (0,72...1,06)	NA	
		↑ dasabuviir	1,15 (1,02...1,31)	1,33 (1,23...1,44)	NA	
	Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud: oodatav mõju on sarnane kui Viekirax + dasabuviiri korral.				

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
VÄHIVASTASED RAVIMID / KINAASI INHIBIITORID						
Enkorafeniib Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ enkorafeniib				Samaaegne manustamine võib suurendada kõrvaltoimete riski. Üksikasjalikku teavet koosmanustamise kohta tugeva CYP3A inhibiitoriga lugege enkorafeniibi manustamisjuhendist.
Apalutamiid Ensalutamiid Mitotaan Mehhanism: CYP3A4 indutseerimine apalutamiidi, ensalutamiidi või mitotaani poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ ombitasviir ↓ paritapreviir ↓ dasabuviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Fostamatiniiib Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ fostamatiniiib				Samaaegne manustamine võib suurendada kõrvaltoimete riski. Üksikasjalikku teavet koosmanustamise kohta tugeva CYP3A inhibiitoriga lugege fostamatiniiibi manustamisjuhendist.
Ibrutiniib Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ ibrutiniib				Samaaegne manustamine võib suurendada kõrvaltoimete riski. Üksikasjalikku teavet koosmanustamise kohta tugeva CYP3A inhibiitoriga lugege ibrutiniibi manustamisjuhendist.
Imatiniib Mehhanism: BCRP inhibeerimine paritapreviiri,	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ imatiniib				Soovitav on kliiniline jälgimine ja imatiniibi madalamad annused.

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
ritonaviiri ja dasabuviiri poolt.						
ANTIKOAGULANDID						
Varfariin 5 mg ühikordne annus ja teised K-vitamiini antagonistid	Viekirax + dasabuviir	↔ R-varfariin	1,05 (0,95...1,17)	0,88 (0,81...0,95)	0,94 (0,84...1,05)	Kuigi varfariini farmakokineetika muutust ei ole oodata, on kõigi K-vitamiini antagonistide puhul soovitatav INR-i hoolikas jälgimine. See on tingitud maksafunktsiooni muutustest ravi ajal Viekirax'i ± dasabuviiriga.
		↔ S-varfariin	0,96 (0,85...1,08)	0,88 (0,81...0,96)	0,95 (0,88...1,02)	
		↔ ombitasviir	0,94 (0,89...1,00)	0,96 (0,93...1,00)	0,98 (0,95...1,02)	
		↔ paritapreviir	0,98 (0,82...1,18)	1,07 (0,89...1,27)	0,96 (0,85...1,09)	
		↔ dasabuviir	0,97 (0,89...1,06)	0,98 (0,91...1,06)	1,03 (0,94...1,13)	
		Viekirax ilma dasabuviirit	↔ R-varfariin	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täheldati Viekirax + dasabuviiri korral		
	↔ S-varfariin					
	↔ paritapreviir					
	↔ ombitasviir					
	Dabigatraan-eteksilaat Mehhanism: Sooltes P-gp inhibeerimine paritapreviiri ja ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ dabigatraaneteksilaat			
ANTIKONVULSANDID						
Karbamasepiin 200 mg üks kord ööpäevas ja seejärel 200 mg kaks korda ööpäevas Mehhanism: CYP3A4 indutseerimine	Viekirax + dasabuviir	↔ karbamasepiin	1,10 (1,07...1,14)	1,17 (1,13...1,22)	1,35 (1,27...1,45)	Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
		↓ karbamasepiin-10,11-epoksiid	0,84 (0,82...0,87)	0,75 (0,73...0,77)	0,57 (0,54...0,61)	
		↓ ombitasviir	0,69 (0,61...0,78)	0,69 (0,64...0,74)	NA	
		↓ paritapreviir	0,34 (0,25...0,48)	0,30 (0,23...0,38)	NA	
		↓ dasabuviir	0,45 (0,41...0,50)	0,30 (0,28...0,33)	NA	

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
karbamasepiin i poolt.	Viekirax ilma dasabuviirita	Ei ole uuritud: oodatav mõju on sarnane kui Viekirax + dasabuviiri korral.				
Fenobarbitaal Mehhanism: CYP3A4 indutseerimine fenobarbitaali poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ ombitasviir ↓ paritapreviir ↓ dasabuviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Fenütoiin Mehhanism: CYP3A4 indutseerimine fenütoiini poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ ombitasviir ↓ paritapreviir ↓ dasabuviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
S-mefenütoiin Mechanism: CYP2C19 indutseerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ S-mefenütoiin				Vajalikuks võib osutada kliiniline jälgimine ja S-mefenütoiini annuse kohandamine.

ANTIDEPRESSANDID

Es-tsitalopraam 10 mg ühikordne annus	Viekirax + dasabuviir	↔ es-tsitalopraam	1,00 (0,96...1,05)	0,87 (0,80...0,95)	NA	Estsitalopraami annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↑ S-desmetüül-tsitalopraam	1,15 (1,10...1,21)	1,36 (1,03...1,80)	NA	
		↔ ombitasviir	1,09 (1,01...1,18)	1,02 (1,00...1,05)	0,97 (0,92...1,02)	
		↑ paritapreviir	1,12 (0,88...1,43)	0,98 (0,85...1,14)	0,71 (0,56...0,89)	
		↔ dasabuviir	1,10 (0,95...1,27)	1,01 (0,93...1,10)	0,89 (0,79...1,00)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	↓ es-tsitalopraam	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täheldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
		↔ S-desmetüül-tsitalopraam	1,17 (1,08...1,26)	1,07 (1,01...1,13)	NA	
		↔ ombitasviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täheldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
		↔				

Ravim- preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaariid
		paritaprevii r				
Duloksetiin 60 mg ühekordne annus	Viekirax + dasabuviir	↓ duloksetiin	0,79 (0,67...0,94)	0,75 (0,67...0,83)	NA	Duloksetiini annuse kohandamine ei ole vajalik. Viekirax'i koos dasabuviiriga või ilma annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ ombitasviir	0,98 (0,88...1,08)	1,00 (0,95...1,06)	1,01 (0,96...1,06)	
		↓ paritaprevii r	0,79 (0,53...1,16)	0,83 (0,62...1,10)	0,77 (0,65...0,91)	
		↔ dasabuviir	0,94 (0,81...1,09)	0,92 (0,81...1,04)	0,88 (0,76...1,01)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	↔ duloksetiin	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täeldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
		↔ ombitasviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täeldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
		↔ paritaprevii r	1,07 (0,63...1,81)	0,96 (0,70...1,32)	0,93 (0,76...1,14)	
Trasodoon Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ trasodoon			Trasodooni tuleb kasutada ettevaatusega ja kaaluda võib madalama annuse kasutamist.	
ANTIDIUREETILINE HORMOON						
Konivaptaan Mehhanism: CYP3A4/P-gp inhibeerimine konivaptaani ja paritapreviir/ ritonaviir/ ombitasviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ konivaptaan ↑ paritapreviir ↑ dasabuviir			Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).	

Ravim- preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaariid
SEENEVASTASED AINED						
Ketokonasool 400 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: CYP3A4/P-gp inhibeerimine ketokonasooli ja paritapreviir/ ritonaviir/ ombitasviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga	↑ keto- konasool	1,15 (1,09...1,21)	2,17 (2,05...2,29)	NA	Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
		↔ ombitasviir	0,98 (0,90...1,06)	1,17 (1,11...1,24)	NA	
		↑ paritaprevii r	1,37 (1,11...1,69)	1,98 (1,63...2,42)	NA	
		↑ dasabuviir	1,16 (1,03...1,32)	1,42 (1,26...1,59)	NA	
	Viekirax ilma dasabuviirita	↑ keto- konasool	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täeldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
		↑ ombitasviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täeldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
		↑ paritaprevii r	1,72 (1,32...2,26)	2,16 (1,76...2,66)	NA	
Itrakonasool Posakonasool Mehhanism: CYP3A4 ja/või P-gp inhibeerimine itrakonasooli, posakonasooli ja paritapreviir/ ritonaviir/ ombitasviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ itrakonasool ↑ posakonasool ↑ paritapreviir ↑ dasabuviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	Viekirax ilma dasabuviirita					
Vorikonasool Mehhanism: CYP2C19 indutseerimine ja CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav CYP2C19 heade metaboliseerijate korral: ↓ vorikonasool ↑ paritapreviir ↑ dasabuviir Ei ole uuritud. Eeldatav CYP2C19 halbade metaboliseerijate korral: ↑ vorikonasool ↑ dasabuviir ↑ paritapreviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
PODAGRAVASTASED RAVIMID						
Kolhitsiin Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ kolhitsiin				Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga patsientidel on soovitatav vähendada kolhitsiini annust või katkestada ravi kolhitsiiniga, kui nad vajavad ravi Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma. Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on kolhitsiini kasutamine koos Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
ANTIHIISTAMIINIKUMID						
Astemisool Terfenadiin CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ astemisool/terfenadiin				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Feksofenadiin Mehhanism: OATP1B1 inhibeerimine paritapreviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ feksofenadiin				Vajalik on ettevaatus, kui Viekirax'i koos dasabuviiriga või ilma manustatakse koos feksofenadiiniga.
HÜPERLIPEEMIA VASTASED RAVIMID						
Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas Mehhanism: Dasabuviiri ekspositsiooni suurenemine võib tuleneda CYP2C8 inhibeerimisest ja paritapreviiri tõus võib olla	Paritapreviir/ritonaviir + dasabuviir	↑ paritapreviir	1,21 (0,94...1,57)	1,38 (1,18...1,61)	NA	Viekirax koos dasabuviiriga: samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
		↑ dasabuviir	2,01 (1,71...2,38)	11,25 (9,05...13,99)	NA	
	Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud. Koostoime ei ole tõenäoline, kui gemfibrosiili kasutatakse koos Viekirax'ga ilma dasabuviirit.				Gemfibrosiili annuse kohandamine ei ole vajalik. Viekirax'i annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
tingitud OATP1B1 inhibeerimises t gemfibrosiili poolt.						
Lomitapiid Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ lomitapiid				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
MÜKOBAKTERITE VASTASED AINED						
Rifampitsiin Mehhanism: CYP3A4 indutseerimine rifampitsiini poolt.	Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ ombitasviir ↓ paritapreviir ↓ dasabuviiir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ANTIPSÜHHOOTILISED AINED						
Lurasidoon Pimosiid Kvetiapiin Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ pimosiid ↑ kvetiapiin ↑ lurasidoon				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
TROMBOTSÜÜTIDE AGREGATSIOONI VASTASED AINED						
Tikagreloor CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ tikagreloor				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
SUUKAUDSED HÜPERGLÜKEEMIAVASTASED AINED BIGUANIIDID						
Metformiin 500 mg ühekordne annus	Viekirax + dasabuviiir	↓ metformiin	0,77 (0,71...0,83)	0,90 (0,84...0,97)	NA	Metformiini annuse kohandamine ei ole vajalik samaaegsel kasutamisel koos Viekirax'iga koos dasabuviiiriga või ilma.
		↔ ombitasviir	0,92 (0,87...0,98)	1,01 (0,97...1,05)	1,01 (0,98...1,04)	
		↓ paritapreviir	0,63 (0,44...0,91)	0,80 (0,61...1,03)	1,22 (1,13...1,31)	
		↔ dasabuviiir	0,83 (0,74...0,93)	0,86 (0,78...0,94)	0,95 (0,84...1,07)	
	Viekirax ilma dasabuviiirita	Ei ole uuritud. Sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiiri korral.				

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
KALTSIUMIKANALI BLOKAATORID						
Amlodipiin 5 mg ühekordne annus Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax + dasabuviiir	↑ amlodipiin	1,26 (1,11...1,44)	2,57 (2,31...2,86)	NA	Vähendada amlodipiini annust 50% võrra ja jälgida patsiente kliiniliste toimete suhtes.
		↔ ombitasviir	1,00 (0,95...1,06)	1,00 (0,97...1,04)	1,00 (0,97...1,04)	
		↓ paritapreviir	0,77 (0,64...0,94)	0,78 (0,68...0,88)	0,88 (0,80...0,95)	
		↔ dasabuviiir	1,05 (0,97...1,14)	1,01 (0,96...1,06)	0,95 (0,89...1,01)	
	Viekirax ilma dasabuviiirita	Ei ole uuritud. Sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiiri korral.				
Diltiaseem Verapamiil Mehhanism: CYP3A4/P-gp inhibeerimine.	Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ diltiaseem, verapamiil ↑ paritapreviir ↑/↔ dasabuviiir				Soovitav on ettevaatus eeldatava paritapreviiri ekspositsiooni suurenemise tõttu. Soovitav on kaltsiumikanali blokaatorite annuse vähendamine ja kliiniline jälgimine, kui manustatakse koos Viekirax'iga koos dasabuviiiriga või ilma.
Nifedipiin Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine.	Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ nifedipiin				Soovitav on kaltsiumikanali blokaatorite annuse vähendamine ja kliiniline jälgimine, kui manustatakse koos Viekirax'iga koos dasabuviiiriga või ilma.
RASESTUMISVASTASED RAVIMID						
Etүнүүл-östradiool/norgestimaat 0,035/0,25 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: võimalik UGT inhibeerimine paritapreviir, ombitasviiri ja	Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma	↔ etүнүүл-östradiool	1,16 (0,90...1,50)	1,06 (0,96...1,17)	1,12 (0,94...1,33)	Etүнүүлöstradiooli sisaldavad suukaudsed kontratseptiivid on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
		Norgestimaadi metaboliidid:				
		↑ norgestreel	2,26 (1,91...2,67)	2,54 (2,09...3,09)	2,93 (2,39...3,57)	
		↑ norgelgestromiin	2,01 (1,77...2,29)	2,60 (2,30...2,95)	3,11 (2,51...3,85)	
		↔ ombitasviir	1,05 (0,81...1,35)	0,97 (0,81...1,15)	1,00 (0,88...1,12)	
		↓ paritapreviir	0,70 (0,40...1,21)	0,66 (0,42...1,04)	0,87 (0,67...1,14)	

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
dasabuviiri poolt.		↓ dasabuviir	0,51 (0,22...1,18)	0,48 (0,23...1,02)	0,53 (0,30...0,95)	
Noretindroon (ainult progestiini sisaldav pill) 0,35 mg üks kord ööpäevas	Viekirax + dasabuviir	↔ nor-etindroon	0,83 (0,69...1,01)	0,91 (0,76...1,09)	0,85 (0,64...1,13)	Noretindrooni või Viekirax'i (koos dasabuviiriga või ilma) annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ ombitasviir	1,00 (0,93...1,08)	0,99 (0,94...1,04)	0,97 (0,90...1,03)	
		↑ paritapreviir	1,24 (0,95...1,62)	1,23 (0,96...1,57)	1,43 (1,13...1,80)	
		↔ dasabuviir	1,01 (0,90...1,14)	0,96 (0,85...1,09)	0,95 (0,80...1,13)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud. Sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiri korral.				
DIUREETIKUMID						
Furosemiid 20 mg ühekordne annus Mehhanism: võimalik UGT1A1 inhibeerimine paritapreviir, ombitasviiri ja dasabuviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir	↑ furosemiid	1,42 (1,17...1,72)	1,08 (1,00...1,17)	NA	Patsientide tuleb jälgida kliiniliste toimete suhtes. Võimalik, et tuleb vähendada furosemiidi annust kuni 50%. Viekirax'i (koos dasabuviiriga või ilma) annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ ombitasviir	1,14 (1,03...1,26)	1,07 (1,01...1,12)	1,12 (1,08...1,16)	
		↔ paritapreviir	0,93 (0,63...1,36)	0,92 (0,70...1,21)	1,26 (1,16...1,38)	
		↔ dasabuviir	1,12 (0,96...1,31)	1,09 (0,96...1,23)	1,06 (0,98...1,14)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud. Sarnane mõju kui Viekirax + Dasabuviir korral.				
TUNGALTERA ALKALOIDID						
Ergotamiin Divesinikergotamiin Ergonoviin Metüülgometriin Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ tungaltera alkaloidid				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
GLÜKOKORTIKOSTEROIDID (INHALEERITAVAD)						
Flutikasoon Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ flutikasoon				Flutikasooni samaaegne kasutamine võib suurendada flutikasooni süsteemset ekspositsiooni.

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
ritonaviiri poolt.						Viekirax'i ja flutikasooni samaaegset kasutamist, eriti pikaajalise ravi korral, võib alustada üksnes juhul, kui ravist oodatav võimalik kasu kaalub üles süsteemsete glükokortikosteroidide toimete riski (vt lõik 4.4).
SEEDETRAKTI HÄIRETE RAVIMID (SOOLE MOTOORIKAT KIIRENDAVAD AINED)						
Tsisapriid Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ tsisapriid				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HCV VASTASED RAVIMID						
Sofosbuviir 400 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: BCRP ja P-gp inhibeerimine paritapreviiri, ritonaviiri ja dasabuviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir	↑ sofosbuviir	1,61 (1,38...1,88)	2,12 (1,91...2,37)	NA	Sofosbuviiri annuse kohandamine ei ole vajalik samaaegsel kasutamisel koos Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90...1,16)	1,27 (1,14...1,42)	NA	
		↔ ombitasviir	0,93 (0,84...1,03)	0,93 (0,87...0,99)	0,92 (0,88...0,96)	
		↔ paritaprevii	0,81 (0,65...1,01)	0,85 (0,71...1,01)	0,82 (0,67...1,01)	
		↔ dasabuviir	1,09 (0,98...1,22)	1,02 (0,95...1,10)	0,85 (0,76...0,95)	
Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud: oodatav mõju on sarnane kui Viekirax + dasabuviiri korral.					
TAIMSED PREPARAADID						
Liht-naistepuna ürt (Hypericum perforatum) Mehhanism: CYP3A4 indutseerimine liht-naistepuna ürdi poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ dasabuviir ↓ ombitasviir ↓ paritapreviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HIV VASTASED RAVIMID: PROTEAASI INHIBIITORID						
Üldine teave HIV koinfektsiooniga patsientide ravi, sh erinevate retroviirusvastaste raviskeemide kohta: vt lõik 4.4 (HIV koinfektsiooniga patsientide ravi).						

Ravim- preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaariid
Atasanaviir 300 mg üks kord ööpäevas (antakse samal ajal) Mehhanism: paritapreviir ekspositsiooni suurenemine võib olla tingitud OATPB1/B3 ja CYP3A inhibeerimises t atasanaviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir	↔ atasanaviir	0,91 (0,84...0,99)	1,01 (0,93...1,10)	0,90 (0,81...1,01)	Atasanaviiri soovitatav annus on 300 mg ilma ritonaviirita ja kombinatsioonis Viekirax'i ja dasabuviiriga. Atasanaviir tuleb manustada samal ajal koos Viekirax'i ja dasabuviiriga. Viekirax'i koosseisus olev ritonaviiri annus võimendab atasanaviiri farmakokineetikat. Viekirax + dasabuviiri annuse kohandamine ei ole vajalik. Ravi atasanaviir + Viekirax'iga ilma dasabuviirita ei ole soovitatav (↑paritapreviir). Atasanaviiri kombinatsioon Viekirax + dasabuviiriga suurendab bilirubiini sisaldust, eeskätt juhul kui C-hepatiidi raviskeemi kuulub ribaviirin (vt lõigud 4.4 ja 4.8).
		↓ ombitasviir	0,77 (0,70...0,85)	0,83 (0,74...0,94)	0,89 (0,78...1,02)	
		↑ paritapreviir	1,46 (1,06...1,99)	1,94 (1,34...2,81)	3,26 (2,06...5,16)	
		↔ dasabuviir	0,83 (0,71...0,96)	0,82 (0,71...0,94)	0,79 (0,66...0,94)	
Viekirax ilma dasabuviirita	↔ atasanaviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida tähteldati Viekirax + dasabuviiri korral.				
	↑ paritapreviir	2,74 (1,76...4,27)	2,87 (2,08...3,97)	3,71 (2,87...4,79)		
	↔ ombitasviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida tähteldati Viekirax + dasabuviiri korral.				
Atasanaviir /ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas	Viekirax + dasabuviir	↔ atasanaviir	1,02 (0,92...1,13)	1,19 (1,11...1,28)	1,68 (1,44...1,95)	
		↔ ombitasviir	0,83 (0,72...0,96)	0,90 (0,78...1,02)	1,00 (0,89...1,13)	
		↑ paritapreviir	2,19 (1,61...2,98)	3,16 (2,40...4,17)	11,95 (8,94...15,98)	

Ravim- preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaariid
(manustatakse 12-tunnise vahega)		↔ dasabuviir	0,81 (0,73...0,91)	0,81 (0,71...0,92)	0,80 (0,65...0,98)	
Mehhanism: paritapreviir ekspositsiooni suurenemine võib olla tingitud OATP1B1/B3 ja CYP3A inhibeerimises t atasanaviiri poolt ja CYP3A inhhibeerimise st ritonaviiri täiendava annuse poolt.	Viekirax ilma dasabuviirita	Ei ole uuritud. Oodatav mõju: sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiri korral.				
Darunaviir 800 mg üks kord ööpäevas (antakse samal ajal) Mehhanism: teadmata	Viekirax + dasabuviir	↓ darunaviir	0,92 (0,87...0,98)	0,76 (0,71...0,82)	0,52 (0,47...0,58)	Darunaviiri soovitatav annus on 800 mg ilma ritonaviirita, kui manustatakse samal ajal koos Viekirax'i ja dasabuviiriga (Viekirax'i koosseisus olev ritonaviiri annus võimendab darunaviiri farmakokineetikat). Seda raviskeemi tohib kasutada, kui patsiendil ei esine ulatuslikku PI resistentsust (st darunaviiri RAM-de puudumisel), vt ka lõik 4.4. Viekirax + dasabuviiri annuse kohandamine ei ole vajalik. Darunaviiri kombinatsioon Viekirax + dasabuviiriga ei ole soovitatav patsientidele,
		↔ ombitasviir	0,86 (0,77...0,95)	0,86 (0,79...0,94)	0,87 (0,82...0,92)	
		↑ paritapreviir	1,54 (1,14...2,09)	1,29 (1,04...1,61)	1,30 (1,09...1,54)	
		↔ dasabuviir	1,10 (0,88...1,37)	0,94 (0,78...1,14)	0,90 (0,76...1,06)	
	Viekirax ilma dasabuviirita	↔ darunaviir	0,99 (0,92...1,08)	0,92 (0,84...1,00)	0,74 (0,63...0,88)	
		↔ ombitasviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täeldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
		↑ paritapreviir	2,09 (1,35...3,24)	1,94 (1,36...2,75)	1,85 (1,41...2,42)	

Ravim- preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaariid
						kellel on ulatuslik PI resistentsus. Ravi darunaviir + Viekirax'iga ilma dasabuviirita ei ole soovitav (↑paritapreviir).
Darunaviir/ ritonaviir 600/100 mg kaks korda ööpäevas Mehhanism: teadmata	Viekirax + dasabuviir	↔ darunaviir ↓ ombitasviir ↓ paritaprevii r ↓ dasabuviir	0,87 (0,79...0,96) 0,76 (0,65...0,88) 0,70 (0,43...1,12) 0,84 (0,67...1,05)	0,80 (0,74...0,86) 0,73 (0,66...0,80) 0,59 (0,44...0,79) 0,73 (0,62...0,86)	0,57 (0,48...0,67) 0,73 (0,64...0,83) 0,83 (0,69...1,01) 0,54 (0,49...0,61)	
	Viekirax ilma dasabuviirita	Ei ole uuritud. Oodatav mõju: sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiri korral.				
Darunaviir/ ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas (manustatakse 12-tunnise vahega) Mehhanism: teadmata	Viekirax + dasabuviir	↑ darunaviir ↔ ombitasviir ↓ paritaprevii r ↓ dasabuviir	0,79 (0,70...0,90) 0,87 (0,82...0,93) 0,70 (0,50...0,99) 0,75 (0,64...0,88)	1,34 (1,25...1,43) 0,87 (0,81...0,93) 0,81 (0,60...1,09) 0,72 (0,64...0,82)	0,54 (0,48...0,62) 0,87 (0,80...0,95) 1,59 (1,23...2,05) 0,65 (0,58...0,72)	
	Viekirax ilma dasabuviirita	Ei ole uuritud. Oodatav mõju: sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiri korral.				
Lopinaviir/ ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas ¹ Mehhanism: paritapreviiri ekspositsiooni suurenemine võib olla tingitud	Viekirax + dasabuviir	↔ lopinaviir ↔ ombitasviir ↑ paritaprevii r ↔ dasabuviir	0,87 (0,76...0,99) 1,14 (1,01...1,28) 2,04 (1,30...3,20) 0,99 (0,75...1,31)	0,94 (0,81...1,10) 1,17 (1,07...1,28) 2,17 (1,63...2,89) 0,93 (0,75...1,15)	1,15 (0,93...1,42) 1,24 (1,14...1,34) 2,36 (1,00...5,55) 0,68 (0,57...0,80)	Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	Viekirax ilma dasabuviirita	↔ lopinaviir ↑ ombitasviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täeldati Viekirax + dasabuviiri korral. Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täeldati Viekirax + dasabuviiri korral.			

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
CYP3A/väljavoolu transporterite inhibeerimise tõlpinaviiri poolt ja ritonaviiri täiendava annuse poolt.		↑ paritapreviir	4,76 (3,54...6,39)	6,10 (4,30...8,67)	12,33 (7,30...20,84)	
Indinaviir Sakvinaaviir Tipranaviir Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine proteaasi inhibiitorite poolt.	Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ paritapreviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HIV VASTASED RAVIMID: MITTENUKLEOSIIDSED PÕÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID						
Rilpiviriin ² 25 mg üks kord ööpäevas manustatakse hommikul koos toiduga Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax + dasabuviiir	↑ rilpiviriin	2,55 (2,08...3,12)	3,25 (2,80...3,77)	3,62 (3,12...4,21)	Viekirax'i samaaegset manustamist koos üks kord ööpäevas manustatava rilpiviriiniga võib kaaluda üksnes patsientidel, kellel ei ole teadaolevalt QT intervalli pikendamist ning ilma teiste QT intervalli pikendavate ravimiteta. Kombinatsiooni kasutamisel tuleb korduvalt teha EKG-monitooring, vt lõik 4.4. Viekirax'i (koos dasabuviiiriga või ilma) annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ ombitasviir	1,11 (1,02...1,20)	1,09 (1,04...1,14)	1,05 (1,01...1,08)	
		↑ paritapreviir	1,30 (0,94...1,81)	1,23 (0,93...1,64)	0,95 (0,84...1,07)	
		↔ dasabuviiir	1,18 (1,02...1,37)	1,17 (0,99...1,38)	1,10 (0,89...1,37)	
	Viekirax ilma dasabuviiirita	Ei ole uuritud. Oodatav mõju: sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiiri korral.				
Efavirens/emtritsitaabin/tenofoviir-disoproksiil-fumaraat 600/300/200 mg üks kord ööpäevas	Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma	Efavirensil (ensüümide indutseerija) põhinevate raviskeemide samaaegne kasutamine koos paritapreviir/ritonaviiri + dasabuviiiriga põhjustas ALAT sisalduse suurenemise ja seetõttu uuringu ennetähtaegse katkestamise.				Samaaegne kasutamine koos efavirensiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
Mehhanism: võimalik CYP3A4 indutseerimine efavirensi poolt.						
Nevirapiin Etraviriin	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ ombitasviir ↓ paritapreviir ↓ dasabuviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HIV VASTASED RAVIMID: INTEGRAASI AHELA ÜLEKANDE INHIBIITOR						
Dolutegraviir 50 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: tõenäoliselt UGT1A1 inhibeerimine paritapreviiri, dasabuviiri ja ombitasviiri poolt ja CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir	↑ dolutegraviir	1,22 (1,15...1,29)	1,38 (1,30...1,47)	1,36 (1,19...1,55)	Dolutegraviiri annuse kohandamine ei ole vajalik samaaegsel kasutamisel koos Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma.
		↔ ombitasviir	0,96 (0,89...1,03)	0,95 (0,90...1,00)	0,92 (0,87...0,98)	
		↔ paritapreviir	0,89 (0,69...1,14)	0,84 (0,67...1,04)	0,66 (0,59...0,75)	
		↔ dasabuviir	1,01 (0,92...1,11)	0,98 (0,92...1,05)	0,92 (0,85...0,99)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud. Oodatav mõju: sarnane mõju kui Viekirax'i + dasabuviiri korral.				
Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas Mehhanism: raltegraviiri ekspositsiooni suurenemine võib olla tingitud UGT1A1 inhibeerimisest paritapreviiri, ombitasviiri ja	Viekirax + dasabuviir	↑ raltegraviir	2,33 (1,66...3,27)	2,34 (1,70...3,24)	2,00 (1,17...3,42)	Raltegraviiri või Viekirax'i (koos dasabuviiriga või ilma) annuse kohandamine ei ole vajalik.
		Samaaegsel manustamisel ei täheldatud dasabuviiri, paritapreviiri ja ombitasviiri ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi (võrreldes ajalooliste andmetega).				
	Viekirax ilma dasabuviirit	↑ raltegraviir	1,22 (0,78...1,89)	1,20 (0,74...1,95)	1,13 (0,51...2,51)	
		Samaaegsel manustamisel ei täheldatud dasabuviiri, paritapreviiri ja ombitasviiri ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi (võrreldes ajalooliste andmetega).				

Ravim- preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaariid
dasabuviiri poolt.						
HIV VASTASED RAVIMID: NUKLEOSIIDI INHIBIITORID						
Abakaviir/ lamivudiin 600/300 mg üks kord ööpäevas	Viekirax + dasabuviir	↔ abakaviir	0,87 (0,78...0,98)	0,94 (0,90...0,99)	NA	Abakaviiri või lamivudiini annuse kohandamine ei ole vajalik samaaegsel kasutamisel koos Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma.
		↓ lamivudiin	0,78 (0,72...0,84)	0,88 (0,82...0,93)	1,29 (1,05...1,58)	
		↔ ombitasviir	0,82 (0,76...0,89)	0,91 (0,87...0,95)	0,92 (0,88...0,96)	
		↔ paritapreviir	0,84 (0,69...1,02)	0,82 (0,70...0,97)	0,73 (0,63...0,85)	
		↔ dasabuviir	0,94 (0,86...1,03)	0,91 (0,86...0,96)	0,95 (0,88...1,02)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud. Oodatav mõju on sarnane kui Viekirax'i + dasabuviiri korral.				
Emtritsita- biin/ tenofoviir 200 mg üks kord ööpäevas /300 mg üks kord ööpäevas	Viekirax + dasabuviir	↔ emtritsita- biin	1,05 (1,00...1,12)	1,07 (1,00...1,14)	1,09 (1,01...1,17)	Emtritsitabiin/tenofoviiri ja Viekirax'i (koos dasabuviiriga või ilma) annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ tenofoviir	1,07 (0,93...1,24)	1,13 (1,07...1,20)	1,24 (1,13...1,36)	
		↔ ombitasviir	0,89 (0,81...0,97)	0,99 (0,93...1,05)	0,97 (0,90...1,04)	
		↓ paritapreviir	0,68 (0,42...1,11)	0,84 (0,59...1,17)	1,06 (0,83...1,35)	
		↔ dasabuviir	0,85 (0,74...0,98)	0,85 (0,75...0,96)	0,85 (0,73...0,98)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	↔ emtritsita- biin	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täheldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
		↔ tenofoviir	0,80 (0,71...0,90)	1,01 (0,96...1,07)	1,13 (1,06...1,21)	
		↔ ombitasviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täheldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
		↔ paritapreviir	1,02 (0,63...1,64)	1,04 (0,74...1,47)	1,09 (0,88...1,35)	
HIV VASTASED RAVIMID: FARMAKOKINEETILISED VÕIMENDAJAD						
Kobitsistaati sisaldavad raviskeemid Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine kobitsistaadi poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ ombitasviir ↑ paritapreviir ↑ dasabuviir				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ravim- preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaariid
HMG CoA REDUKTAASI INHIBIITORID						
Rosuvastatiin 5 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: OATP inhibeerimine paritapreviir poolt ja BCRP inhibeerimine paritapreviiri, ritonaviiri või dasabuviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir	↑ rosuvastatii n	7,13 (5,11...9,96)	2,59 (2,09...3,21)	0,59 (0,51...0,69)	Rosuvastatiini maksimaalne ööpäevane annus on 5 mg (vt lõik 4.4). Viekirax + dasabuviiri annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ ombitasviir	0,92 (0,82...1,04)	0,89 (0,83...0,95)	0,88 (0,83...0,94)	
		↑ paritaprevii r	1,59 (1,13...2,23)	1,52 (1,23...1,90)	1,43 (1,22...1,68)	
		↔ dasabuviir	1,07 (0,92...1,24)	1,08 (0,92...1,26)	1,15 (1,05...1,25)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	↑ rosuvastatii n	2,61 (2,01...3,39)	1,33 (1,14...1,56)	0,65 (0,57...0,74)	Rosuvastatiini maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg (vt lõik 4.4). Viekirax'i annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ ombitasviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täeldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
		↑ paritaprevii r	1,40 (1,12...1,74)	1,22 (1,05...1,41)	1,06 (0,85...1,32)	
	Pravastatiin 10 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: OATP inhibeerimine paritapreviir poolt.	Viekirax + dasabuviir	↑ pravastatin	1,37 (1,11...1,69)	1,82 (1,60...2,08)	NA
↔ ombitasviir			0,95 (0,89...1,02)	0,89 (0,83...0,95)	0,94 (0,89...0,99)	
↔ dasabuviir			1,00 (0,87...1,14)	0,96 (0,85...1,09)	1,03 (0,91...1,15)	
↔ paritaprevii r			0,96 (0,69...1,32)	1,13 (0,92...1,38)	1,39 (1,21...1,59)	
Viekirax ilma dasabuviirit		↑ pravastatii n	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täeldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
		↔ ombitasviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täeldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
		↑ paritaprevii r	1,44 (1,15...1,81)	1,33 (1,09...1,62)	1,28 (0,83...1,96)	
Fluvastatiin Mehhanism: OATP1B/BC RP inhibeerimine paritapreviiri poolt. Pitavastatiin Mehhanism:		Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Oodatav: ↑ fluvastatiin ↑ pitavastatiin			Samaaegne kasutamine fluvastatiini ja pitavastatiiniga ei ole soovitav (vt lõik 4.4). Viekirax-ravi ajaks on soovitav ajutiselt lõpetada fluvastatiini ja pitavastatiini kasutamine. Kui raviperioodil on vajalik statiinravi, võib patsiendi üle viia

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
OATP1B inhibeerimine paritapreviiri poolt.						pravastatiini või rosuvastatiini vähendatud annusele.
Lovastatiin Simvastatiin Atorvastatiin Mehhanism: CYP3A4/ OATP1B inhibeerimine	Viekirax koos dasabuviiiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ lovastatiin, simvastatiin, atorvastatiin				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
IMMUNOSUPRESSANDID						
Tsüklosporiin 30 mg üks kord ööpäevas ühekordne annus ³ Mehhanism: mõju tsüklosporiinile tuleneb CYP3A4 inhibeerimises t ritoaviiri poolt ja paritapreviir ekspositsiooni suurenemine võib olla seotud OATP/BCRP/ P-gp inhibeerimisega tsüklosporiini poolt.	Viekirax + dasabuviiir	↑ tsüklosporiin	1,01 (0,85...1,20)	5,82 (4,73...7,14)	15,8 (13,8...18,09)	Kui ravi tsüklosporiiniga alustatakse samal ajal koos Viekirax'iga, manustage üks kord ööpäevas 1/5 tsüklosporiini ööpäevasest kogusest koos Viekirax'iga. Jälgige tsüklosporiini taset ja kohandage vajadusel annust ja/või manustamise sagedust. Viekirax'i (koos dasabuviiiriga või ilma) annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ ombitasviir	0,99 (0,92...1,07)	1,08 (1,05...1,11)	1,15 (1,08...1,23)	
		↑ paritapreviir	1,44 (1,16...1,78)	1,72 (1,49...1,99)	1,85 (1,58...2,18)	
		↓ dasabuviiir	0,66 (0,58...0,75)	0,70 (0,65...0,76)	0,76 (0,71...0,82)	
	Viekirax ilma dasabuviiirita	↑ tsüklosporiin	0,83 (0,72...0,94)	4,28 (3,66...5,01)	12,8 (10,6...15,6)	
		↔ ombitasviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täheldati Viekirax + dasabuviiiri korral.			
Everoliimus 0,75 mg üksikannus	Viekirax + dasabuviiir	↑ everoliimus	4,74 (4,29...5,25)	27,1 (24,5...30,1)	16,1 (14,5...17,9) ₄	
		↔ ombitasviir	0,99 (0,95...1,03)	1,02 (0,99...1,05)	1,02 (0,99...1,06)	
		↔ paritapreviir	1,22 (1,03...1,43)	1,26 (1,07...1,49)	1,06 (0,97...1,16)	

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
Mehhanism: mõju everoliimusele tuleneb CYP3A4 inhibeerimises t ritonaviiri poolt.		↔ dasabuviir	1,03 (0,90...1,18)	1,08 (0,98...1,20)	1,14 (1,05...1,23)	annuse kohandamiseks puuduvad sobivad annusetugevused (vt lõik 4.4).
	Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud: oodata on sarnast toimet nagu täheldatakse Viekirax'i + dasaburviiri puhul.				
Siroliimus 0,5 mg üksikannus ⁵ Mehhanism: mõju siroliimusele tuleneb CYP3A4 inhibeerimises t ritonaviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir	↑ siroliimus	6,40 (5,34...7,68)	38,0 (31,5...45,8)	19,6 (16,7...22,9) ₆	Siroliimuse samaaegne kasutamine koos Viekirax'i + dasabuviiriga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu ületab riskid (vt lõik 4.4). Kui siroliimust kasutatakse koos Viekirax'i + dasabuviiriga, manustada siroliimust 0,2 mg kaks korda nädalas (iga 3 või 4 päeva järel kahel kindlal nädalapäeval). Siroliimuse kontsentratsiooni veres tuleb kontrollida iga 4...7 päeva järel kuni kolm järjestikust siroliimuse minimaalset kontsentratsiooni on olnud stabiilsed. Vajadusel tuleb kohandada siroliimuse annust ja/või manustamissagedust. 5 päeva pärast ravi lõpetamist Viekirax'i + dasabuviiriga tuleb uuesti kasutusele võtta enne Viekirax'i + dasabuviiriga ravi alustamist kasutatud siroliimuse annus ja manustamissagedus koos siroliimuse kontsentratsiooni rutiinse jälgimisega.
		↔ ombitasviir	1,03 (0,93...1,15)	1,02 (0,96...1,09)	1,05 (0,98...1,12)	
		↔ paritapreviir	1,18 (0,91...1,54)	1,19 (0,97...1,46)	1,16 (1,00...1,34)	
		↔ dasabuviir	1,04 (0,89...1,22)	1,07 (0,95...1,22)	1,13 (1,01...1,25)	

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid	
	Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud: oodata on sarnast toimet nagu täheldatakse Viekirax'i + dasaburviiri puhul.					
Takroliimus 2 mg ühekordne annus ⁷ Mehhanism: mõju takroliimusele tuleneb CYP3A4 inhibeerimises t ritonaviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir	↑ takroliimus	3,99 (3,21...4,97)	57,1 (45,5...71,7)	16,6 (13,0...21,2)	Takroliimuse samaaegne kasutamine koos Viekirax'i ja dasabuviiriga ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui kasu ületab riskid (vt lõik 4.4). Takroliimuse samaaegsel kasutamisel koos Viekirax'i ja dasabuviiriga ei tohi takroliimust manustada päeval, mil alustatakse ravi Viekirax'i ja dasabuviiriga. Viekirax'i ja dasabuviiriga ravi alustamisele järgnevat päevast alates tuleb uuesti alustada takroliimuse manustamist väiksemas annuses, mis põhineb takroliimuse kontsentratsioonil veres. Takroliimuse soovitatav annus on 0,5 mg iga 7 päeva järel. Takroliimuse kontsentratsiooni täisveres tuleb määrata peale ravi alustamist ja kogu Viekirax'i ja dasabuviiriga koosmanustamise kestel ning vajadusel kohandada annust ja/või manustamissagedust. Pärast ravi lõpetamist Viekirax'i ja dasabuviiriga tuleb takroliimuse sobiva annuse ja manustamissageduse määramisel lähtuda takroliimuse kontsentratsioonist veres.	
		↔ ombitasviir	0,93 (0,88...0,99)	0,94 (0,89...0,98)	0,94 (0,91...0,96)		
		↓ paritapreviir	0,57 (0,42...0,78)	0,66 (0,54...0,81)	0,73 (0,66...0,80)		
		↔ dasabuviir	0,85 (0,73...0,98)	0,90 (0,80...1,02)	1,01 (0,91...1,11)		
	Viekirax ilma dasabuviirit	↑ takroliimus	4,27 (3,49...5,22)	85,8 (67,9...108)	24,6 (19,7...30,8)		
		↔ ombitasviir	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täheldati Viekirax + dasabuviiri korral.				
		↓ paritapreviir					

Ravim- preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaariid
INHALEERITAVAD BEETAAGONISTID						
Salmeterool Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ salmeterool				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
INSULIINI SEKRETAGOOGID						
Repagliniid Mehhanism: OATP1B1 inhibeerimine paritapreviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ repagliniid				Vajalik on ettevaatus ning võib olla tarvis vähendada repagliniidi annust, kui Viekirax'i koos dasabuviiriga või ilma manustatakse koos repagliniidiga.
LIHASLÕÖGASTID						
Karisoprodool 250 mg ühikordne annus Mehhanism: CYP2C19 indutseerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir	↓ karisopro- dool	0,54 (0,47...0,63)	0,62 (0,55...0,70)	NA	Karisoprodooli annuse kohandamine ei ole vajalik. Kliinilise näidustuse korral tuleb annust suurendada.
		↔ ombitasviir	0,98 (0,92...1,04)	0,95 (0,92...0,97)	0,96 (0,92...0,99)	
		↔ paritaprevii r	0,88 (0,75...1,03)	0,96 (0,85...1,08)	1,14 (1,02...1,27)	
		↔ dasabuviir	0,96 (0,91...1,01)	1,02 (0,97...1,07)	1,00 (0,92...1,10)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud. Oodatav mõju: sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiri korral.				
Tsüklobensa- priin 5 mg ühikordne annus Mechanism: vähenemise põhjus on tõenäoliselt CYP1A2 indutseerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir	↓ tsüklobens a-priin	0,68 (0,61...0,75)	0,60 (0,53...0,68)	NA	Tsüklobensapriini annuse kohandamine ei ole vajalik. Kliinilise näidustuse korral tuleb annust suurendada.
		↔ ombitasviir	0,98 (0,92...1,04)	1,00 (0,97...1,03)	1,01 (0,98...1,04)	
		↔ paritaprevii r	1,14 (0,99...1,32)	1,13 (1,00...1,28)	1,13 (1,01...1,25)	
		↔ dasabuviir	0,98 (0,90...1,07)	1,01 (0,96...1,06)	1,13 (1,07...1,18)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud. Oodatav mõju: sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiri korral.				
NARKOOTILISED VALUVAIGISTID						

Ravim- preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaariid
Paratsetamool (hüdrokodoon/ paratsetamool fikseeritud annuses) 300 mg ühikordne annus	Viekirax + dasabuviiir	↔ paratsetam ool	1,02 (0,89...1,18)	1,17 (1,09...1,26)	NA	Paratsetamooli annuse kohandamine ei ole vajalik samaaegsel kasutamisel koos Viekirax'iga koos dasabuviiiriga või ilma.
		↔ ombitasviiir	1,01 (0,93...1,10)	0,97 (0,93...1,02)	0,93 (0,90...0,97)	
		↔ paritaprevii r	1,01 (0,80...1,27)	1,03 (0,89...1,18)	1,10 (0,97...1,26)	
		↔ dasabuviiir	1,13 (1,01...1,26)	1,12 (1,05...1,19)	1,16 (1,08...1,25)	
	Viekirax ilma dasabuviiirita	Ei ole uuritud. Oodatav mõju: sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiiri korral.				
Hüdrokodoon (hüdrokodoon/ paratsetamool fikseeritud annuses) 5 mg ühikordne annus Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax + dasabuviiir	↑ hüdrokodo on	1,27 (1,14...1,40)	1,90 (1,72...2,10)	NA	Kaaluda tuleb hüdrokodooni annuse vähendamist 50% võrra ja/või kliinilist jälgimist, kui kasutatakse samaaegselt koos Viekirax'iga koos dasabuviiiriga või ilma.
		Ombitasviiiri, paritapreviiri ja dasabuviiiri muutused on samad, mis paratsetamooli puhul.				
	Viekirax ilma dasabuviiirita	Ei ole uuritud. Oodatav mõju: sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiiri korral.				
OPIOIDID						
Metadoon 20...120 mg üks kord ööpäevas ⁸	Viekirax + dasabuviiir	↔ R- metadoon	1,04 (0,98...1,11)	1,05 (0,98...1,11)	0,94 (0,87...1,01)	Metadooni ja Viekirax'i (koos dasabuviiiriga või ilma) annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ S- metadoon	0,99 (0,91...1,08)	0,99 (0,89...1,09)	0,86 (0,76...0,96)	
	Viekirax ilma dasabuviiirita	↔ paritapreviir/ombitasviiir/dasabuviiir (põhineb uuringutevahelisel võrdlusel) Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täheldati Viekirax + dasabuviiiri korral.				
Buprenorfiin/ naloksoon 4...24 mg/ 1...6 mg üks kord ööpäevas ⁸	Viekirax + dasabuviiir	↑ bupre- norfiin	2,18 (1,78...2,68)	2,07 (1,78...2,40)	3,12 (2,29...4,27)	Buprenorfiin/naloksooni ja Viekirax'i (koos dasabuviiiriga või ilma) annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↑ norbupre- norfiin	2,07 (1,42...3,01)	1,84 (1,30...2,60)	2,10 (1,49...2,97)	
		↑ naloksoon	1,18 (0,81...1,73)	1,28 (0,92...1,79)	NA	
		↔ ombitasviiir/paritapreviir/dasabuviiir (põhineb uuringutevahelisel võrdlusel)				
		↑ bupre- norfiin	1,19 (1,01...1,40)	1,51 (1,27...1,78)	1,65 (1,30...2,08)	

Ravim- preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaariid
Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt ja UGT inhibeerimine paritapreviiri, ombitasviiri ja dasabuviiri poolt.	Viekirax ilma dasabuviirita	↑ norbupre- norfiin ↔ naloksoon ↔ ombitasviir/paritapreviir (põhineb uuringutevahelisel võrdlusel)	Koostoime ulatus oli sarnane sellega, mida täheldati Viekirax + dasabuviiri korral.			
FOSFODIESTERAASI (PDE-5) INHIBIITORID						
Sildenafilfiil (kui kasutatakse pulmonaalse hüpertensiooni raviks) Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ sildenafilfiil				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
PROOTONPUMBA INHIBIITORID						
Omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas Mehhanism: CYP2C19 indutseerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir Viekirax ilma dasabuviirita	↓ omeprasool ↔ ombitasviir ↔ paritapreviir ↔ dasabuviir ↓ omeprasool ↔ ombitasviir ↔ paritapreviir	0,62 (0,48...0,80) 1,02 (0,95...1,09) 1,19 (1,04...1,36) 1,13 (1,03...1,25) 0,48 (0,29...0,78)	0,62 (0,51...0,75) 1,05 (0,98...1,12) 1,18 (1,03...1,37) 1,08 (0,98...1,20) 0,46 (0,27...0,77)	NA 1,04 (0,98...1,11) 0,92 (0,76...1,12) 1,05 (0,93...1,19) NA	Kliinilise näidustuse korral tuleb kasutada suuremaid omeprasooli annuseid. Viekirax'i (koos dasabuviiriga või ilma) annuse kohandamine ei ole vajalik.
Esomeprasool Lansoprasool Mehhanism: CYP2C19	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↓ esomeprasool, lansoprasool				Kliinilise näidustuse korral võib tarvis olla kasutada suuremaid esomeprasooli/ lansoprasooli annuseid.

Ravim- preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaariid
indutseerimine ritonaviiri poolt.						
RAHUSTID / UINUTID						
Zolpideem 5 mg ühekordne annus	Viekirax + dasabuviir	↔ zolpideem	0,94 (0,76...1,16)	0,95 (0,74...1,23)	NA	Zolpideemi annuse kohandamine ei ole vajalik. Viekirax'i (koos dasabuviiriga või ilma) annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ ombitasviir	1,07 (1,00...1,15)	1,03 (1,00...1,07)	1,04 (1,00...1,08)	
		↓ paritaprevii r	0,63 (0,46...0,86)	0,68 (0,55...0,85)	1,23 (1,10...1,38)	
		↔ dasabuviir	0,93 (0,84...1,03)	0,95 (0,84...1,08)	0,92 (0,83...1,01)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud. Oodatav mõju: sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiri korral.				
Alprasolaam 0,5 mg ühekordne annus Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax + dasabuviir	↑ alprasolaam	1,09 (1,03...1,15)	1,34 (1,15...1,55)	NA	Soovitatav on patsientide kliiniline jälgimine. Kliinilisest ravivastusest sõltuvalt võib kaaluda alprasolaami annuse vähendamist. Viekirax'i (koos dasabuviiriga või ilma) annuse kohandamine ei ole vajalik.
		↔ ombitasviir	0,98 (0,93...1,04)	1,00 (0,96...1,04)	0,98 (0,93...1,04)	
		↔ paritaprevii r	0,91 (0,64...1,31)	0,96 (0,73...1,27)	1,12 (1,02...1,23)	
		↔ dasabuviir	0,93 (0,83...1,04)	0,98 (0,87...1,11)	1,00 (0,87...1,15)	
	Viekirax ilma dasabuviirit	Ei ole uuritud. Oodatav mõju: sarnane mõju kui Viekirax + dasabuviiri korral.				
Suukaudne midasolaam Triasolaam Mehhanism: CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ midasolaam ja triasolaam				Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui Viekirax'i koos dasabuviiriga või ilma manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb hoolikalt kliiniliselt jälgida hingamissupressiooni ja/või pikaajalise sedatsiooni suhtes ning kaaluda tuleb annuse kohandamist.
Diasepaam	Viekirax + dasabuviir	↓ diasepaam	1,18 (1,07...1,30)	0,78 (0,73...0,82)	NA	Diasepaami annuse kohandamine ei ole vajalik. Kliinilise
		↓ nordiase- paam	1,10 (1,03...1,19)	0,56 (0,45...0,70)	NA	

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
2 mg ühekordne annus Mehhanism: CYP2C19 indutseerimine ritonaviiri poolt.		↔ ombitasviir ↔ paritapreviir ↔ dasabuviir	1,00 (0,93...1,08) 0,95 (0,77...1,18) 1,05 (0,98...1,13)	0,98 (0,93...1,03) 0,91 (0,78...1,07) 1,01 (0,94...1,08)	0,93 (0,88...0,98) 0,92 (0,82...1,03) 1,05 (0,98...1,12)	näidustuse korral tuleb annust suurendada.
	Viekirax ilma dasabuviiriga	Ei ole uuritud: oodatav mõju on sarnane kui Viekirax + dasabuviiri korral.				

KILPNÄÄRME HORMOONID

Levotüroksiin Mehhanism: UGT1A1 inhibeerimine paritapreviiri, ombitasviiri ja dasabuviiri poolt.	Viekirax koos dasabuviiriga või ilma	Ei ole uuritud. Eeldatav: ↑ levotüroksiin	Vajalik võib olla kliiniline jälgimine ja levotüroksiini annuse kohandamine.
---	--------------------------------------	--	--

- Lopinaviir/ritonaviir 800/200 mg üks kord ööpäevas (manustatakse öhtuti) on manustatud koos Viekirax'iga nii dasabuviiriga kui ilma. Mõju otsese toimega viirusvastaste ainete ja lopinaviiri C_{max}-le ja AUC-le oli sarnane nagu täheldati lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas manustamisel koos Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma.
- Uuringu kahes teises uuringuharus manustati rilpiviriini ka öhtuti koos toiduga ja öösiti 4 tundi pärast öhtusööki koos Viekirax + dasabuviiriga. Mõju rilpiviriini ekspositsioonile oli sarnane nagu täheldati rilpiviriini manustamisel hommikuti koos toiduga ja Viekirax + dasabuviiriga (vt tabel eespool).
- Tsüklosporiini eraldi annus 100 mg, 10 mg manustatud koos Viekirax'iga ja 30 mg manustatud koos Viekirax + dasabuviiriga. Annuse järgi normaliseeritud tsüklosporiini suhted on näidatud koostoimena Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma.
- C₁₂= kontsentratsioon 12 tundi pärast everoliimuse üksikannuse manustamist.
- Siroliimuse eraldi annus 2 mg ja 0,5 mg manustamisel koos Viekirax'i + dasabuviiriga. Annuse järgi normaliseeritud siroliimuse suhted on näidatud koostoimena Viekirax'i + dasabuviiriga.
- C₂₄= kontsentratsioon 24 tundi pärast tsüklosporiini, takroliimuse või siroliimuse üksikannuse manustamist.
- Takroliimuse annus 2 mg manustati eraldi, 0,5 mg manustati koos Viekirax'iga ning 2 mg manustati koos Viekirax + dasabuviiriga. Annuse järgi normaliseeritud takroliimuse suhted on näidatud koostoimena Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma.
- Metadooni, buprenorfiini ja naloksooni puhul esitati annuse järgi normaliseeritud parameetrid.

Märkus: Viekirax + dasabuviiri kasutatud annused olid järgmised: ombitasviir 25 mg, paritapreviir 150 mg, ritonaviir 100 mg üks kord ööpäevas ja dasabuviir 400 mg kaks korda ööpäevas või 250 mg kaks korda ööpäevas. Dasabuviiri ekspositsioon 400 mg ravimvormi ja 250 mg tablettide korral oli sarnane. Viekirax'i koos dasabuviiriga või ilma manustati

Ravim-preparaat /koostoime võimalik mehhanism	MANUSTAT UD KOOS	MÕJU	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliinilised kommentaarid
mitmikannustena kõigis ravimite koostoimete uuringutes, välja arvatud uuringutes karbamasepiini, gemfibrosiili, ketokonasooliga ja sulfametoksasool/trimetoprimiga.						

Lapsed

Ravimite koostoime uuringud on läbi viidud üksnes täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / raseduse vältimine meestel ja naistel

Viekirax'i kasutamisel koos ribaviriiniga tuleb olla äärmiselt ettevaatlik, et vältida naispatsientide ja mees patsientide naispartnerite rasestumist ravi ajal. Kõigil loomaliikidel, kellele on tiinuse ajal ribaviriini manustatud, on täheldatud olulisi teratogeenseid ja embrüotsiidseid toimeid, mistõttu on ribaviriini vastunäidustatud rasedatele ja rasedate naiste meespartneritele. Lisateave: vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte.

Naispatsiendid: rasestumisvõimelistel naistel võib ribaviriini kasutada üksnes juhul, kui nad kasutavad ravi ajal ribaviriiniga ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist tõhusat rasestumisvastast meetodit. Etüüülöstradioli kasutamine kombinatsioonis Viekirax'iga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Meespatsiendid ja nende naissoost partnerid: meespatsiendid või nende rasestumisvõimelised naissoost partnerid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni ribaviriinravi ajal ja 7 kuud pärast ravi.

Rasedus

Viekirax'i kasutamise kohta rasedatel on väga vähe andmeid. Ombitasviiri ja paritaviir/ritonaviiriga läbi viidud loomkatsetes täheldati vääraarenguid (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Viekirax'i ei tohi kasutada raseduse ajal või rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Kui ribaviriini manustatakse koos Viekirax'iga, kehtivad ribaviriinist tulenevalt vastunäidustused raseduse ajal kasutamiseks (vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

Imetamine

Ei ole teada, kas paritapreviir/ritonaviir või ombitasviir ja nende metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised andmed katseloomadel näitavad, et ravimi toimeaine ja metaboliit erituvad rinnapiima (vt lõik 5.3). Arvestades ravimist tingitud võimalikke kõrvaltoimeid rinnaga toidetud imikul, tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi Viekirax'iga, võttes arvesse ravi tähtsust emale. Patsientide puhul, kellel kasutatakse samal ajal ribaviriini, tutvuge palun ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Fertiilsus

Puuduvad andmed Viekirax'i toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomuuringud ei näita kahjulikke toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Viekirax ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et ravi korral Viekirax'iga kombinatsioonis dasabuviiri ja ribaviriiniga on teatatud väsimusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Patsientidel, kellele manustati Viekirax'i ja dasabuviiri koos ribaviriiniga, olid kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed (rohkem kui 20% patsientidest) väsimus ja iiveldus. Patsientide osakaal, kes lõpetasid kõrvaltoimete tõttu ravi, oli 0,2% (5/2044) ning 4,8% (99/2044) patsientidest vähendati kõrvaltoimete tõttu ribaviriini annust.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ohutusandmete kokkuvõte põhineb II ja III faasi kliiniliste uuringute koondandmetel patsientidelt, kellele manustati Viekirax'i ja dasabuviiri koos ribaviriiniga või ilma. Enamus tabelis 3 toodud kõrvaltoimetest olid Viekirax'i ja dasabuviiri raviskeemide korral esimese raskusastmega kõrvaltoimed.

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed ära toodud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\,000$).

Tabel 3. Kõrvaltoimed Viekirax'i kasutamisel kombinatsioonis dasabuviiriga (koos ribaviriiniga ja ilma)

Esinemissagedus	Viekirax + dasabuviir + ribaviriin* N = 2044	Viekirax + dasabuviir N = 588
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>		
Sage	Aneemia	
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		
Esinemissagedus teadmata	Anafülaktilised reaktsioonid	Anafülaktilised reaktsioonid
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		
Aeg-ajalt	Dehüdratsioon	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		
Väga sage	Unetus	
<i>Seedetrakti häired</i>		
Väga sage	Iiveldus, Kõhulahtisus	
Sage	Oksendamine	
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		
Esinemissagedus teadmata	Maksa dekompensatsioon ja maksapuudulikkus	Maksa dekompensatsioon ja maksapuudulikkus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
Väga sage	Kihelus	
Sage		Kihelus
Harv	Angioödeem	Angioödeem
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		
Väga sage	Asteenia Väsimus	

*Andmekogum hõlmab kõiki II ja III faasi uuringutes osalenud 1. genotüübi patsiente, sealhulgas maksatsirroosiga patsiente.

Märkus: laboratorsete näitajate kõrvalekalded: vt tabel 4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Võrreldes ilma maksatsirroosita patsientidega esines kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel indirektselt hüperbilirubineemiat suurema sagedusega, kui raviskeemi kuulus ribaviriin.

Laboratorsete näitajate kõrvalekalded

Tabelis 4 on ära toodud muutused valitud laboratorsete näitajate osas. Tulemused on parema ülevaate saamiseks esitatud kõrvutiolevate tulpadena, ent uuringute erineva ülesehituse tõttu ei ole eri uuringutes leitud tulemusi võimalik omavahel otseselt võrrelda.

Tabel 4. Valitud raviga seotud laboratoorsete näitajate kõrvalekalded

Laboratoorsed näitajad	SAPPHIRE I ja II	PEARL II, III ja IV	TURQUOISE II (maksatsirroosiga patsiendid)
	Viekirax ja dasabuviir + ribaviriin	Viekirax ja dasabuviir	Viekirax ja dasabuviir + ribaviriin
	12 nädalat N = 770 n (%)	12 nädalat N = 509 n (%)	12 või 24 nädalat N = 380 n (%)
ALAT			
> 5...20 × ULN* (3. raskusaste)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
> 20 × ULN (4. raskusaste)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Hemoglobiin			
< 100...80 g/l (2. raskusaste)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
< 80...65 g/l (3. raskusaste)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
< 65 g/l (4. raskusaste)	0	0	1/380 (0,3%)
Üldbilirubiin			
> 3...10 × ULN (3. raskusaste)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
> 10 × ULN (4. raskusaste)	1/765 (0,1%)	0	0
*ULN: analüüse teinud labori normväärtuse ülempiir.			

Seerumi ALAT sisalduse suurenemine

Viekirax'i ja dasabuviiriga (koos ribaviriiniga või ilma) läbi viidud kliinilistes uuringutes täheldati pärast ravi alustamist möödunud iseloomuga seerumi ALAT sisalduse suurenemist enam kui viis korda üle normväärtuse ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) 1%-l patsientidest. Kuna selline sisalduse suurenemise esinemissagedus oli 26% naiste puhul, kes kasutasid samal ajal etünnüülöstradioli sisaldavat preparaati, on selliste ravimite kasutamine koos Viekirax'iga dasabuviiriga või ilma vastunäidustatud. ALAT sisalduse suurenemist ei täheldatud teist tüüpi östrogenide kasutamisel, mis tavaliselt kuuluvad hormoonasendusravi koosseisu (nt östradiool ja konjugeeritud östrogenid). ALAT sisalduse suurenemine oli tüüpiliselt asümptomaatiline, ilmnes üldjuhul esimese 4 ravinädala jooksul (keskmine aeg 20 päeva, vahemikus 8...57 päeva) ja lahenes enamasti ravi jätkudes. ALAT sisalduse suurenemise tõttu katkestas ravi Viekirax'i ja dasabuviiriga kaks patsienti, kellest üks kasutas ka etünnüülöstradioli. Kolm isikut katkestasid ravi Viekirax'i ja dasabuviiriga üheks kuni seitsmeks päevaks, sh üks neist kasutas etünnüülöstradioli. Enamik neist ALAT sisalduse suurenemise juhtudest olid mööduvad ja neid peeti ravimitekketeks. ALAT sisalduse suurenemisega ei kaasnenud üldjuhul bilirubiini tõusu. Tsiirros ei olnud ALAT sisalduse suurenemise korral riskiteguriks (vt lõik 4.4).

Seerumi bilirubiinisalduse suurenemine

Patsientidel, kellele manustati Viekirax'i ja dasabuviiri koos ribaviriiniga, on täheldatud bilirubiinisalduse (peamiselt mittekonjugeeritud) mööduva iseloomuga suurenemist seerumis, mis on

tingitud bilirubiini transporterite OATP1B1/1B3 inhibeerimisest paritapreviiri poolt ja ribaviriinist põhjustatud hemolüüsi poolt. Bilirubiinisisalduse suurenemine ilmnes pärast ravi alustamist ja saavutas maksimaalväärtuse esimesel ravinädalal, ning möödus enamasti ravi jätkamisel. Bilirubiinisisalduse suurenemine ei olnud seotud maksa aminotransferaaside sisalduse suurenemistega. Mittekongjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemise esinemissagedus oli väiksem patsientidel, kes ei saanud ribaviriini.

Maksasiirikuga patsiendid

Ravimi üldine ohutusprofiil HCV-infitseeritud maksasiirikuga patsientidel, kellele manustati Viekirax + dasabuviiri ja ribaviriini (lisaks nende immunosupressantidele) oli sarnane uuritavatele, kes said raviks Viekirax + dasabuviiri koos ribaviriiniga III faasi kliinilistes uuringutes, ent mõnede kõrvaltoimete esinemissagedus oli suurem. 10 isikul (29,4%) oli vähemalt üks raviaege hemoglobiini väärtus väiksem kui 10 g/dl. 10 isikul 34st (29,4%) muudeti ribaviriini annust hemoglobiini languse tõttu ja 2,9% (1/34) katkestas ribaviriini kasutamise. Ribaviriini annuse muutmised ei mõjutanud püsiva viirusvastuse määrasid. 5 uuritavat vajasis erütropoetiini, kõigil neil oli ribaviriiniga ravi alustamisel algannuseks 1000...1200 mg ööpäevas. Vereülekannet ei saanud ükski uuritavatest.

HIV/HCV koinfektsiooniga patsiendid

HCV/HIV-1 koinfektsiooniga isikute üldine ohutusprofiil on sarnane sellele, mida on täheldatud HCV monoinfektsiooniga isikutel. 17 uuritaval (27,0%) esines üldbilirubiini mööduva iseloomuga suurenemist enam kui kolm korda üle normväärtuse ülempiiri (peamiselt mittekongjugeeritud bilirubiin); 15 neist said raviks atasanaviiri. Ühelgi hüperbilirubineemiaga uuritaval ei esinenud samal ajal aminotransferaaside aktiivsuse tõusu.

GT1 infektsiooniga patsiendid, maksatsirroosiga või ilma, kellel on raske neerukahjustus või lõppstaadiumis neeruhaigus (ESRD, end-stage renal disease)

Ravi Viekirax'i ja dasabuviiriga, koos ribaviriiniga või ilma, hinnati 68-l 1. genotüübi infektsiooniga isikul (maksatsirroosiga või ilma), kellel oli raske neerukahjustus või ESRD (vt lõik 5.1). Üldine ohutusprofiil raske neerukahjustusega isikutel oli sarnane sellele, mida on täheldatud varasemates III faasi uuringutes ilma raske neerupuudulikkuseta isikutel, välja arvatud mõnevõrra suurem osakaal isikuid, kes vajasisid sekkumist ribaviriiniga seotud seerumi hemoglobiinisisalduse vähenemise tõttu. Keskmine ravieelne hemoglobiinitase oli 12,1 g/dl ja hemoglobiinitase langes ravi lõpetamise ajaks RBV võtnud isikutel keskmiselt 1,2 g/dl võrra. Kolmkümmend üheksa ribaviriini saanud isikut 50-st vajasisid ribaviriini ärajätmist ja 11 neist isikutest said ka ravi erütropoetiiniga. Neljal isikul oli hemoglobiini tase < 8 g/dl. Kaks isikut said vereülekande. Aneemiat ei täheldatud kõrvaltoimena neil 18-l GT1b infektsiooniga isikul, kes ribaviriini ei saanud. Ravi Viekirax'iga koos dasabuviiriga või ilma hinnati ka ilma ribaviriiniga 18-l GT1a ja GT4 infektsiooniga patsiendil; neil isikutel aneemiat kõrvaltoimena ei esinenud.

Lapsed

Viekirax'i ohutus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurim dokumenteeritud tervetele vabatahtlikele manustatud ühekordne annus on olnud 400 mg paritapreviiri (koos 100 mg ritonaviiriga), 200 mg ritonaviiri (koos 100 mg paritapreviiriga) ja 350 mg ombitasviiri. Uuringutes ei ole täheldatud kõrvaltoimeid paritapreviiri, ritonaviiri või ombitasviiri kasutamisel. Paritapreviiri/ritonaviiri suurimate annuste puhul täheldati mittekonjugeeritud bilirubiini taseme mõõduvat tõusu. Üleannustamise korral on soovitatav jälgida patsienti kõrvaltoimete või soovimatute toimete mis tahes sümptomite või nähtude suhtes ning vajaduse korral alustada koheselt vastavat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks; otsese toimega viirusvastased ained, ATC-kood: J05AP53

Toimemehhanism

Viekirax, kui seda manustatakse koos dasabuviiriga, kombineerib kolme otsese toimega viirusvastast ravimit, millel on erinev toimemehhanism ja mittekattuvad resistentsuse profiilid, ning mis mõjutavad C-hepatiidi viirust selle elutsükli erinevates etappides. Tutvuge dasabuviiri farmakoloogiliste omadustega vastavast ravimi omaduste kokkuvõttest.

Ritonaviir

Ritonaviiril puudub HCV vastane toime. Ritonaviir on CYP3A inhibiitor, mis suurendab CYP3A substraadi paritapreviiri süsteemset ekspositsiooni.

Ombitasviir

Ombitasviir inhibeerib HCV NS5A-d, mis on vajalik viiruse replikatsiooniks.

Paritapreviir

Paritapreviir inhibeerib HCV NS3/4A proteaasi, mis on vajalik HCV kodeeritud polüproteiini proteolüütiliseks lõhustamiseks (selle tulemusel tekivad NS3, NS4A, NS4B, NS5A ja NS5B proteiinide küpsed vormid) ja on seetõttu vajalik viiruse replikatsiooniks.

Aktiivsus rakukultuuris ja/või biokeemilistes uuringutes

Ombitasviir

Ombitasviiri EC₅₀ väärtus genotüüp 1a-H77 ja 1b-Con1 tüvede suhtes oli HCV replikoni rakukultuuri analüüsides vastavalt 14,1 ja 5 pM. Ombitasviiri aktiivsus vähenes 40% inimese vereplasma juuresolekul 11...13 korda. Ombitasviiri keskmine EC₅₀ väärtus varem ravi mittesaanud patsientide isoleeritud 1a ja 1b genotüüpide isolaatide paneeli NS5A sisaldavate replikonide suhtes oli HCV replikoni rakukultuuri analüüsis vastavalt 0,66 pM (vahemik 0,35...0,88 pM; n = 11) ja 1,0 pM (vahemik 0,74...1,5 pM; n = 11). Ombitasviiri EC₅₀ väärtused 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ja 6a genotüüpide üksikutelt isolaatidelt pärineva NS5A abil konstrueeritud replikoni rakuliinide suhtes oli vastavalt 12; 4,3; 19; 1,7; 3,2 ja 366 pM.

Paritapreviir

Paritapreviiri EC₅₀ väärtus genotüüp 1a-H77 ja 1b-Con1 tüvede suhtes oli HCV replikoni rakukultuuri analüüsis vastavalt 1,0 ja 0,21 nM. Paritapreviiri aktiivsus vähenes 40% inimese vereplasma juuresolekul 24...27 korda. Paritapreviiri keskmine EC₅₀ väärtus varem ravi mittesaanud patsientide isoleeritud 1a ja 1b

genotüüpide isolaatide paneeli NS3 sisaldavate replikonide suhtes oli HCV replikoni kultuuri analüüsis vastavalt 0,86 nM (vahemik 0,43...1,87 nM; n = 11) ja 0,06 nM (vahemik 0,03...0,09 nM; n = 9). Paritapreviiri EC₅₀ väärtus 2a-JFH-1 replikoni rakuliini suhtes on 5,3 nM ning EC₅₀ väärtused 3a, 4a ja 6a genotüüpide üksikutelt isolaatidelt pärinevate NS3 sisaldavate replikoni rakuliinide suhtes on vastavalt 19, 0,09 ja 0,68 nM.

Ritonaviir ei avaldanud otsest viirusvastast toimet HCV subgenoomiliste replikonide replikatsioonile ja ritonaviiri juuresolek ei mõjutanud paritapreviiri viirusvastast aktiivsust *in vitro*.

Resistentsus

Rakukultuurides

1. genotüüp

Resistentsust paritapreviiri ja ombitasviiri suhtes, mida vahendavad vastavalt NS3 ja NS5A variandid, mis olid välja selekteeritud rakukultuuridest või kindlaks tehtud IIb ja III faasi kliinilistes uuringutes, iseloomustati fenotüübiliselt vastavates 1a või 1b genotüübi replikonides.

1a genotüübi korral vähendasid asendused F43L, R155K, A156T ja D168A/H/V/Y HCV NS3-s tundlikkust paritapreviiri suhtes. 1a genotüübi replikonis vähendasid asendused F43L, R155K ja A156T paritapreviiri aktiivsust vastavalt 20-, 37- ja 17-kordselt. Asendus D168V vähendas paritapreviiri aktiivsust 96-kordselt ning kõik ülejäänud D168 asendused 50...219 korda. Üksikud asendused V36A/M, V55I, Y56H, Q80K või E357K ei mõjutanud olulisel määral (≤ 3 -kordselt) paritapreviiri aktiivsust 1a genotüübi korral. Kahekordsed variandid, sealhulgas V36LM, F43L, Y56H, Q80K või E357K kombinatsioonid R155K või D168 asendusega vähendasid paritapreviiri aktiivsust täiendavalt veel 2...3 korda võrreldes üksikute R155K või D168 asendustega. 1b genotüübi replikonis vähendasid D168A, D168H, D168V ja D168Y paritapreviiri aktiivsust vastavalt 76- ja 159- ja 337-kordselt. Ainult Y56H-d ei olnud halva replitseerumisevõime tõttu võimalik hinnata, ent Y56H ja D168A/V/Y kombinatsioon vähendas paritapreviiri aktiivsust 700- kuni 4118-kordselt.

1a genotüübi korral vähendasid asendused M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N ja M28V + Q30R HCV NS5A-s tundlikkust ombitasviiri suhtes. 1a genotüübi replikonis vähendasid asendused M28T/V ja H58D ombitasviiri aktiivsust vastavalt 896-, 58- ja 243-kordselt ning Q30E/R, L31V ja Y93C/H/N asendused vastavalt 1326-, 800-, 155-kordselt ja 1675- kuni 66740-kordselt. Asendused Y93H, Y93N või M28V kombinatsioonis Q30R-ga vähendasid ombitasviiri aktiivsust enam kui 42802-kordselt. 1b genotüübi korral vähendasid asendused L28T, L31F/V ning Y93H nii üksikult kui ka kombinatsioonis L28M, R30Q, L31F/M/V või P58S-ga HCV NS5A-s tundlikkust ombitasviiri suhtes. 1b genotüübi replikonis vähendasid aminohapete variandid positsioonides 30 ja 31 ombitasviiri aktiivsust vähem kui 10-kordselt. 1b genotüübi asenduste L28T, Y93H ja R30Q korral kombinatsioonis Y93H-ga ning asendus L31M korral kombinatsioonis Y93H-ga vähenes ombitasviiri aktiivsus vastavalt 661-, 77-, 284- ja 142-kordselt. Kõik ülejäänud Y93H kahekordsed asendused kombinatsioonis asendustega positsioonides 28, 31 või 58 vähendasid ombitasviiri aktiivsust enam kui 400-kordselt.

4. genotüüp

4a genotüübi korral iseloomustati fenotüübiliselt rakukultuurides väljaselekteeritud NS3 või NS5A variantide resistentsust paritapreviiri või ombitasviiri suhtes. Asendused R155C, A156T/V ja D168H/V HCV NS3-s vähendasid tundlikkust paritapreviiri suhtes 40...323 korda. Asendus L28V HCV NS5A-s vähendas ombitasviiri tundlikkust 21-kordselt.

Algtaseme HCV asenduste/polümorfismide mõju ravitulemusele

Viidi läbi IIB ja III faasi kliinilistes uuringutes osalenud 1. genotüübiga HCV infektsiooniga patsientidel, keda raviti ombitasviiri, paritapreviiri ja dasabuviiriga (mitte-nukleotiidne NS5B inhibiitor) koos ribaviriiniga või ilma, summaarne analüüs, et uurida seost algtaseme NS3/4A, NS5A või NS5B asenduste/polümorfismide ja ravitulemuse vahel soovitatavate raviskeemide korral.

Rohkem kui 500-s analüüsi kaasatud 1a genotüübi algtaseme proovis olid kõige sagedasemad resistentsusega seotud variandid M28V (7,4%) NS5A-s ja S556G (2,9%) NS5B-s. Ehkki Q80K oli väga levinud polümorfism NS3-s (41,2% proovidest), on see seotud minimaalse resistentsusega paritapreviiri suhtes. Resistentsusega seotud variante NS3 aminohapete positsioonides R155 ja D168 täheldati algtasemel harva (vähem kui 1%). Rohkem kui 200-s analüüsi kaasatud 1b genotüüp algtaseme proovis olid kõige sagedasemad resistentsusega seotud variandid Y93H (7,5%) NS5A-s ning C316N (17,0%) ja S556G (15%) NS5B-s. Arvestades madalat viroloogilise ebaõnnestumise määra HCV 1a ja 1b genotüüpidega nakatunud patsientidel soovitatud raviskeemide korral, on algtaseme variantidel vähene mõju püsiva viirusvastuse (*sustained virological response*, SVR) saavutamise tõenäosusele.

Kliinilised uuringud

Kokku 2510-st IIB ja III faasi kliinilistes uuringutes osalenud 1. genotüübi patsiendist, keda raviti ombitasviiri, paritapreviiri ja dasabuviiri (koos ribaviriiniga või ilma) sisaldavate raviskeemidega (8, 12 või 24 nädalat), täheldati ravi ebaõnnestumist – ravijärgset ägenemist (*relapse*) 74 patsiendil (3%). Tabelis 5 on toodud ravi käigus tekkinud variandid ja nende levimus ravi ebaõnnestumisega patsientide populatsioonides. Kokku 67-st 1a genotüübiga patsiendist täheldati NS3 variante 50 patsiendil, NS5A variante 46 patsiendil, NS5B variante 37 patsiendil ja ravi käigus tekkinud variante täheldati kõigi kolme ravimi sihtmärkide puhul 30 patsiendil. Kokku seitsmest 1b genotüübiga patsiendist täheldati ravi käigus tekkinud variante NS3-s neljal patsiendil, NS5A-s kahel patsiendil ning nii NS3-s kui ka NS5A-s ühel patsiendil. 1b genotüübiga patsientidel täheldati ravi käigus tekkinud variante kõigi kolme ravimi sihtmärkide puhul.

Tabel 5. Ravi käigus tekkinud aminohapete asendused Viekirax'i ja dasabuviiri (koos rinaviriiniga või ilma) raviskeemide summaarses analüüsis IIb ja III faasi kliinilistes uuringutes (N = 2510)

Sihhtmärk	Tekkinud aminohapete asendused ^a	Genotüüp 1a N = 67 ^b % (n)	Genotüüp 1b N = 7 % (n)
NS3	V55I ^c	6 (4)	--
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5%	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V ^c	9 (6)	--
	Q30R ^c	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%	--

- Täheldati sama alatüübi korral vähemalt kahel patsiendil.
- N = 66 NS5B sihtmärgi puhul.
- Asendusi täheldati kombinatsioonis teiste ravi käigus tekkinud asendustega NS3 positsioonides R155 või D168.
- Täheldati kombinatsioonis 1b genotüübiga patsientidel.
- Täheldati kombinatsioonis 6%-l (4/67) patsientidest.

Märkus. Rakukultuurides selekteeriti välja järgmised variandid, mille teke ei olnud seotud raviga: NS3 variandid A156T 1a genotüübi korral ning R155Q ja D168H 1b genotüübi korral; NS5A variandid Y93C/H 1a genotüübi korral ning L31F/V või Y93H kombinatsioonis L28M, L31F/V või P58S-ga 1b genotüübi korral; NS5B variandid Y448H 1a genotüübi korral ning M414T ja Y448H 1b genotüübi korral.

Resistentsusega seotud asenduste püsivus

Paritapreviiri, ombitasviiri ja dasabuviiri vastase resistentsusega seotud NS3, NS5A ja NS5B aminohapete asenduste püsivust hinnati IIb faasi uuringutes 1a genotüübiga patsientidel. Ravi käigus paritapreviiriga tekkinud NS3 variante V36A/M, R155K või D168V täheldati 47 patsiendil. Ravi käigus ombitasviiriga tekkinud NS5A variante M28T, M28V või Q30R täheldati 32 patsiendil. Ravi käigus dasabuviiriga tekkinud NS5B variante M414T, G554S, S556G, G558R või D559G/N täheldati 34 patsiendil.

NS3 variandid V36A/M ja R155K ning NS5B variandid M414T ja S556G olid kindlakstehtavad veel 48. ravijärgsel nädalal, samas kui NS3 variant D168V ja kõik ülejäänud NS5B variandid ei olnud 48. ravijärgsel nädalal enam kindlakstehtavad. Kõik ravi käigus tekkinud NS5A variandid olid 48. ravijärgsel nädalal kindlakstehtavad. Arvestades püsiva viirusvastuse (SVR) kõrget määra 1b genotüübi korral, ei olnud antud genotüübiga patsientidel võimalik hinnata ravi käigus tekkivate variantide püsivuse trende.

Resistentsusega seotud asendusega viiruse mittekindlakstegemine ei tähenda, et resistentset viirust kliiniliselt olulisel tasemel enam ei esine. Viekirax'i ja dasabuviiri vastase resistentsusega seotud asendustega viiruse tekkimise ja püsimise pikaajaline kliiniline tähendus edasisele ravile ei ole teada.

Ristresistentsus

Ristresistentsus NS5A inhibiitorite, NS3/4A proteaasi inhibiitorite ja mittenukleosiidsete NS5B inhibiitorite klasside vahel on oodatav. Ombitasviiri, paritapreviiri või dasabuviiriga teostatud varasema ravi mõju teiste NS5A inhibiitorite, NS3/4A proteaasi inhibiitorite või NS5B inhibiitorite efektiivsusele ei ole uuritud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilised uuringud 1. genotüübiga patsientidel

Viekirax'i efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis dasabuviiriga (koos ribaviriiniga või ilma) on hinnatud kaheksas III faasi kliinilises uuringus, sealhulgas kahes uuringus, mis on läbi viidud üksnes maksatsirroosiga patsientidel (Child-Pugh A), enam kui 2360-l 1. genotüübiga patsiendil, mis on kokku võetud tabelis 6.

Tabel 6. Viekirax'i ja dasabuviiriga (koos ribaviriiniga (RBV) või ilma) läbi viidud III faasi ülemaailmsed mitmekeskesuselised uuringud

Uuring	Ravitud patsientide arv	HCV genotüüp (GT)	Uuringu ülesehituse kokkuvõte
Varem ravi mittesaanud maksatsirroosita patsiendid			
SAPPHIRE I	631	GT1	Rühm A: Viekirax ja dasabuviir + RBV Rühm B: Platseebo
PEARL III	419	GT1b	Rühm A: Viekirax ja dasabuviir + RBV Rühm B: Viekirax ja dasabuviir
PEARL IV	305	GT1a	Rühm A: Viekirax ja dasabuviir + RBV Rühm B: Viekirax ja dasabuviir
GARNET (avatud uuring)	166	GT1b	Viekirax ja dasabuviir (8 nädalat)
Varem peginterferooni ja ribaviriiniga ravitud maksatsirroosita patsiendid			
SAPPHIRE II	394	GT1	Rühm A: Viekirax ja dasabuviir + RBV Rühm B: Platseebo
PEARL II (avatud uuring)	179	GT1b	Rühm A: Viekirax ja dasabuviir + RBV Rühm B: Viekirax ja dasabuviir
Varem peginterferooni ja ribaviriiniga ravitud ja ravi mittesaanud kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid			
TURQUOISE II (avatud uuring)	380	GT1	Rühm A: Viekirax ja dasabuviir + RBV (12 nädalat) Rühm B: Viekirax ja dasabuviir + RBV (24 nädalat)
TURQUOISE III (avatud uuring)	60	GT1b	Viekirax ja dasabuviir (12 nädalat)

Kõigis kaheksas uuringus oli Viekirax'i annus 25 mg / 150 mg / 100 mg üks kord ööpäevas ja dasabuviiri annus oli 250 mg kaks korda ööpäevas. Patsientidel, kes said ribaviriini, oli ribaviriini annus 1000 mg ööpäevas patsientidel, kelle kehakaal oli alla 75 kg, ja 1200 mg ööpäevas patsientidel, kelle kehakaal oli suurem või võrdne 75 kg.

Esmaseks tulemusnäitajaks III faasi uuringutes oli püsiv viirusvastus (SVR), mis oli määratletud kui mittekvantifitseeritav või mittekindlakstehtav HCV RNA 12 nädalat pärast ravi lõpetamist (SVR12). Ravi kestus oli kõigis uuringutes ette määratud ja selles osas ei lähtunud HCV RNA sisaldusest (ravile reageerimisel mittepõhinev algoritm). Vereplasma HCV RNA väärtusi mõõdeti kliinilistes uuringutes COBAS TaqMan HCV testi (versioon 2.0) abil, mis on ette nähtud kasutamiseks koos süsteemiga *High Pure System* (välja arvatud GARNET, kus oli kasutusel COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV test v2.0). *High Pure System* analüüsi alumine määramispiir (LLOQ) oli 25 RÜ/ml ja AmpliPrep analüüsi LLOQ oli 15 RÜ/ml.

Kliinilised uuringud varem ravi mittesaanud täiskasvanutel

SAPPHIRE-I – 1. genotüüp, varem ravi mittesaanud ilma tsirroosita patsiendid

Disain: randomiseeritud, globaalne mitmekeskuseline, topeltpime, platseebokontrolliga
Ravi: Viekirax ja dasabuviir koos kehakaalule kohandatud ribaviriini annusega 12 nädala jooksul

Ravitud patsientide (N = 631) mediaanvanus oli 52 eluaastat (vahemik: 18...70 eluaastat); 54,5% olid mehed; 5,4% olid mustanahalised; 15,2%-l oli anamneesis depressioon või bipolaarne häire; 79,1%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 15,4%-l oli fibroosiaste 2 (F2) ja 8,7%-l fibroosiaste 3 (F3); 67,7%-l oli HCV 1a genotüüp ja 32,3%-l oli HCV 1b genotüüp.

Tabel 7. SVR12 1. genotüübiga ravinaiivsetel patsientidel SAPPHIRE-I uuringus

Ravitulemus	Viekirax ja dasabuviir koos RBV-ga 12 nädala jooksul		
	n/N	%	95% CI
Üldine SVR12	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV 1a genotüüp	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV 1b genotüüp	148/151	98,0	95,8; 100,0
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12			
Raviaegne viroloogiline ebaõnnestumine (VF) ^a	1/473	0,2	
Relaps	7/463	1,5	
Muu ^b	9/473	1,9	

a. Kinnitatud HCV ≥ 25 RÜ/ml pärast HCV RNA < 25 RÜ/ml ravi ajal, kinnitatud $1 \log_{10}$ RÜ/ml HCV RNA sisalduse suurenemine võrreldes nadiiriga või püsiv HCV RNA sisaldus ≥ 25 RÜ/ml vähemalt 6-nädalase ravi korral.

b. Muu hõlmab ravi varajast lõpetamist mitte viroloogilise ebaõnnestumise tõttu ja puuduvaid HCV RNA sisalduse väärtusi SVR12 aknas.

Mitte ühelgi HCV 1b genotüübiga patsiendil ei täheldatud raviaeget viroloogilist ebaõnnestumist ja ühel 1b genotüübiga patsiendil täheldati ravijärgset ägenemist.

PEARL-III – 1b genotüüp, varem ravi mittesaanud ilma tsirroosita patsiendid

Disain: randomiseeritud, globaalne mitmekeskuseline, topeltpime, ravirežiim-kontrolliga

Ravi: Viekirax ja dasabuviir ilma ribaviriini või koos kehakaalule kohandatud ribaviriini annusega 12 nädala jooksul

Ravitud patsientide (N = 419) mediaanvanus oli 50 eluaastat (vahemik 19...70 eluaastat), 45,8% olid mehed; 4,8% olid mustanahalised; 9,3%-l oli anamneesis depressioon või bipolaarne häire; 73,3%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 20,3%-l oli fibroosiaste 2 (F2) ja 10,0%-l oli fibroosiaste 3 (F3).

Tabel 8. SVR12 1b genotüübiga ravinaivsetel patsientidel PEARL III uuringus

Ravitulemus	Viekirax ja dasabuviir 12 nädala jooksul					
	Koos RBV-ga			Ilma RBV-ta		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Üldine SVR12	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12						
Raviaegne VF	1/210	0,5		0/209	0	
Relaps	0/210	0		0/209	0	
Muu	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – 1a genotüüp, varem ravi mittesaanud ilma tsirroosita patsiendid

Disain: randomiseeritud, globaalne mitmekeskuseline, topeltpime, ravirežiim-kontrolliga
Ravi: Viekirax ja dasabuviir ilma ribaviriini või koos kehakaalule kohandatud ribaviriini annusega 12 nädala jooksul

Ravitud patsientide (N = 305) mediaanvanus oli 54 eluaastat (vahemik 19...70 eluaastat); 65,2% olid mehed; 11,8% olid mustanahalised; 20,7%-l oli anamneesis depressioon või bipolaarne häire; 86,6%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 18,4%-l oli fibroosiaste 2 (F2) ja 17,7%-l fibroosiaste 3 (F3).

Tabel 9. SVR12 1a genotüübiga ravinaivsetel patsientidel PEARL IV uuringus

Ravitulemus	Viekirax ja dasabuviir 12 nädala jooksul					
	Koos RBV-ga			Ilma RBV-ta		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Üldine SVR12	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12						
Raviaegne VF	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relaps	1/98	1,0		10/194	5,2	
Muu	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – 1b genotüüpi infektsiooniga varem ravi mittesaanud ilma maksatsirroosita patsiendid

Disain: avatud, ühe uuringurühmaga ülemaailmne mitmekeskuseline uuring
Ravi: Viekirax ja dasabuviir 8 nädala jooksul

Ravi saanud uuritavate (N=166) mediaanvanus oli 53 aastat (vahemik: 22...82 aastat); 56,6% olid naised; 3,0% olid asiaadid; 0,6% mustanahalised; 7,2%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt

6 000 000 RÜ/ml; 9%-l oli kauglearenenud fibroos (F3) ja 98,2%-l oli HCV 1b genotüübi infektsioon (1a, 1d ja 6. genotüübi infektsioon tuvastati igaüks ühel uuritavaal).

Tabel 10. SVR12 1b genotüübi infektsiooniga varem ravi mittesaanud ilma maksatsirroosita patsientidel

	Viekirax ja dasabuviir 8 nädala jooksul n/N (%)
SVR ₁₂	160/163 (98,2)
95% CI ^a	96,1; 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. Arvutamisel kasutati tavalist ümardamist binoomjaotuseni

b. 1 patsient katkestas ravijärgimuse puudumise tõttu

c. Relaps 2 patsiendil 15-st (ravijärgne kinnitatud HCV RNA $\geq$ 15 RÜ/ml enne SVR12 hindamist või selle ajal uuritavatel, kellel oli viimasel hindamisel HCV RNA $<$ 15 RÜ/ml vähemalt 51 ravipäeva puhul).

Kliinilised uuringud varem peginterferooni + ribaviiniga ravitud täiskasvanutel

SAPPHIRE-II – 1. genotüüp, varem pegINF + RBV ravitud ilma tsirroosita patsiendid

Disain: randomiseeritud, globaalne mitmekeskuseline, topeltpime, platseebokontrolliga

Ravi: Viekirax ja dasabuviir koos kehakaalule kohandatud ribaviini annusega 12 nädala jooksul

Ravitud patsientide (N = 394) mediaanvanus oli 54 eluaastat (vahemik 19...71 eluaastat); 49,0% patsientidest ei olnud reageerinud varasemale ravile pegIFN/RBV-ga, 21,8% olid reageerinud varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt ja 29,2%-l oli tekkinud varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine; 57,6% olid mehed; 8,1% olid mustanahalised; 20,6%-l oli anamneesis depressioon või bipolaarne häire; 87,1%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 17,8%-l oli fibroosiaste 2 (F2) ja 14,5%-l fibroosiaste 3 (F3); 58,4%-l oli HCV 1a genotüübi infektsioon ja 41,4%-l oli HCV 1b genotüübi infektsioon.

Tabel 11. SVR12 1. genotüübiga varem peginterferoon + ribaviriiniga ravitud patsientidel SAPPHERE-II uuringus

Ravitulemus	Viekirax ja dasabuviir koos RBV-ga 12 nädala jooksul		
	n/N	%	95% CI
Üldine SVR12	286/297	96,3	94,1; 98,4
HCV 1a genotüüp	166/173	96,0	93,0; 98,9
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga mittereageerinud (<i>null responder</i>)	83/87	95,4	91,0; 99,8
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt reageerinud (<i>partial responder</i>)	36/36	100	100,0; 100,0
Varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine (<i>relapser</i>)	47/50	94,0	87,4; 100,0
HCV 1b genotüüp	119/123	96,7	93,6; 99,9
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga mittereageerinud (<i>null responder</i>)	56/59	94,9	89,3; 100,0
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt reageerinud (<i>partial responder</i>)	28/28	100	100,0; 100,0
Varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine (<i>relapser</i>)	35/36	97,2	91,9; 100,0
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12			
Raviaegne VF	0/297	0	
Relaps	7/293	2,4	
Muu	4/297	1,3	

Mitte ühelgi HCV 1b genotüübiga patsiendil ei täheldatud ravიაegset viroloogilist ebaõnnestumist ja kahel HCV 1b genotüübiga patsiendil täheldati ravijärgset ägenemist.

PEARL-II – 1b genotüüp, varem pegIFN + RBV ravitud ilma tsirroosita patsiendid

Disain: randomiseeritud, globaalne mitmekeskuseline, avatud
Ravi: Viekirax ja dasabuviir ilma ribaviriiniga või koos kehakaalule kohandatud ribaviriini annusega 12 nädala jooksul

Ravitud patsientide (N = 179) mediaanvanus oli 57 eluaastat (vahemik 26...70 eluaastat); 35,2% patsientidest ei olnud reageerinud varasemale ravile pegIFN/RBV-ga, 28,5% olid reageerinud varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt ja 36,3% oli tekkinud varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine; 54,2% olid mehed; 3,9% olid mustanahalised; 12,8%-l oli anamneesis depressioon või bipolaarne häire; 87,7% oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 17,9%-l oli fibroosiaste 2 (F2) ja 14,0%-l fibroosiaste 3 (F3).

Tabel 12. SVR12 1b genotüübiga varem ravitud patsientidel PEARL II uuringus

Ravitulemus	Viekirax ja dasabuviir 12 nädala jooksul					
	Koos RBV-ga			Ilma RBV-ta		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Üldine SVR12	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga mittereageerinud (<i>null responder</i>)	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt reageerinud (<i>partial responder</i>)	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine (<i>relapser</i>)	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12						
Raviaegne VF	0/88	0		0/91	0	
Relaps	0/88	0		0/91	0	
Muu	2/88	2,3		0/91	0	

Kliiniline uuring kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel

TURQUOISE-II varem ravi mittesaanud või pegIFN + RBV ravitud kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid

Disain: randomiseeritud, globaalne mitmekeskuseline, avatud

Ravi: Viekirax ja dasabuviir koos kehakaalule kohandatud ribaviriini annusega 12 või 24 nädala jooksul

Ravitud patsientide (N = 380) mediaanvanus oli 58 eluaastat (vahemik 21...71 eluaastat); 42,1% patsientidest ei olnud varem ravi saanud; 36,1% patsientidest ei olnud reageerinud varasemale ravile pegIFN/RBV-ga, 8,2% olid reageerinud varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt ja 13,7%-l oli tekkinud varasema pegIFN/RBV ravijärgne ägenemine; 70,3% olid mehed; 3,2% olid mustanahalised; 14,7%-l oli trombotsüütide arv alla $90 \times 10^9/l$; 49,7%-l oli albumiinisaldus alla 40 g/l; 86,1%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 24,7%-l oli anamneesis depressioon või bipolaarne häire; 68,7%-l oli HCV 1a genotüübi infektsioon ja 31,3%-l HCV 1b genotüübi infektsioon.

Tabel 13. SVR12 1. genotüübiga kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel, kes ei olnud varem ravi saanud või kes olid varem saanud ravi pegIFN/RBV-ga

Ravitulemus	Viekirax ja dasabuviiir koos RBV-ga					
	12 nädalat			24 nädalat		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Üldine SVR12	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
HCV 1a genotüüp	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Varem ravi mittesaanud	59/64	92,2		53/56	94,6	
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga mittereageerinud (<i>null responder</i>)	40/50	80,0		39/42	92,9	
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt reageerinud (<i>partial responder</i>)	11/11	100		10/10	100	
Varasema pegIFN/RBVravijärgne ägenemine (<i>relapser</i>)	14/15	93,3		13/13	100	
HCV 1b genotüüp	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Varem ravi mittesaanud	22/22	100		18/18	100	
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga mittereageerinud (<i>null responder</i>)	25/25	100		20/20	100	
Varasemale ravile pegIFN/RBV-ga osaliselt reageerinud (<i>partial responder</i>)	6/7	85,7		3/3	100	
Varasema pegIFN/RBVravijärgne ägenemine (<i>relapser</i>)	14/14	100		10/10	100	
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12						
Raviaegne VF	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relaps	12/203	5,9		1/164	0,6	
Muu	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. Esmaste efektiivsuse tulemusnäitajate (SVR12) puhul kasutati 97,5% usaldusvahemikku; täiendavate efektiivsuse tulemusnäitajate (SVR12 genotüüp 1a ja 1b patsientidel) puhul kasutati 95% usaldusvahemikku.

Ägenemiste määrad GT1a tsirroosilistel uuritavatel vastavalt ravieelsetele laboratoorsetele näitudele on esitatud tabelis 14.

Tabel 14. TURQUOISE-II: ägenemiste määrad pärast 12- või 24-nädalast ravi 1a genotüübiga infektsiooniga ning kompenseeritud maksatsirroosiga patsientidel vastavalt ravieelsetele laboratoorsetele näitudele

	Viekirax ja dasabuvir + RBV 12-nädalane raviharu	Viekirax ja dasabuvir + RBV 24-nädalane raviharu
Ravile allunute arv ravi lõppemisel	135	113
Enne ravi: AFP* < 20 ng/ml, trombotsüüdid $\geq 90 \times 10^9/l$ JA albumiin ≥ 35 g/l		
Jah (kõik kolm ülalmainitud parameetrit)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Ei (mitte ükski ülalmainitud parameetritest)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= alfafetoproteiin seerumis		

Isikutel, kellel kõik kolm ravieelset laboratoorset väärtust vastasid tingimustele (AFP < 20 ng/ml, trombotsüüdid $\geq 90 \times 10^9/l$ ja albumiin ≥ 35 g/l), oli ägenemiste määr sarnane nii 12- kui ka 24-nädalase kestusega ravi korral.

TURQUOISE-III: varem ravi mittesaanud või peg-IFN + RBV ravitud kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid

Disain: globaalne mitmekeskuseline, avatud
Ravi: Viekirax ja dasabuvir ilma ribaviiriiniga 12 nädala jooksul

Randomiseeriti ja raviti 60 patsienti ning 60/60 (100%) saavutas SVR12. Põhilised tunnused on toodud allpool.

Tabel 15. Põhilised demograafilised tunnused uuringus TURQUOISE-III

Tunnused	N = 60
Vanus, mediaan (vahemik), aastad	60,5 (26...78)
Meessugu, n (%)	37 (61)
Eelnev HCV ravi:	
varem ravi mittesaanud, n (%)	27 (45)
peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Ravieelne albumiinisaldus, mediaan, g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Ravieelne trombotsüütide arv, mediaan ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Kliiniliste uuringute summaarsed analüüsid

Ravivastuse kestus

Kokku 660 patsiendi kohta oli II ja III faasi uuringutes olemas HCV RNA määramise tulemused nii SVR12 kui ka SVR24 ajapunktide kohta. Nendel patsientidel oli SVR12 positiivne ennustav väärtus SVR24 suhtes 99,8%.

Summaarne efektiivsuse analüüs

III faasi kliinilistes uuringutes said 1075 HCV 1. genotüübi infektsiooniga patsienti (sealhulgas 181 kompenseeritud maksatsirroosiga patsienti) soovitatavat ravi (vt lõik 4.2). Tabelis 16 on toodud SVR antud patsientidel.

Kõigist patsientidest, kes said soovitatavat raviskeemi, saavutas SVR-i kokku 97% (sealhulgas 181-st kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendist saavutas SVR-i 97%), samas kui 0,5%-l esines viroloogilist läbimurret ehk raviaeget viroloogilist ebaõnnestumist) ja 1,2%-l tekkis ravijärgne ägenemine.

Tabel 16. SVR12 soovitatavate raviskeemide korral erinevate patsientide populatsioonides

Ravi kestus	HCV 1b genotüüp Viekirax ja dasabuvüür		HCV 1a genotüüp Viekirax ja dasabuvüür koos RBV-ga	
	Maksa- tsirroosita	Kompenseeritud maksatsirroosiga	Maksa- tsirroosita	Kompenseeritud maksatsirroosiga
	12 nädalat	12 nädalat	12 nädalat	24 nädalat*
Varem ravi mittesaanud	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
pegIFN + RBV ravi saanud	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Varasem ravijärgne ägenemine (relaps)	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Varasem osaline reageerimine ravile (<i>partial response</i>)	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Varasem mittereageerimine ravile (<i>null response</i>)	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Muu pegIFN/RBV- ravi ebaõnnestumine	0	100% (18/18) ⁺	0	0
KOKKU	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+Muud pegIFN/RBV-ravi ebaõnnestumise tüübid on vähem dokumenteeritud ravivastuse puudumine, relaps/läbimurre või muu pegIFN ebaõnnestumine.

Viekirax'i ilma ribaviriiniga ja ilma dasabuvüüri hinnati ka 1b genotüübi infektsiooniga isikutel II faasi uuringutes M13-393 (PEARL-I) ja M12-536. PEARL-I viidi läbi USA-s ja Euroopas, M12-536 Jaapanis. Uuringus osalenud varem ravi saanud patsientidel puudus algselt ravivastus pegIFN/RBV ravile. PEARL-I uuringus olid ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri annused 25 mg, 150 mg ja 100 mg üks kord

ööpäevas, ning uuringus M12-536 oli paritapreviiri annus kas 100 mg või 150 mg. Varem ravi mittesaanud isikute puhul oli ravi kestus 12 nädalat, varem ravi saanud isikutel 12...24 nädalat ja maksatsirroosiga isikutel 24 nädalat. 12...24-nädalase ravi järel saavutas ravivastuse SVR12 kokkuvõttes 107 ilma maksatsirroosita isikut 113-st ja 147 maksatsirroosiga isikut 155-st.

Viekirax'i koos ribaviriiniga ja ilma dasabuviirita hinnati 1. genotüübi infektsiooniga ravi varem saanud ja mittesaanud ilma maksatsirroosita isikutel 12 nädalat II faasi uuringus M11-952 (AVIATOR). Paritapreviiri annus oli kas 100 mg või 200 mg, ombitasviiri annus oli 25 mg. Ribaviriini annus sõltus kehakaalust ning oli vahemikus 1000...1200 mg ööpäevas. 12-nädalase ravi järel saavutas ravivastuse SVR12 kokkuvõttes 72 ravi varem mittesaanud isikut 79-st (45 isikut 52-st GT1a ja 27 isikut 27-st GT1b) ja 40 ravi varem saanud isikut 45-st (21 isikut 26-st GT1a ja 19 isikut 19-st GT1b).

Ribaviriini annuse kohandamise mõju SVR-i saavutamise tõenäosusele

III faasi uuringutes ei olnud 91,5%-l patsientidest vaja ravi ajal ribaviriini annust kohandada. Ülejäänud 8,5% patsientidest, kellel oli vaja ribaviriini annust ravi ajal kohandada, oli SVR (98,5%) võrreldav nende patsientide omaga, kellel oli ribaviriini annus kogu ravi ajal muutmata.

TURQUOISE-I: varem ravi mittesaanud või pegINF + RBV ravitud kaasuva HCV GT1 või GT4/HIV-1 infektsiooniga, ilma tsirroosita või kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid

Disain: randomiseeritud, globaalne mitmekeskuseline, avatud
Ravi: Viekirax koos dasabuviiriga või ilma, manustatud koos kehakaalule kohandatud ribaviriini annusega või ilma 12 või 24 nädala jooksul

Annustamissoovitused HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsientidele: vt lõik 4.2. HCV GT1- või GT4-infitseeritud HIV-1 koinfektsiooniga uuritavad olid stabiilsel HIV-1 antiretroviirusraviskeemil (ART), mis hõlmas ritonaviiriga võimendatud atasanaviiri, raltegraviiri, dolutegraviiri (ainult 2. osa) või darunaviiri (ainult GT4, 1b ja 2. osa), mida manustati tenofoviir pluss emtritsitabiin või lamivudiini foonil.

Uuringu 1. osa oli II faasi pilootkohortuuring, mis koosnes 2 osast – 1a osa (63 isikut) ja 1b osa (22 isikut). 2. osa oli III faasi kohortuuring, mis hõlmas 233 isikut.

1a osas said kõik isikud Viekirax'i ja dasabuviiri koos ribaviriiniga 12 või 24 nädalat. Ravitud patsientide (N=63) mediaanvanus oli 51 eluaastat (vahemik: 31...69); 24% olid mustanahalised, 19%-l oli kompenseeritud tsirroos; 67% ei olnud varem ravi saanud; 33%-l oli varasem ravi pegIFN/RBV-ga ebaõnnestunud; 89%-l oli HCV 1a genotüüp.

1b osas said kõik isikud Viekirax'i ja dasabuviiri koos ribaviriiniga 12 nädalat. Ravitud isikute (N = 22) mediaanne vanus oli 54 aastat (vahemik: 34 kuni 68); 41% olid mustanahalised; 14%-l oli kompenseeritud maksatsirroos; 86% ei olnud varem HCV ravi saanud; 14%-l oli ebaõnnestunud eelnev pegIFN/RBV ravi; 68%-l oli HCV 1a genotüübi infektsioon.

2. osas said HCV GT1-ga isikud Viekirax'i ja dasabuviiri koos ribaviriiniga või ilma 12 või 24 nädalat. HCV GT4-ga isikud said Viekirax'i koos ribaviriiniga 12 või 24 nädalat. Ravitud isikute (N = 233) mediaanne vanus oli 49 aastat (vahemik: 26 kuni 69); 10% olid mustanahalised; 12%-l oli kompenseeritud maksatsirroos; 66% olid varem ravi mittesaanud; 32%-l oli ebaõnnestunud eelnev pegIFN/RBV ravi; 2%-l oli ebaõnnestunud eelnev ravi sofosbuviriiriga.

Tabelis 17 on näidatud SVR12 esmane efektiivsuse analüüs, mis viidi läbi HCV GT1/HIV-1 koinfektsiooniga isikutel, kes said ravi uuringu TURQUOISE-I 2. osas soovitatava raviskeemi alusel.

Tabel 17. SVR12 esmane hindamine uuringu TURQUOISE-I 2. osas HCV GT1/HIV-1 koinfektsiooniga isikutel

Tulemusnäitaja	Viekirax ja dasabuviir koos ribaviriiniga või ilma 12 või 24 nädalat N = 200 ^a
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Tulemus isikutel, kes ei saavutanud SVR12	
Raviaegne viroloogiline ebaõnnestumine	1
Ravijärgne ägenemine	1
Muu ^b	4

- a. Hõlmab kõiki HCV GT1-ga isikuid uuringu 2. osast, välja arvatud G-harusse kuuluvad isikud, kes ei saanud soovitatud raviskeemi.
- b. Hõlmab isikuid, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu, lahkusid jälgimise alt või kellel katkestati ravi, ning korduvinfektsiooniga isikuid

Selle uuringu teistes osades läbiviidud efektiivsusuuringutes tõestati sarnased kõrged SVR12 määrad. 1a osas saavutas SVR12 12-nädalase ravi harus 29/31 (93,5%) isikut (95% CI: 79,3%; 98,2%) ning 24-nädalase ravi harus 29/32 (90,6%) isikut (95% CI: 75,8%...96,8%). 12-nädalase ravi harus esines 1 haiguse ägenemise juht ja 24-nädalase ravi harus 1 ravიაegse viroloogilise ebaõnnestumise juht. 1b osas saavutas SVR12 22/22 (100%) isikut (95% CI: 85,1%; 100%). 2. osas saavutas SVR12 27/28 (96,4%) HCV GT4/HIV-1 koinfektsiooniga isikut (95% CI: 82,3%; 99,4%) ja viroloogilise ebaõnnestumise juhtusid ei esinenud.

SVR12 HCV/HIV-1 koinfektsiooniga patsientidel oli seega kooskõlas SVR12-ga III faasi uuringutes HCV monoinfektsiooniga patsientidel

CORAL-I: varem ravi mittesaanud või pegINF + RBV ravitud patsiendid, kellel maksasiirdamisest oli möödunud vähemalt 3 kuud või neerusiirdamisest 12 kuud

Disain: randomiseeritud, globaalne mitmekeskuseline, avatud

Ravi: Viekirax ja dasabuviir 12 või 24 nädalat koos ribaviriiniga või ilma (uurija valitud annuses) GT1 ja GT4 infektsiooni raviks

Maksa transplantaadiga, ilma maksatsirroosita ja GT1 infektsiooniga patsientidele annustati Viekirax'i ja dasabuviiri 12 kuni 24 nädalat, koos RBV-ga või ilma. Maksa transplantaadiga ja maksatsirroosiga isikutele annustati Viekirax'i ja dasabuviiri koos RBV-ga (GT1a puhul 24 nädalat [n=4], GT1b puhul 12 nädalat [n=2]). Neeru transplantaadiga, ilma maksatsirroosita isikutele annustati ravi 12 nädalat (koos RBV-ga GT1a raviks [n=9], ilma RBV-ta GT1b raviks [n=3]). Maksa transplantaadiga ja GT4 infektsiooniga isikutele annustati Viekirax'i koos RBV-ga (ilma maksatsirroosita patsientidele 12 nädalat [n=2] ja maksatsirroosiga patsientidele 24 nädalat [n=1]). Ribaviriini annus määrati individuaalselt uuriva arsti äranägemisel; enamik isikuid said algannusena 600 kuni 800 mg ööpäevas ja enamik isikuid said ka ravi lõppemisel 600 kuni 800 mg ööpäevas.

Kokku sai ravi 129 isikut, neist 84 GT1a, 41 GT1b, 1 GT1 muu, 3 GT4 infektsiooniga. Üldkokkuvõttes oli 61%-l fibroosi staadium F0...F1, 26%-l F2, 9%-l F3 ja 4%-l F4. 61% oli saanud eelnevalt HCV ravi enne siirdamist. Immuunsupressiivsetest ravimitest võttis enamus isikuid takroliimust (81%) ja ülejäänud võtsid tsüklosporiini.

Kõigist maksasiirdamise läbinud GT1 isikutest saavutas SVR12 111/114 (97,4%); 2 isikul tekkis haiguse ägenemine pärast ravi ja ühel läbimurre ravi ajal. Kõigist neerusiirdamise läbinud GT1 isikutest saavutas SVR12 9/12 (75%); viroloogilise ebaõnnestumise juhtusid aga ei esinenud. SVR12 saavutasid kõik 3 (100%) maksasiirdamise läbinud GT4 infektsiooniga isikut.

Kliiniline uuring opioidasendusravi saavatel patsientidel

II faasi mitmekeskuseline avatud ühe raviharuga uuring viidi läbi 38-l eelnevalt ravi mitte saanud (ravinaivsed) või pegIFN/RBV ravi saanud tsirroosita 1. genotüübiga isikul, kes said stabiilsetes annustes ravi metadooniga (N=19) või buprenorfiiniga +/- naloksooniga (N=19). Uuritavad said 12 nädala jooksul ravi Viekirax'i ja dasabuviiriga ning ribaviriiniga. Ravitud patsientide mediaanvanus oli 51 eluaastat (vahemik: 26...64); 65,8% olid meessoost ja 5,3% mustanahalised. Enamikul (86,8%) olid ravieelsed HCV RNA tasemed vähemalt 800 000 RÜ/ml ja enamikul (84,2%) oli 1a genotüüp; 15,8% oli fibroosiaste 2 (F2) ja 5,3% oli fibroosiaste 3s (F3); 94,7% olid ravinaivsed.

Kokkuvõttes saavutas SVR12 37 (97,4%) uuritavat 38-st. Ühelgi patsiendil ei esinenud ravieegset viroloogilist ebaõnnestumist ega ravijärgset ägenemist.

RUBY-I: varem ravi mittesaanud (ravinaivsed) või peginterferoon + ribaviriiniga ravitud (ravikogenud), maksatsirroosiga või ilma, kellel on raske neerukahjustus või lõppstaadiumis neeruhaigus (ESRD)

Uuringu ülesehitus: mitmekeskuseline avatud uuring
Ravi: Viekirax ja dasabuviir koos ribaviriiniga või ilma 12 või 24 nädalat

Raske neerukahjustus või ESRD hõlmab 4. staadiumi kroonilist neeruhaigust (defineeritud kui $eGFR < 30 \dots 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja 5. staadiumi kroonilist neeruhaigust (defineeritud kui $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ või hemodialüüsi vajadus). Ravitud isikute (N=68) mediaanvanus oli 58 aastat (vahemikus 32 kuni 77 aastat); 83,8% olid meessoost; 58,8% olid mustanahalised; 73,5%-l isikutest oli HCV GT1a infektsioon; 75,0%-l oli 5. staadiumi krooniline neeruhaigus ja 69,1% said hemodialüüsi.

Kuuskümmend neli isikut 68-st (94,1%) saavutasid SVR12. Ühel isikul esines retsidiiv 4. ravijärgsel nädalal, 2 isikut katkestasid ennetähtaegselt uuringuravimi kasutamise ja ühe isiku kohta puudusid SVR12 andmed.

Vt ka lõigust 4.8 ohutusosalast teavet RUBY-I kohta.

Ühes teises avatud IIb faasi uuringus hinnati 12-nädalast ravi Viekirax'iga, koos dasabuviiriga või ilma ning ilma ribaviriiniga, ravinaivsetel ilma maksatsirroosita GT1a ja GT4 patsientidel, kellel oli 4. või 5. staadiumi krooniline neeruhaigus (Ruby II). SVR12 määr oli 94,4% (17/18), kusjuures ühelgi isikul ei esinenud ravieegset viroloogilist ebaõnnestumist või retsidiivi.

Kliinilised uuringud 4. genotüübiga kroonilise C-hepatiidiga patsientidel

PEARL-I – 4. genotüüp, varem ravi mittesaanud patsiendid või pegINF + RBV ravi saanud ilma maksatsirroosita patsiendid

Disain: randomiseeritud, globaalne mitmekeskuseline, avatud
Ravi: varem ravi mittesaanud: Viekirax ilma ribaviriiniga või kehakaalule kohandatud ribaviriini annusega 12 nädala jooksul pegINF + RBV ravi saanud: Viekirax koos kehakaalule kohandatud ribaviriini annusega 12 nädala jooksul

Patsientide (N=135) mediaanvanus oli 51 eluaastat (vahemik: 19...70); 63,7% olid ravinaiivsed, 17,0% olid eelnevalt pegIFN/RBV ravile mitteallunud, 6,7% olid eelnevalt pegIFN/RBV osalise ravivastusega, 12,6% olid eelnevalt pegIFN/RBV ravijärgse ägenemisega; 65,2% olid mehed; 8,9% olid mustanahalised, 69,6%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 6,7%-l oli fibroosiaste 3 (F3).

Tabel 18. SVR12 4. genotüübiga isikutel, kes ei ole varem ravi saanud või kes on saanud varem pegIFN/RBV ravi PEARL I uuringus

Ravitulemus	Ombitasviir + paritapreviir + ritonaviir* 12 nädala jooksul					
	Eelneva ravita		Eelneva ravita		Eelnev ravi pegIFN + RBV	
	Koos RBV-ga		Ilma RBV-ta		Ilma RBV-ta	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Üldine SVR12	42/42	100%	40/44	90,9%	49/49	100%
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12						
Raviaegne VF	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0
Relaps	0/42	0	2/44	4,5%	0/49	0
Muu	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0

* Ombitasviiri tablette, paritapreviiri tablette ja ritonaviiri kapsleid manustati uuringus eraldi.

AGATE-I –varem ravi mittesaanud patsiendid või pegIFN + RBV ravi saanud kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid

Disain: randomiseeritud, globaalne mitmekeskuseline, avatud

Ravi: Viekirax koos kehakaalule kohandatud ribaviriini annusega 12 või 16 nädala jooksul

Patsientide mediaanvanus oli 56 eluaastat (vahemik: 32...81); 50% ei olnud varem ravi saanud, 28% olid eelnevalt pegIFN/RBV ravile mitteallunud, 10% olid eelnevalt pegIFN/RBV osalise ravivastusega, 13% olid eelnevalt pegIFN/RBV ravijärgse ägenemisega; 70% olid mehed; 17% olid mustanahalised, 73%-l oli algtaseme HCV RNA sisaldus vähemalt 800 000 RÜ/ml; 17%-l oli trombotsüütide arv alla $90 \times 10^9/l$; 4%-l oli albumiinisaldus alla 3,5 mg/dl;

Tabel 19. SVR12 HCV 4. genotüübiga kompenseeritud maksatsirroosiga isikutel

	Ombitasviir + paritapreviir + ritonavir koos RBV-ga	
	12 nädalat	16 nädalat
SVR12 % (n/N)	97% (57/59)	98% (60/61)
Ravitulemus patsientidel, kellel ei saavutatud SVR12		
Raviaegne VF	2 (1/59)	0 (0/61)
Retsidiiv	0 (0/57)	0 (0/59)
Muu	2 (1/59)	2 (1/61)

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Viekirax'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta kroonilise C-hepatiidi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Viekirax'i farmakokineetilisi omadusi manustamisel kombinatsioonis dasabuviiriga on hinnatud tervetel vabatahtlikel ja kroonilise C-hepatiidiga patsientidel. Tabelis 20 on ära toodud tervetele vabatahtlikele korduvalt koos toiduga manustatud Viekirax'i (25 mg/150 mg/100 mg üks kord ööpäevas) keskmine $C_{\max}$ ja AUC, mida manustati koos dasabuviiri annusega 250 mg kaks korda ööpäevas.

Tabel 20. Viekirax'i (150 mg/100 mg/25 mg üks kord ööpäevas) $C_{\max}$ -i ja AUC geomeetriline keskmine tervetel vabatahtlikel koos dasabuviiriga 250 mg kaks korda ööpäevas ja koos toiduga

	$C_{\max}$ (ng/ml) (%CV)	AUC (ng*h/ml) (%CV)
Ombitasviir	127 (31)	1420 (36)
Paritapreviir	1470 (87)	6990 (96)
Ritonaviir	1600 (40)	9470 (41)

Imendumine

Ombitasviir, paritapreviir ja ritonaviir imendusid pärast suukaudset manustamist keskmise $T_{\max}$ -i väärtusega ligikaudu 4...5 tundi. Kui ombitasviiri ekspositsioonid suurenesid proportsionaalselt annusega, siis paritapreviiri ja ritonaviiri ekspositsioonid suurenesid enam kui annusega proportsionaalselt. Ombitasviiri akumuleerumine on minimaalne, ritonaviiril ja paritapreviiril on see ligikaudu 1,5...2 korda suurem. Farmakokineetiline püsikontsentratsioon saavutatakse kombinatsioonravimi manustamisel ligikaudu pärast 12-päevast manustamist.

Viekirax'ina koos toiduga manustades oli ombitasviiri ja paritapreviiri absoluutne biosaadavus ligikaudu 50%.

Paritapreviiri/ritonaviiri mõju ombitasviirile ja dasabuviirile

Paritapreviiri/ritonaviiri juuresolekul vähenes dasabuviiri plasmakontsentratsioon ligikaudu 50% kuni 60%, samas kui ombitasviiri plasmakontsentratsioon suurenes 31...47% võrra.

Ombitasviiri mõju paritapreviirile/ritonaviirile ja dasabuviirile

Ombitasviiri juuresolek mõjutas paritapreviiri plasmakontsentratsiooni minimaalselt (muutus 5% kuni 27%), samas kui dasabuviiri plasmakontsentratsioon suurenes ligikaudu 30%.

Dasabuviiri mõju paritapreviirile/ritonaviirile ja ombitasviirile

Dasabuviiri juuresolekul suurenes paritapreviiri plasmakontsentratsioon 50% kuni 65% võrra, samas kui ombitasviiri plasmakontsentratsioon jäi muutumatuks.

Toidu mõju imendumisele

Ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri tuleb manustada koos toiduga. Kõik ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri kliinilised uuringud on läbi viidud manustamisel koos toiduga.

Manustamine koos toiduga suurendas ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri ekspositsiooni (AUC) vastavalt kuni 82%, 211% ja 49% võrreldes manustamisega tühja kõhuga. Ekspositsiooni suurenemine ei sõltunud toidu tüübist (näiteks suure rasvasisaldusega toit vs. mõõduka rasvasisaldusega toit) ega

kalorisisaldusest (ligikaudu 600 kcal vs. ligikaudu 1000 kcal). Imendumise suurendamiseks tuleb Viekirax'i võtta koos toiduga (sõltumata toidu rasvasisaldusest või kalorisisaldusest).

Jaotumine

Ombitasviir, paritapreviir ja ritonaviir seonduvad ulatuslikult vereplasma valkudega. Seondumine verevalkudega ei erine neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel nimetamisväärselt. Vere/plasma kontsentratsiooni suhted inimestel olid vahemikus 0,6...0,8, mis näitab, et ombitasviir ja paritapreviir jaotusid enam vereplasmasse kui kogu verre. Ligikaudu 99,9% ombitasviirist oli seotud inimese vereplasma valkudega. Ligikaudu 97...98,6% paritapreviirist oli seotud inimese vereplasma valkudega. Üle 99% ritonaviirist oli seotud inimese vereplasma valkudega.

In vitro andmed näitavad, et paritapreviir on inimese maksa tagasihaarde transporterite OATP1B1 ja OATP1B3 substraadiks.

Biotransformatsioon

Ombitasviir

Ombitasviir metaboliseerub amiidide hüdrolyüsi teel, millele järgneb oksüdatiivne metabolism. Pärast ¹⁴C-ombitasviiri 25 mg ühekordse annuse manustamist ainsa ravimina moodustas muutumata kujul ombitasviir inimese vereplasmas koguradioaktiivsusest 8,9% ning inimese vereplasmas tehti kindlaks kokku 13 metaboliiti. Nendel metaboliitidel ei ole tõenäoliselt viirusvastast aktiivsust ega muud sihtmärgivälist farmakoloogilist toimet.

Paritapreviir

Paritapreviir metaboliseerub peamiselt CYP3A4 vahendusel ja vähemal määral CYP3A5 vahendusel. Pärast ¹⁴C-paritapreviiri/ritonaviiri ühekordse 200 mg/100 mg suukaudse annuse manustamist inimestele oli peamiseks tsirkuleerivaks komponendiks muutumata kujul paritapreviir, mis moodustas vereplasma radioaktiivsusest ligikaudu 90%. Kindlaks on tehtud vähemalt viis paritapreviiri metaboliiti, mis moodustasid vereplasma radioaktiivsusest ligikaudu 10%. Nendel metaboliitidel ei ole tõenäoliselt viirusvastast aktiivsust.

Ritonaviir

Ritonaviir metaboliseerub peamiselt CYP3A vahendusel ja vähemal määral CYP2D6 vahendusel. Pärast ¹⁴C-ritonaviiri ühekordse 600 mg annuse manustamist suukaudse lahusena oli praktiliselt kogu vereplasma radioaktiivsus seostatav muutumata kujul ritonaviiriga.

Eritumine

Ombitasviir

Pärast ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri manustamist koos dasabuviiriga või ilma oli ombitasviiri keskmine poolväärtusaeg plasmas ligikaudu 21...25 tundi. Pärast ¹⁴C-ombitasviiri ühekordse 25 mg annuse manustamist leiti ligikaudu 90% radioaktiivsusest väljaheites ja 2% uriinis. Muutumatult eelravimina esines 88% kogu radioaktiivsusest, mis eritus väljaheitega. See tähendab, et ombitasviiri peamine eliminatsioonitee on eritumine sapiga.

Paritapreviir

Pärast ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri manustamist koos dasabuviiriga või ilma oli paritapreviiri keskmine poolväärtusaeg vereplasmas ligikaudu 5,5 tundi. Pärast ¹⁴C-paritapreviiri 200 mg annuse manustamist koos 100 mg ritonaviiriga oli ligikaudu 88% radioaktiivsusest kindlakstehtav väljaheites ja ainult väike osa radioaktiivsusest (8,8%) uriinis. Eelravimi metabolism ja sapiga eritumine soodustavad paritapreviiri eliminatsiooni.

Ritonaviir

Pärast ombitasviir/paritapreviir/ritonaviiri manustamist oli ritonaviiri keskmine poolväärtusaeg vereplasmas ligikaudu 4 tundi. Pärast ¹⁴C -ritonaviiri 600 mg annuse manustamist suukaudse lahusega oli 86,4% radioaktiivsusest kindlakstehtav väljaheites ja 11,3% manustatud annusest eritunud uriiniga.

In vitro koostoimete andmed

Ombitasviir ja paritapreviir ei inhibeeri orgaanilisi aniooni transportereid (OAT1) *in vivo* ja eeldatavasti ei inhibeeri orgaanilisi katiooni transportereid (OCT1 ja OCT2), orgaanilisi aniooni transportereid (OAT3) ega hulgiravimi- ja toksiinide väljavoolu valkused (MATE1 ja MATE2K) kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides. Ritonaviir ei inhibeeri OAT1 ja eeldatavasti ei inhibeeri OCT2, OAT3, MATE1 ja MATE2K kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides.

Patsientide erigrupid

Eakad

III faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsil olid 54 eluaastale (mediaanvanus III faasi uuringutes) 10 aasta lisamisel või lahutamisel esinenud ombitasviiri ekspositsioonide muutus ligikaudu 10% ja paritapreviiri ekspositsioonide muutus ≤ 20%. Üle 75-aastaste patsientide kohta puuduvad farmakokineetilised andmed.

Sugu või kehakaal

III faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsil olid naissoost patsientidel ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri ekspositsioonid vastavalt ligikaudu 55%, 100% ja 15% suuremad võrreldes meestega. Samas ei saa soovitada soost sõltuvat annuse kohandamist. 10 kg muutus kehakaalus algväärtusest 76 kg (mediaankehakaal III faasi uuringutes) põhjustas ombitasviiri ekspositsioonides < 10% muutuse ent ei põhjustanud muutuseid paritapreviiri ekspositsioonides. Ritonaviiri ekspositsioonide korral ei ole kehakaal oluline tegur.

Rassiline või etniline kuuluvus

III faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsil olid Aasia päritolu uuritavatel ombitasviiri ekspositsioonid 29% kuni 39% suuremad ja paritapreviiri ekspositsioonid 37% kuni 39% suuremad võrreldes mitteaasia päritolu uuritavatega. Ritonaviiri ekspositsioonid olid Aasia ja mitteaasia päritolu uuritavatel võrreldava väärtusega.

Neerufunktsiooni kahjustus

Muutusi ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri ekspositsioonis kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei peeta kliiniliselt oluliseks. Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta saadud piiratud andmed ei näita kliiniliselt olulisi ekspositsiooni muutusi ka selles

patsientide rühmas. Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega või dialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole vaja Viekirax'i (koos dasabuviiriga või ilma) annust kohandada (vt lõik 4.2).

Ombitasviiri 25 mg, paritapreviiri 150 mg ja ritonaviiri 100 mg annuste kombinatsiooni farmakokineetikat koos dasabuviiri 400 mg annusega või ilma uuriti kerge (kreatiniini kliirens: 60...89 ml/min), mõõduka (kreatiniini kliirens: 30...59 ml/min) ja raske (kreatiniini kliirens: 15...29 ml/min) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Pärast Viekirax'i ja dasabuviiri manustamist

Ombitasviiri ekspositsioonid kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel olid samaväärsed normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega, olid paritapreviiri C_{max} -i väärtused sarnased, kuid AUC väärtused olid vastavalt 19%, 33% ja 45% suuremad kui kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega isikutel. Ritonaviiri plasmakontsentratsioonid suurenesid neerufunktsiooni langedes: C_{max} -i ja AUC väärtused olid vastavalt 26%...42% suuremad, 48% kuni 80% suuremad ja 66% kuni 114% suuremad kui kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega isikutel.

Pärast Viekirax'i manustamist

Pärast Viekirax'i manustamist kerge, mõõduka ja raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele olid ombitasviiri, paritapreviiri ning ritonaviiri ekspositsioonid sarnased nendega, mida täheldati Viekirax'i manustamisel koos dasabuviiriga, ning need ei ole kliiniliselt olulised.

Maksafunktsiooni kahjustus

Pärast Viekirax'i ja dasabuviiri manustamist

Ombitasviiri 25 mg, paritapreviiri 200 mg ja ritonaviiri 100 mg annuste kombinatsiooni farmakokineetikat koos dasabuviiri 400 mg annusega uuriti ilma HCV-infektsioonita kerge (Child-Pugh A), mõõduka (Child-Pugh B) ja raske (Child-Pugh C) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vähenesid paritapreviiri, ritonaviiri ja ombitasviiri keskmised C_{max} -i ja AUC väärtused normaalse maksafunktsiooniga patsientidega võrreldes vastavalt 29...48%, 34...38% ja kuni 8%.

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel vähenesid ombitasviiri ja ritonaviiri keskmised C_{max} -i ja AUC väärtused normaalse maksafunktsiooniga patsientidega võrreldes vastavalt 29...30% ja 30...33%, samas kui paritapreviiri keskmised C_{max} -i ja AUC väärtused suurenesid 26...62% (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel suurenesid paritapreviiri keskmised C_{max} -i ning AUC väärtused normaalse maksafunktsiooniga patsientidega võrreldes 3,2...9,5 korda, samas kui ritonaviiri keskmised C_{max} -i väärtused olid 35% madalamad ja AUC väärtused olid 13% suuremad ning ombitasviiri keskmised C_{max} -i ja AUC väärtused vähenesid vastavalt 68% ja 54%. Seetõttu ei tohi Viekirax'i raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel kasutada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

HCV-nakkusega patsientidel suurenesid paritapreviiri AUC väärtused kompenseeritud maksatsirroosiga (Child-Pugh A) patsientidel 2,2 ... 2,4-kordselt ja Child-Pugh B klassi maksatsirroosiga patsientidel 3... 4-kordselt võrreldes ilma maksatsirroosita patsientidega.

Pärast Viekirax'i manustamist

Ombitasviiri 25 mg, paritapreviiri 200 mg ja ritonaviiri 100 mg annuste kombinatsiooni farmakokineetikat ei ole kerge (Child-Pugh A), mõõduka (Child-Pugh B) ja raske (Child-Pugh C) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel uuritud. Ombitasviiri 25 mg, paritapreviiri 200 mg ja ritonaviiri 100 mg annuste kombinatsiooni koos dasabuviiri 400 mg annusega läbi viidud farmakokineetilise uuringu tulemused võib üle kanda ombitasviiri 25 mg, paritapreviiri 200 mg ja ritonaviiri 100 mg kombinatsioonile.

Lapsed

Viekirax'i farmakokineetikat lastel ei ole uuritud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ombitasviir

Ombitasviir ja selle peamised inaktiivsed metaboliidid inimesel (M29, M36) ei olnud terves reas läbi viidud *in vitro* või *in vivo* uuringutes (sealhulgas mutageensuse proov bakteritel, kromosoomide aberratsiooni test inimese perifeerse vere lümfotsüütides ja *in vivo* hiire mikronukleuse analüüs) genotoksilised.

Ombitasviir ei olnud kartsinogeenne 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel ka kõige suuremate uuritud annuste juures (150 mg/kg ööpäevas), mis vastab ombitasviiri AUC ekspositsioonile, mis on ligikaudu 26 korda suurem kui ekspositsioon soovitatava kliinilise annuse 25 mg korral.

Samuti ei olnud ombitasviir kartsinogeenne 2-aastases uuringus rottidel ka kõige suuremate uuritud annuste juures (30 mg/kg ööpäevas), mis vastab ombitasviiri ekspositsioonile, mis on ligikaudu 16 korda suurem kui ekspositsioon inimestel annuse 25 mg korral.

Ombitasviiri puhul on esinenud väärenguid küülikutel maksimaalsete saavutatavate ekspositsiooni juures, mille korral AUC ekspositsioon on 4 korda suurem kui soovitatava kliinilise annuse kasutamisel. Väikese esinemusega väärenguid täheldati peamiselt silmades (mikroftalmia) ja hammastes (puuduvad lõikehambad). Hiirtel esines suurema esinemissagedusega avatud silmalaugusid loodetel, kelle emadele manustati ombitasviiri ent samas seos ombitasviiri ekspositsiooniga ei ole siiski kindel. Ombitasviiri peamised inaktiivsed metaboliidid inimesel ei olnud hiirtel teratogeensed ekspositsiooni korral, mis oli ligikaudu 26 korda suurem kui ekspositsioon inimestel soovitatava kliinilise annuse korral. Ombitasviiril puudus mõju hiirte fertiilsusele.

Muutumatul kujul ombitasviir oli peamine ravimist pärinev komponent lakteerivate rottide piimas, ilma et sellel oleks olnud mingit mõju imetatavatele järglastele. Ombitasviirist pärinevad materjalid läbisid tiinetel rottidel platsentat väga vähesel määral.

Paritapreviir/ritonaviir

Paritapreviir oli *in vitro* inimese kromosoomi aberratsiooni testis positiivne. Paritapreviir oli negatiivne mutageensuse proovis bakteritel ja kahes *in vivo* geneetilise toksilisuse analüüsis (roti luuüdi mikronukleuse analüüs ja roti maksa Comet' analüüs).

Paritapreviir/ritonaviir ei olnud kartsinogeenne 6-kuulises uuringus transgeensetel hiirtel ka kõige suuremate uuritud annuste juures (300 mg/30 mg/kg ööpäevas), mis vastab paritapreviiri AUC ekspositsioonile, mis on ligikaudu 38 korda suurem kui ekspositsioon inimestel soovitatava kliinilise annuse 150 mg korral. Samuti ei olnud paritapreviir/ritonaviir kartsinogeenne 2-aastases uuringus rottidel ka kõige suurema uuritud annuse juures (300 mg/30 mg/kg ööpäevas), mis vastab paritapreviiri AUC

ekspositsioonile, mis on ligikaudu 8 korda suurem kui ekspositsioon inimestel soovitatava annuse 150 mg korral.

Paritapreviir/ritonaviiri kasutamisel esines hiirtel väikese esinemissagedusega väärenguid (avatud silmalaud) ekspositsioonidel, mis olid 32/8-kordselt suuremad võrreldes ekspositsiooniga inimesel kliiniliste annuste kasutamisel. Paritapreviir/ritonaviir ei mõjutanud embrüo-loote elujõulisust ega fertiilsust, kui seda hinnati rottidel ekspositsioonide juures, mis olid 2 kuni 8 korda suuremad võrreldes ekspositsioon inimestel soovitatava kliinilise annuse kasutamisel.

Paritapreviir ja selle hüdroolüüsi saadus M13 olid peamised ravimist pärinevad komponendid lakteerivate rottide piimas, ilma et sellel oleks olnud mingit mõju imetatavatele järglastele. Paritapreviirist pärinevad ühendid läbisid tiinetel rottidel platsentat väga vähesel määral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kopovidoon
Tokofersolaan
Propüleenglükoolmonolauraat
Sorbitanmonolauraat
Veevaba kolloidne ränidioksiid (E 551)
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate

Polü(vinüülalkohol) (E 1203)
Makrogool (3350)
Talk (E 553b)
Titaandioksiid (E 171)
Punane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PCTFE/alumiiniumfooliumist blistrid.
Pakendi suurus 56 tabletti (hulgipakendis on 4 sisemist karpi, ühes 14 tabletti).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/982/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.01.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.09.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Välimine karp hulgipakendi jaoks, mis sisaldab 56 (4 pakki, igas 14) õhukese polümeerikattega tabletti, sh *blue box*

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ombitasvirum / paritaprevirum / ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,5 mg ombitasviiri, 75 mg paritapreviiri ja 50 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Hulgipakend: 56 (4 pakki, igas 14) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Võtke **kaks** tabletti hommikul.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/982/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

viekirax

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Sisemine karp hulgipakendi jaoks, mis sisaldab 14 õhukese polümeerikattega tabletti, ilma *blue box*'ita

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ombitasvirum / paritaprevirum / ritonavirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 12,5 mg ombitasviiri, 75 mg paritapreviiri ja 50 mg ritonaviiri.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
Hulgipakendi komponent, mida ei müüda eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne
Võtke **kaks** tabletti hommikul.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/982/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

viekirax

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
FOOLIUMBLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg tabletid
ombitasvirum / paritaprevirum / ritonavirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logo)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDINFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Viekirax ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Viekirax'i võtmist
3. Kuidas Viekirax'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Viekirax'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Viekirax ja milleks seda kasutatakse

Viekirax sisaldab toimeaineid ombitasviir, paritapreviir ja ritonaviir. See on viirusvastane ravim, mida kasutatakse täiskasvanutel kroonilise (pikaajalise) C-hepatiidi raviks (see on maksa kahjustav nakkushaigus, mida põhjustab C-hepatiidi viirus).

Kolme toimeaine kombineeritud mõju pidurdab C-hepatiidi viiruse paljunemist ja uute rakkude nakatamist; sedasi eemaldatakse aja jooksul viirus teie verest. Ombitasviir ja paritapreviir blokeerivad kahe valgu tegevust, mis on viirusele paljunemiseks hädavajalikud. Ritonaviir toimib "võimendina", pikendades paritapreviiri toimeaega teie kehas.

Viekirax'i tablette võetakse koos teiste viirusvastaste ravimitega nagu dasabuviir ja ribaviirin. Teie arst räägib teile, milliseid teisi ravimeid tuleb koos Viekirax'iga võtta.

On väga oluline, et te loeksite ka koos Viekirax'iga võetavate teiste viirusvastaste ravimite pakendi infolehti. Kui teil on mis tahes küsimusi oma ravimite kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

2. Mida on vaja teada enne Viekirax'i võtmist

Viekirax'i ei tohi võtta

- Kui olete ombitasviiri, paritapreviiri, ritonaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teil on mingi muu mõõdukas või raske maksahaigus lisaks C-hepatiidile.
- Kui te võtate mõnda alljärgnevas tabelis olevat ravimit, kuna tekkida võivad tõsised või eluohtlikud toimed, kui Viekirax'i võetakse koos nende ravimitega. Need ravimid võivad mõjutada Viekirax'i toimet ja Viekirax võib mõjutada nende teiste ravimite toimet.

Ravimid, mida ei tohi võtta koos Viekirax'iga	
Ravim või toimeaine	Ravimi võtmise eesmärk
alfusosiin	suurenenud eesnäärme ravi

amiodaroon, disopüramiid, dronedaroon	kasutatakse südame rütmihäirete korrigeerimiseks
astemisool, terfenadiin	allergia sümptomite ravi. Need ravimid võivad olla saadaval ilma retseptita.
atorvastatiin, lovastatiin, simvastatiin, lomitapiid	vere kolesteroolitaseme langetamiseks
karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal	epilepsia raviks
tsisapriid	teatud maoprobleemide leevendamiseks
klaritromütsiin, fusidiinhape, rifampitsiin, telitromütsiin	bakteriaalsete infektsioonide raviks
kolhitsiin patsientidel, kellel on tõsised probleemid maksa või neerudega	podagra raviks
konivaptaan	vere naatriumisisalduse normaliseerimiseks
efavirens, etraviriin, lopinaviir/ritonaviir, sakvinaaviir, tipranaviir, nevirapiin, indinaviir, kobitsistaat	HIV infektsiooni raviks
apalutamiid, ensalutamiid	eesnäärme vähi raviks
ergotamiin, divesinikergotamiin	migreeni peavalude raviks
ergonoviin, metüülgometriin	kasutatakse sünnitusel
etüünlöstradiooli sisaldavad preparaadid, nt enamus rasestumisvastastest tablettidest ja tüperõngad, mida kasutatakse rasestumisest hoidumiseks	raseiduse vältimine
itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool	seeninfektsioonide raviks
midasolaam, triasolaam (kui võetakse suukaudselt)	ärevuse või unehäirete raviks
mitotaan	neerupealiste pahaloomuliste kasvaja sümptomite raviks
pimosiid, lurasidoon	skisofreenia raviks
kvetiapiin	skisofreenia, bipolaarse häire ja raske depressiooni raviks
kinidiin	kasutatakse südame rütmihäirete korrigeerimiseks või malaaria raviks
ranolasiin	kroonilise stenokardia (rindkere valu) raviks
salmeterool	astma raviks
sildenafil	kui kasutatakse südame ja kopsude häire raviks, mida nimetatakse pulmonaalseks arteriaalseks hüpertensiooniks
liht-naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>)	taimne ravim ärevuse ja mõõduka depressiooni raviks. See ravim on saadaval ilma retseptita.
tikagreloor	trombide tekke vältimiseks

Ärge võtke Viekirax'i, kui miski ülalmainitud kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage enne Viekirax'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Viekirax'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on mingi muu raske maksahaigus lisaks C-hepatiidile;

- kui teil on praegu või on varem olnud B-hepatiidi viirusinfektsioon, sest teie arst soovib teid sel juhul hoolikamalt jälgida;
- kui teil on diabeet. Kui olete alustanud ravi Viekirax'iga, võite vajada vere glükoosisisalduse põhjalikumalt jälgimist ja/või diabeediravimite kohandamist. Mõnel diabeediga patsiendil on pärast ravi alustamist selliste ravimitega nagu Viekirax tekkinud hüpoglükeemia (vere glükoosisisalduse vähenemine).

Kui võtate Viekirax'i koos dasabuviiriga, rääkige oma arstile, kui teil on mõni järgmistest sümptomitest, sest need võivad viidata maksaprobleemide halvenemisele:

- iiveldus, oksendamine või söögiisu kadumine
- märkate, et teie nahk või silmad on muutunud kollaseks
- teie uriin on tumedam kui tavaliselt
- segasus
- märkate, et teie kõhupiirkond on paisunud

Kui miski ülalmainitust kehtib teie kohta (või kui te ei ole kindel), pidage enne Viekirax'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rääkige oma arstile, kui teil on olnud depressioon või psühhiaatriline haigus. Mõnedel seda ravimit võtnud patsientidel on teatatud depressioonist, sealhulgas enesetapumõtetest ja suitsidaalsest käitumisest. Eeskätt teatati nendest nähtudest patsientidel, kellel oli varem olnud depressioon või psühhiaatriline haigus või patsientidel, kes võtsid koos selle ravimiga ribaviriini. Teie või teie hooldaja peate otsekohe teavitama arsti mis tahes muutustest käitumises või meeleolus ja kõigist suitsiidimõtetest, mis teil võivad tekkida.

Vereanalüüsid

Teie arst teeb teile enne ravi, ravi ajal ja pärast ravi Viekirax'iga vereanalüüse. Selle alusel saab ta:

- otsustada, milliseid teisi ravimeid peate te koos Viekirax'iga võtma ning kui kaua.
- olla kindel, et teie ravi toimis ning teil ei ole enam C-hepatiidi viirust.
- kontrollida Viekirax'i või teiste viirusvastaste ravimite, mida arst teile koos Viekirax'iga kasutamiseks välja kirjutas (nt dasabuviir ja ribaviriin), kõrvaltoimeid.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke Viekirax'i lastele ja alla 18-aastastele noorukitele. Viekirax'i kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Viekirax

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõnda ravimit **ei tohi võtta** koos Viekirax'iga. Vt tabelit "Ravimid, mida ei tohi võtta koos Viekirax'iga" eespool.

Teatage enne Viekirax'i võtmist **oma arstile või apteekrile**, kui te võtate mõnda alljärgnevas tabelis olevat ravimit. Teie arst peab võibolla teil nende ravimite annuseid muutma. Enne Viekirax'i võtmist rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate ka hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Vt allpool lõiku „Raseduse vältimine“.

Ravimid, millest peate enne Viekirax'i võtmist teada andma	
Ravim või toimeaine	Ravimi võtmise eesmärk
alprasolaam, diasepaam	ärevuse, paanikahoogude ja unehäirete raviks
tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus	immuunsüsteemi allasurumiseks
tsüklobensapriin, karisoprodool	lihasspasmide korral
kolhitsiin patsientidele, kelle neeru- ja maksafunktsiooni analüüside tulemused on korras	podagra või perekondliku Vahemere palaviku raviks
digoksiin, amlodipiin, nifedipiin, valsartaan, diltiaseem, verapamiil, kandesartaan, losartaan	südameprobleemide või kõrgenenud vererõhu raviks
enkorafeniib	nahavähi raviks
furosemiid	kehasse kogunenud liigse vedeliku korral
fostamatiiniib	trombotsüütide arvu vähenemise korral
hüdrokodoon	valu korral
levotüroksiin	kilpnäärme probleemide raviks
rilpiviriin, darunaviir, atasanaviir	HIV infektsiooni raviks
omeprasool, lansoprasool, esomeprasool	maohaavandite ja muude maoprobleemide raviks
ibrutiniib, imatiniib	teatud verevähi raviks
fluvastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin	vere kolesteroolitaseme langetamiseks
dabigatraan	vere vedeldamiseks
feksofenadiin	heinanohu raviks
s-mefenütöiin	epilepsia raviks
sulfasalasiin	põletikulise soolehaiguse raviks
repagliniid	vere glükoositaseme langetamiseks
erütromütsiin	bakteriaalsete infektsioonide raviks
steroidid või kortikosteroidid (nt flutikasoon)	paljude erinevate seisundite ravi, sh tõsised haigused ja allergiad
trasodoon	ärevuse ja depressiooni raviks
varfariin ja teised sarnased ravimid, mida nimetatakse K-vitamiini antagonistideks*	vere vedeldamiseks

*Arstil võib olla vaja suurendada vereanalüüside sagedust, et kontrollida teie verehüübivust.

Kui miski ülalmainitust kehtib teie kohta (või kui te ei ole kindel), pidage enne Viekirax'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja raseduse vältimine

Viekirax'i toime raseduse ajal on teadmata. Viekirax'i ei tohi kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta tõhusat rasestumisvastast kaitset.

- Teie või teie partner peate ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Koos Viekirax'iga ei tohi kasutada etünnülöstradioli sisaldavaid rasestumisvastaseid ravimeid. Küsige oma arstilt, milline on teile sobivaim rasestumisvastane meetod.

Erilised ettevaatusabinõud on vajalikud juhul, kui Viekirax'i võetakse koos ribaviriiniga. Ribaviriin võib põhjustada raskeid vääraenguid. Ribaviriin püsib organismis kaua aega pärast ravi lõpetamist ja seetõttu tuleb tõhusat rasestumisvastast meetodit kasutada nii ravi ajal kui ka teatud aja jooksul pärast ravi.

- Kui ribaviriini manustatakse naispatsiendile, kes rasestub, esineb oht väärarengute tekkeks.
- Väärarengute risk võib esineda ka juhul, kui ribaviriini võtab meespatsient, kelle naissoost partner rasestub.
- Lugege väga hoolikalt lõiku „Raseduse vältimine“ ribaviriini pakendi infolehes. Tähtis on, et seda informatsiooni loeksid nii mehed kui naised.
- Kui te rasestute või teie partner rasestub ravi ajal Viekirax'i ja ribaviriiniga või sellele järgnevate kuude jooksul, peate otsekohe ühendust võtma oma arstiga.

Imetamine

Ärge imetage Viekirax'i võtmise ajal. Ei ole teada, kas Viekirax'i toimeained (ombitasviir, paritapreviir ja ritonaviir) erituvad rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mõnedel patsientidel on esinenud suurt väsimust Viekirax'i võtmisel koos teiste C-hepatiidi infektsiooni raviks määratud ravimitega. Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui te tunnete, et olete väsinud.

3. Kuidas Viekirax'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Viekirax'i tablette võetakse tavaliselt koos teiste viirusvastaste ravimitega, nt dasabuviiri ja ribaviriiniga.

Kui palju võtta

Soovitav annus on võtta kaks tabletti korraga hommikul.

Kuidas võtta

- Võtke tabletid hommikul koos toiduga. Toidu tüüp ei ole oluline.
- Neelake tabletid alla tervelt koos veega.
- Ärge näridge, purustage ega poolitage tablette, sest neil võib olla mõru maitse.

Kui kaua Viekirax'i võtta

Te peate võtma Viekirax'i 8, 12 või 24 nädalat. Teie arst ütleb teile, kui kaua teie ravi kestab. Ärge lõpetage Viekirax'i võtmist, kui arst ei ole teile seda öelnud. On väga oluline, et te teeksite läbi täieliku ravikuuri. See annab ravimitele parimad võimalused C-hepatiidi viiruse infektsiooni hävitamiseks.

Kui te võtate Viekirax'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata soovitatavast suurema annuse, võtke otsekohe ühendust oma arstiga või minge lähimasse haiglasse. Võtke ravimi karp kaasa, et teil oleks lihtsam kirjeldada, mida te olete sisse võtnud.

Kui te unustate Viekirax'i võtta

On oluline, et selle ravimi ükski annus ei jääks võtmata. Kui teil jäi annus võtmata ning:

- järgmise annuse võtmiseni on aega **rohkem kui 12 tundi** – võtke võtmata jäänud annus koos toiduga niipea kui võimalik.
- järgmise annuse võtmiseni on aega **vähem kui 12 tundi** – ärge võtke võtmata jäänud annust. Võtke järgmine annus koos toiduga tavapärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Lõpetage Viekirax'i võtmine ning kontakteeruge koheselt oma arstiga kui esineb mõni järgnevaist kõrvaltoimetest:

Viekirax'i koos dasabuviiriga või ilma ja koos ribaviriiniga või ilma võtmisel esinevad kõrvaltoimed:

Sagedus teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- Tõsised allergilised reaktsioonid, mis võivad väljenduda järgnevalt:
 - Raskused hingamisel või neelamisel
 - Pearinglus või peapööritus, mis võib olla tingitud madalast vererõhust
 - Näo, huulte, keele või kõri turse
 - Naha lööve ja sügelus
- Maksaprobleemide halvenemine. Sümptomid võivad olla:
 - Iiveldus, oksendamine või söögiisu kaotus
 - Märkate naha või silmade muutumist kollaseks
 - Teie uriin on tavalisest tumedam
 - Segasus
 - Märkate paistetust kõhupiirkonnas

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te märkate ükskõik millist alljärgnevat kõrvaltoimet.

Viekirax'i koos dasabuviiriga võtmisel esinevad kõrvaltoimed:

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- Sügelus.

Harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- Nahakihtide turse, mis võib tekkida ükskõik millises kehapiirkonnas, kaasa arvatud näo-, keele- või neelupiirkonnas ning põhjustada neelamis- või hingamisraskust (angioödeem).

Viekirax'i koos dasabuviiri ja ribaviriiniga võtmisel esinevad kõrvaltoimed:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- Väsimustunne
- Iiveldus
- Sügelus
- Unehäired (unetus)
- Nõrkustunne või energia puudus (asteenia)
- Kõhulahtisus

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- Aneemia (punaste vererakkude madal arv)
- Oksendamine

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

- Dehüdratsioon

Harv: võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- Nahakihtide turse, mis võib tekkida ükskõik millises kehapiirkonnas, kaasa arvatud näo-, keele- või neelupiirkonnas ning põhjustada neelamis- või hingamisraskust (angioödeem)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Viekirax'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Viekirax sisaldab

- Üks tablett sisaldab 12,5 mg ombitasviiri, 75 mg paritapreviiri ja 50 mg ritonaviiri.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisus: kopovidoon, tokofersolaan, propüleenglükoolmonolauraat, sorbitaanmonolauraat, veevaba kolloidne ränidioksiid (E 551), naatriumstearüülfumaraat.
 - Tableti kattes: polü(vinüülalkohol) (E 1203), makrogool (3350), talk (E 553b), titaandioksiid (E 171) ja punane raudoksiid (E 172).

Kuidas Viekirax välja näeb ja pakendi sisu

Viekirax'i tabletid on roosad piklikud õhukese polümeerikattega tabletid mõõtmetega 18,8 mm x 10,0 mm, millele on märgitud 'AV1'. Viekirax'i tabletid on pakendatud fooliumblistritesse, mis sisaldavad 2 tabletti. Ühes karbis on 56 tabletti (hulgipakend 4 sisemise karbiga, ühes 14 tabletti).

Müügiloa hoidja ja tootja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB

Tēl: +357 22 34 74 40

Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud