

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 12,5 mg ombitasviro (*ombitasvirum*), 75 mg paritapreviro (*paritaprevirum*) ir 50 mg ritonaviro (*ritonavirum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Rausvos, pailgos, abipus išgaubtos plėvele dengtos tabletės, kurių matmenys 18,8 mm x 10,0 mm, su įspaudu „AV1“ vienoje pusėje.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Viekirax kartu su kitais vaistiniais preparatais yra skiriamas suaugusiųjų lėtinio hepatito C (LHC) gydymui (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Apie vaistinio preparato specifinį poveikį skirtingų genotipų hepatito C virusams (HCV) žr. 4.4 ir 5.1 skyriuose.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Viekirax turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis lėtinio hepatito C gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama geriamoji Viekirax dozė yra dvi 12,5 mg/75 mg/50 mg tabletės vieną kartą per parą, vartojant su maistu.

Viekirax reikia vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais HCV gydyti (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Vaistiniai preparatai, rekomenduojami vartoti kartu su Viekirax pagal pacientų grupes

Pacientų grupės	Gydymas*	Trukmė
1b HCV genotipas, nėra kepenų cirozės arba yra kompensuota kepenų cirozė	Viekirax + dasabuviras	12 savaitių Anksčiau negydytiems 1b genotipu infekuotiems pacientams, kuriems yra minimali ar vidutinio sunkumo fibrozė**, gali būti apsvarstytas 8 savaitių trukmės gydymas (žr. 5.1 skyrių, GARNET tyrimą)
1a HCV genotipas, nėra kepenų cirozės	Viekirax + dasabuviras + ribavirinas*	12 savaitių
1a HCV genotipas, kompensuota kepenų cirozė	Viekirax + dasabuviras + ribavirinas*	24 savaitės (žr. 5.1 skyrių)
4 HCV genotipas, nėra kepenų cirozės ar yra kompensuota kepenų cirozė	Viekirax + ribavirinas	12 savaitių
*Pastaba. Pacientams, užsikrėtusiems nežinomo 1-ojo genotipo potipio arba mišria 1-ojo genotipo HCV infekcija, reikia taikyti dozavimo rekomendacijas, skirtas 1a genotipo infekcija užsikrėtusiems pacientams. ** Nustatant kepenų pažeidimo sunkumą neinvaziniais metodais - biožymenų deriniai kraujyje ar kepenų elastingumo įvertinimas kartu atliekant kraujo tyrimą, pagerina kepenų fibrozės įvertinimo tikslumą. Prieš paskiriant 8 savaitių trukmės gydymą, visiems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo fibrozė, turi būti atlikti paminėti tyrimai.		

Specialios dasabuviro ir ribavirino dozavimo instrukcijos, įskaitant ir dozės koregavimą, pateiktos atitinkamose preparato charakteristikų santraukose.

Praleistos dozės

Pamiršus pavartoti Viekirax, praleistą dozę galima išgerti per 12 valandų. Jei praėjo daugiau nei 12 valandų nuo įprasto Viekirax vartojimo laiko, praleistos Viekirax dozės gerti **NEGALIMA**, o kita dozė turi būti vartojama įprastu laiku. Pacientus reikia įspėti, jog negalima vartoti dvigubos dozės.

Ypatingos populiacijos

Pacientai, kartu užsikrėtę ir ŽIV-1 infekcija

Reikia laikytis 1 lentelėje pateiktų dozavimo rekomendacijų. Dozavimo rekomendacijos, skiriant kartu su antivirusiniais vaistiniais preparatais ŽIV gydyti, pateiktos 4.4 ir 4.5 skyriuose. Papildomos informacijos pateikta 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Pacientai, kuriems yra transplantuotos kepenys

1-ojo genotipo HCV infekcija užsikrėtusiems pacientams, kuriems yra persodintos kepenys, rekomenduojama skirti Viekirax ir dasabuviro derinį kartu su ribavirinu 24 savaites. Viekirax kartu su ribavirinu rekomenduojama skirti pacientams, užsikrėtusiems 4-ojo genotipo HCV infekcija. Gydymo pradžioje gali tikt mažesnė ribavirino dozė. Klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo pacientai po kepenų transplantacijos, buvo skiriamos individualios ribavirino dozės ir dauguma tiriamųjų vartojo

600-800 mg paros dozės (žr. 5.1 skyrių). Dozavimo rekomendacijos skiriant su kalcineurino inhibitoriais pateiktos 4.5 skyriuje.

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams Viekirax dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar dializuojamiems pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga, Viekirax dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Informacija apie vartojimą pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi ir kuriems reikia skirti ribaviriną, pateikiama ribavirino preparato charakteristikų santraukoje.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal *Child-Pugh*), Viekirax dozės keisti nereikia. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B ar C klasės pagal *Child-Pugh*), gydyti Viekirax negalima (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Viekirax saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Plėvele dengtos tabletės yra vartojamos per burną. Pacientus reikia įspėti, jog tabletę reikia nuryti visą (t. y. pacientai neturėtų tabletes kramtyti, laužyti ar tirpinti). Norint padidinti Viekirax absorbciją, tabletes reikia vartoti su maistu, neatsižvelgiant į riebalų ir kalorijų kiekį (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B ar C klasė pagal *Child-Pugh*) (žr. 5.2 skyrių).

Vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio (jų yra daugelyje sudėtinių geriamųjų kontraceptikų arba kontraceptinių makšties žiedų), vartojimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vaistinių preparatų, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusios koncentracijos plazmoje yra susijusios su sunkiais reiškiniais, vartoti kartu su Viekirax negalima (žr. 4.5 skyrių). Tokių vaistinių preparatų pavyzdžiai yra išvardyti toliau.

CYP3A4 substratai:

- alfuozino hidrochloridas;
- amjodaronas, dizopiramidas, dronedaronas, chinidinas, ranolazinas;
- astemizolas, terfenadinas;
- cisapridas;
- kolchicinas pacientams, kuriems yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas;
- ergotaminas, dihidroergotaminas, ergonovinas, metilergometrinas;
- fuzido rūgštis;
- lomitapidas;
- lovastatinas, simvastatinas, atorvastatinas;
- lurazidonas;

- geriamasis midazolamas, triazolamas;
- pimozidas;
- kvetiapienas;
- salmeterolis;
- sildenafilis (kai vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti);
- tikagreloras.

Viekirax, vartojant kartu su dasabuviru arba be jo, skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stipraus arba vidutinio stiprumo poveikio fermentų induktoriai, galima tikėtis, kad sumažės ombitasviro, paritapreviro ir ritonaviro koncentracijos plazmoje ir jų terapinis poveikis, todėl šių vaistinių preparatų vartoti kartu negalima (žr. 4.5 skyrių). Toliau pateikti kontraindikuotinių stipraus arba vidutinio stiprumo poveikio fermentų induktorių pavyzdžiai.

Fermentų induktoriai:

- karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis;
- efavirenzas, nevirapinas, etravirinas;
- apalutamidas, enzalutamidas;
- mitotanas;
- rifampicinas;
- jonažolė (*Hypericum perforatum*).

Viekirax vartojant kartu su dasabuviru arba be jo, skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriai, galima tikėtis, kad padidės paritapreviro koncentracija plazmoje, todėl šių vaistinių preparatų vartoti kartu su Viekirax negalima (žr. 4.5 skyrių). Toliau pateikti kontraindikuotinių stiprių CYP3A4 inhibitorių pavyzdžiai.

CYP3A4 inhibitoriai:

- kobicistatas;
- indinaviras, lopinaviras / ritonaviras, sakvinaviras, tipranaviras;
- itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas;
- klaritromicinas, telitromicinas;
- konivaptanas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

Viekirax monoterapija yra nerekomenduojama, ji reikia vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais hepatito C infekcijai gydyti (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Kepenų dekomensacijos ir kepenų funkcijos nepakankamumo rizika pacientams, kuriems yra kepenų cirozė

Pranešta apie kepenų dekomensacijos ir kepenų funkcijos nepakankamumo, įskaitant kepenų transplantaciją ar mirtinas baigtis, atvejus, įvykusius pacientams, gydytiems Viekirax derinyje su dasabuviru arba be jo, kartu su ribavirinu arba be ribavirino, vaistiniam preparatui jau patekus į rinką. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė tokios sunkios baigtys, jau prieš pradedant gydymą buvo nustatyta pažengusi ar dekomensuota cirozė. Nors dėl jau buvusios pažengusios kepenų ligos priežastinį ryšį nustatyti sunku, tačiau galimos rizikos atmesti negalima.

Viekirax negalima skirti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B ar C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.2, 4.3, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra kepenų cirozė:

- reikia stebėti kepenų dekomensacijos klinikinius požymius ir simptomus (tokius, kaip ascitas, hepatinė encefalopatija, kraujavimas iš išsiplėtusių venų);
- prieš pradedant gydymą, per pirmąsias 4 savaites nuo gydymo pradžios ir vėliau, pagal klinikines indikacijas, būtina atlikti laboratorinius kepenų funkcijos tyrimus, įskaitant tiesioginio bilirubino koncentraciją;
- gydymas turi būti nutrauktas, jeigu atsiranda kepenų dekomensacijos požymių.

ALT aktyvumo padidėjimas

Viekirax ir dasabuviro, vartojant su ribavirinu arba be jo, klinikinių tyrimų metu maždaug 1 % tiriamųjų (35 iš 3 039) pasireiškė laikinas ALT aktyvumo padidėjimas, daugiau kaip 5 kartus viršijantis viršutinę normos ribą. ALT aktyvumo padidėjimas pasireiškė be simptomų, paprastai pasireiškė per pirmąsias 4 gydymo savaites be gretutinio bilirubino koncentracijos padidėjimo ir sumažėjo per maždaug 2 savaites nuo ALT aktyvumo padidėjimo, tęsiant Viekirax ir dasabuviro vartojimą su ribavirinu arba be jo.

Šis ALT aktyvumo padidėjimas buvo reikšmingai dažnesnis pogrupyje tiriamųjų, kurios vartojo etinilestradiolio turinčius vaistinius preparatus, pavyzdžiui: sudėtinius geriamuosius kontraceptikus arba kontraceptinius makšties žiedus (6 iš 25 tiriamųjų) (žr. 4.3 skyrių). Priešingai, ALT aktyvumo padidėjimo dažnis tiriamosioms, vartojančioms kitų rūšių estrogenus, pavyzdžiui, vartojamus pakeičiamajai hormonų terapijai (t. y. geriamąjį ir vietinio poveikio estradiolį bei konjuguotuosius estrogenus), buvo panašus kaip tiriamosioms, kurios nevartojo estrogenų turinčių preparatų (apie 1 % kiekvienoje grupėje).

Pacientės, kurios vartoja etinilestradiolio turinčių vaistinių preparatų (t. y. daugumą sudėtinių geriamųjų kontraceptikų arba kontraceptinių makšties žiedų), turi pasirinkti kitą kontracepcijos metodą (pvz., vien progestino kontraceptikus arba nehormoninius metodus) prieš pradėdamos vartoti Viekirax su dasabuviro ar be jo (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Nors ALT aktyvumo padidėjimas, susijęs su Viekirax ir dasabuviro vartojimu, pasireiškia be simptomų, pacientus reikia įspėti, kad stebėti, ar neatsiranda ankstyvųjų išpėjimų kepenų uždegimo požymių: nuovargio, silpnumo, apetito stokos, pykinimo ir vėmimo, taip pat vėlesnių požymių: geltos, išmatų spalvos pokyčių. Pasireiškus šiems požymiams, pacientai turi nedelsdami kreiptis į gydytoją. Pacientams, kuriems cirozės nėra, įprastai stebėti kepenų fermentų aktyvumo nebūtina (informacija apie sergančiųjų ciroze stebėjimą pateikiama aukščiau). Ankstyvas nutraukimas gali sukelti atsparumą vaistams, bet pasekmės gydymui ateityje nėra žinomos.

Nėštumas ir vartojimas kartu su ribavirinu

Taip pat žr. 4.6 skyrių.

Viekirax vartojant kartu su ribavirinu, pacientėms ir pacientų partnerėms ypač svarbu vengti nėštumo. Daugiau informacijos pateikta 4.6 skyriuje ir ribavirino preparato charakteristikų santraukoje.

Vartojimas su takrolimuzu, sirolimuzu ir everolimuzu

Viekirax bei dasabuvirą vartojant kartu su sistemiškai veikiančiu takrolimuzu, sirolimuzu ar everolimuzu, dėl CYP3A slopinimo ritonaviru didėja imunosupresantų koncentracija (žr. 4.5 skyrių). Vartojant Viekirax bei dasabuvirą kartu su sistemiškai veikiančiu takrolimuzu buvo pastebėti rimti ir (arba) gyvybei pavojingi įvykiai. Panaši rizika tikėtina skiriant sirolimuzą ir everolimuzą.

Reikia vengti kartu vartoti takrolimuzo ar sirolimuzo ir Viekirax bei dasabuviro, nebent nauda viršija riziką. Jei takrolimuzas ar sirolimuzas vartojamas kartu su Viekirax bei dasabuviro, patartina imtis atsargumo priemonių. Rekomenduojamos dozės ir stebėjimo strategijos pateikiamos 4.5 skyriuje. Everolimuzo vartoti negalima, nes nėra dozės koregavimui tinkamų stiprumų.

Takrolimuzo ar sirolimuzo koncentraciją kraujyje reikia stebėti pradedant vartojimą ir vartojant kartu su Viekirax bei dasabuviru, jo dozę ir (arba) dozavimo dažnį reikia koreguoti pagal poreikį. Pacientus reikia dažnai tikrinti, ar neatsirado inkstų funkcijos pokyčių ar su takrolimuzu ar sirolimuzu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Papildomi dozavimo ir stebėjimo nurodymai pateikiami takrolimuzo ar sirolimuzo preparato charakteristikų santraukoje.

Genotipui specifinis aktyvumas

Rekomenduojamus gydymo planus pacientams, užsikrėtusiems skirtingų genotipų HCV, žr. 4.2 skyriuje. Informaciją apie genotipui specifinį virusologinį ir klinikinį aktyvumą žr. 5.1 skyriuje.

Viekirax veiksmingumas pacientams, užsikrėtusiems 2-ojo, 3-ojo, 5-ojo ir 6-ojo genotipo HCV, nenustatytas, todėl Viekirax negalima gydyti pacientų, užsikrėtusių šių genotipų infekcija.

Vartojimas kartu su kitais tiesioginio poveikio HCV veikiančiais antivirusiniais vaistinėmis preparatais

Viekirax saugumas ir veiksmingumas buvo nustatytas, vartojant kartu su dasabuviru ir (arba) ribavirinu. Viekirax vartojimas kartu su kitais antivirusiniais vaistinėmis preparatais netirtas ir todėl tokio gydymo rekomenduoti negalima.

Pakartotinis gydymas

Viekirax veiksmingumas gydant pacientus, kurie anksčiau buvo gydyti Viekirax arba kitais tos pačios grupės kaip ir Viekirax vaistinėmis preparatais (NS3/4A inhibitoriais arba NS5A inhibitoriais), neįrodytas. Apie kryžminį atsparumą taip pat žr. 5.1 skyriuje.

Vartojimas kartu su gliukokortikoidais, kurių metabolizmą veikia CYP3A (pvz., flutikazonu)

Reikia imtis atsargumo priemonių, Viekirax vartojant kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurių metabolizmą veikia CYP3A4. Vartojant kartu inhaliuojamuosius gliukokortikoidus, kurių metabolizmą veikia CYP3A, gali padidėti gliukokortikoidų sisteminė ekspozicija ir buvo pranešta apie Kušingo sindromo ir vėlesnio antinksčių slopinimo atvejus, gydant pagal gydymo planus, kurių sudėtyje yra ritonaviras. Viekirax vartojimą kartu su gliukokortikoidais, ypač ilgalaikį gydymą, pradėti galima tik tada, kai galima gydymo nauda viršija sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su kolchicinu

Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, sąveika su kolchicinu nebuvo įvertinta. Rekomenduojama sumažinti kolchicino dozę arba pertraukti gydymą kolchicinu pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija yra normali, jeigu jiems reikia gydymo Viekirax kartu su dasabuviru ar be dasabuviro (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, kolchicino vartoti kartu su Viekirax ir su dasabuviru ar be dasabuviro negalima (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Vartojimas kartu su statiniais

Simvastatino, lovastatino ir atorvastatino vartoti kartu su Viekirax negalima (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Rozuvastatinas

Numatoma, kad Viekirax, vartojamas kartu su dasabuviru, padidins rozuvastatino ekspoziciją daugiau kaip 3 kartais. Jeigu gydymo Viekirax laikotarpiu reikia skirti gydymą rozuvastatinu, didžiausia rozuvastatino paros dozė turi būti 5 mg (žr. 4.5 skyriuje 2 lentelę). Rozuvastatino ekspozicijos padidėjimas kartu vartojant Viekirax be dasabuviro yra ne toks ryškus. Vartojant tokį derinį, didžiausia rozuvastatino paros dozė turi būti 10 mg (žr. 4.5 skyriuje 2 lentelę).

Pitavastatinas ir fluvastatinas

Pitavastatino ir fluvastatino sąveika su Viekirax nebuvo tirta. Teoriškai, Viekirax, vartojamas kartu su dasabuviru ir be dasabuviro, gali padidinti pitavastatino ir fluvastatino ekspoziciją. Gydomo Viekirax laikotarpiu rekomenduojama laikinai pertraukti pitavastatino / fluvastatino vartojimą. Jeigu gydymo laikotarpiu reikia skirti gydymą statinu, vietoj jų galima skirti mažesnę pravastatino / rozuvastatino dozę (žr. 4.5 skyriuje 2 lentelę).

Pacientų, kartu užsikrėtusių ir ŽIV, gydymas

Maža ritonaviro dozė, kuri yra pastovių dozių derinio Viekirax sudėtyje, gali lemti proteazės inhibitoriams atsparių virusų atranką pacientų, kurie kartu yra užsikrėtę ir ŽIV ir negauna antiretrovirusinio gydymo, organizme. Pacientų, kurie kartu yra užsikrėtę ir ŽIV ir negauna slopinamojo antiretrovirusinio gydymo, gydyti Viekirax negalima.

Reikia atidžiai atsižvelgti į vaistinių preparatų sąveiką gydant pacientus, kurie kartu yra užsikrėtę ir ŽIV (išsamią informaciją žr. 4.5 skyriuje 2 lentelėje).

Atazanavirą galima vartoti derinyje su Viekirax ir dasabuviru, jeigu jie yra vartojami tuo pačiu metu. Reikia pažymėti, kad atazanavirą reikia vartoti be ritonaviro, nes 100 mg ritonaviro dozė vieną kartą per parą pacientas gauna vartodamas Viekirax. Toks derinys kelia didesnę hiperbilirubinemijos (įskaitant akių geltos) riziką, ypač jeigu pagal hepatito C gydymo planą yra vartojamas ribavirinas.

Darunavirą (800 mg dozė vieną kartą per parą), jeigu jis vartojamas tuo pačiu metu kaip Viekirax ir dasabuviras, galima vartoti, jeigu nėra didelio atsparumo proteazės inhibitoriams (sumažėja darunaviro ekspozicija). Reikia pažymėti, kad darunavirą reikia vartoti be ritonaviro, nes 100 mg ritonaviro dozė vieną kartą per parą pacientas gauna vartodamas Viekirax.

Negalima vartoti kitokių nei atazanaviras ir darunaviras ŽIV proteazės inhibitorių (pvz.: indinaviro, sakvinaviro, tipranaviro, lopinaviro / ritonaviro) (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant derinyje su Viekirax reikšmingai padidėja (2 kartus) raltegraviro ekspozicija. Nedidelėje 12-24 savaites gydytų pacientų grupėje derinio vartojimas nebuvo susijęs su kokiomis nors ypatingomis saugumo problemomis.

Rilpiviriną vartojant derinyje su Viekirax ir dasabuviru, reikšmingai padidėja (3 kartus) rilpivirino ekspozicija, dėl to gali pailgėti QT intervalas. Jeigu pridedamas ŽIV proteazės inhibitorius (atazanaviras, darunaviras), rilpivirino ekspozicija gali dar labiau padidėti ir toks vartojimas nerekomenduojamas. Rilpiviriną reikia vartoti atsargiai, pakartotinai registruojant EKG.

Kitokių nei rilpivirinas nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NNATI) (efavirenzo, etravirino ir nevirapino) vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Hepatito B viruso suaktyvėjimas

Buvo pranešta apie hepatito B viruso (HBV) suaktyvėjimo atvejus, kartais mirtinus, gydant tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais ar pabaigus gydymą. Prieš pradedant gydymą, visiems pacientams būtina atlikti patikrą dėl HBV. HCV užsikrėtusiems pacientams, kurie yra kartu užsikrėtę ir HBV yra HBV suaktyvėjimo rizika, todėl juos reikia stebėti ir gydyti vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

Depresija ir psichiniai susirgimai

Buvo pranešta apie depresijos atvejus, rečiau – apie suicidinių minčių ir bandymų žudyti atvejus, taikant gydymą Viekirax su dasabuviru arba be jo, daugeliu atvejų – vartojant kartu ir ribaviriną. Nors kai kuriais atvejais depresija, psichikos susirgimas ir (arba) piktnaudžiavimas psichiką veikiančiomis medžiagomis buvo nustatyti ir anksčiau, negalima paneigti priežastinio ryšio su gydymu Viekirax su dasabuviru arba be jo. Reikėtų laikytis atsargumo, skiriant šį gydymą pacientams, kuriems anksčiau

buvo diagnozuota depresija arba psichikos susirgimas. Pacientus ir jų globėjus reikia informuoti, kad jie perspėtų preparatą skiriantį gydytoją, jeigu pastebės bet kokių elgesio ar nuotaikos pokyčių ir atsirastų minčių apie savižudybę.

Vartojimas diabetu sergantiems pacientams

Pradėjus HCV gydymą tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu, diabetu sergantiems pacientams gali pagerėti gliukozės kontrolė, todėl jiems gali išsivystyti simptomatinė hipoglikemija. Reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį, HCV gydymą tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu pradedančių pacientų kraujyje, ypač pirmus 3 mėnesius, ir, esant būtinybei, koreguoti jiems taikomą gydymą antidiabetiniais vaistiniais preparatais. Pradėjus HCV gydymą tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu, apie tai reikia informuoti gydytoją, kuris yra atsakingas už pacientui taikomą antidiabetinį gydymą.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Viekirax gali būti vartojamas kartu su dasabuviru arba be jo. Vartojami kartu, jie sąveikauja (žr. 5.2 skyrių), todėl vertinant šio derinio sąveiką, reikia atsižvelgti į duomenis apie šių junginių sąveiką.

Farmakodinaminė sąveika

Vartojant kartu su fermentų induktoriais gali padidėti nepageidaujamų reakcijų ir ALT aktyvumo padidėjimo rizika (žr. 2 lentelę). Vartojant kartu su etinilestradioliu, gali padidėti ALT aktyvumo padidėjimo rizika (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Fermentų induktorių, kurių vartoti negalima, pavyzdžiai yra pateikti 4.3 skyriuje.

Farmakokinetinė sąveika

Galimas Viekirax poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Vaistų sąveikos tyrimais *in vivo* buvo įvertintas bendras gydymo deriniu, įskaitant ritonavirą, poveikis.

Šiame skyriuje aprašomi specifiniai nešikliai ir metabolizuojantys fermentai, kuriuos veikia Viekirax, vartojamas su dasabuviru arba be jo. Informaciją apie galimą vaistinių preparatų sąveiką ir dozavimo rekomendacijas žr. 2 lentelėje.

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą veikia CYP3A4

Ritonaviras yra stipraus poveikio CYP3A inhibitorius. Vartojant Viekirax kartu su dasabuviru arba be jo kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia CYP3A, gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje. Vaistinių preparatų, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių koncentracijų plazmoje padidėjimas yra susijęs su sunkiais reiškiniais, vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių ir 2 lentelę).

Vaistų sąveikos tyrimuose ištirti CYP3A substratai, kurių dozės gali prireikti keisti ir (arba) gali prireikti klinikinės stebėsenos yra (žr. 2 lentelę): ciklosporinas, sirolimuzas, takrolimuzas, amlodipinas, rilpivirinas ir alprazolamas. Kiti CYP3A4 substratai, kurių dozės gali prireikti keisti ir (arba) gali prireikti klinikinės stebėsenos, yra: kalcio kanalų blokatoriai (pvz., nifedipinas) ir trazodonas. Nors buprenorfinas ir zolpidemas taip yra metabolizuojami veikiant CYP3A, vaistų sąveikos tyrimai parodė, kad šių vaistinių preparatų dozės, vartojant kartu su Viekirax ir su dasabuviru arba be jo, koreguoti nereikia (žr. 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, kurie pernešami OATP (ang. Organic anion transporting polypeptides) šeimos ir OCT1 (ang. organic cation transporter) nešiklių

Paritapreviras yra kepenų apykaitos nešiklių *OATP1B1* ir *OATP1B3* inhibitorius, o paritapreviras ir ritonaviras yra nešiklio *OATP2B1* inhibitoriai. Ritonaviras yra *OCT1* inhibitorius *in vitro*, bet klinikinė šio reiškinio reikšmė nežinoma. Viekirax vartojant kartu su dasabuviru arba be jo kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra *OATP1B1*, *OATP1B3*, *OATP2B1* arba *OCT* substratai, gali padidėti šių nešiklių

substratų koncentracijos plazmoje, dėl to gali prireikti keisti dozę / klinikinės stebėsenos. Tokie vaistiniai preparatai yra kai kurie statinai (žr. 2 lentelę), feksofenadinas, repaglinidas ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (pvz., valsartanas).

Vaistų sąveikos tyrimuose įvertinti šie *OATP1B1/3* substratai: pravastatinas ir rozuvastatinas (žr. 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, kuriuos perneša BCRP (ang. breast cancer resistance protein) nešikliai
Paritapreviras, ritonaviras ir dasabuviras yra *BCRP* inhibitoriai *in vivo*. Viekirax vartojant kartu su dasabuviru ar be jo kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra *BCRP* substratai, gali padidėti šio nešiklio substratų koncentracijos plazmoje, dėl to gali prireikti keisti dozę / klinikinės stebėsenos. Tokie vaistiniai preparatai yra: sulfasalazinas, imatinibas ir kai kurie statinai (žr. 2 lentelę).

BCRP substratas, kuris buvo įvertintas vaistinių preparatų sąveikos tyrimuose, yra rozuvastatinas (žr. 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, kuriuos žarnyne perneša P glikoproteinas (P-gp)
Nors paritapreviras, ritonaviras ir dasabuviras yra *P-gp* inhibitoriai *in vitro*, nebuvo pastebėta reikšmingo *P-gp* substrato digoksino ekspozicijos pokyčio, vartojant jį kartu su Viekirax ir dasabuviru. Vis dėlto, vartojant digoksiną kartu su Viekirax be dasabuviro, koncentracijos plazmoje gali padidėti (žr. 2 lentelę). Viekirax gali didinti vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs žarnyno *P-gp* aktyvumo pokyčiams (pvz., dabigatrano eteksilato), ekspozicijas plazmoje.

Vaistiniai preparatai, kurie metabolizuojami gliukuronizacijos būdu (UGT1A1, ang. Uridine 5'-diphospho-glucuronosyl-transferase)

Paritapreviras, ombitasviras ir dasabuviras yra *UGT1A1* inhibitoriai. Vartojant Viekirax su dasabuviru arba be jo kartu su vaistiniais preparatais, kurių metabolizmą veikia *UGT1A1*, tokių vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje padidėja. Vartojant vaistinius preparatus (pvz., levotiroksiną), kurių terapinis indeksas yra mažas, rekomenduojama įprasta klinikinė stebėseną. Be to, konkrečius nurodymus apie raltegravirą ir buprenorfiną, kurie buvo įvertinti vaistinių preparatų sąveikos tyrimuose, žr. 2 lentelėje.

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą veikia CYP2C19

Viekirax vartojant kartu su dasabuviru arba be jo, gali sumažėti vaistinių preparatų, kurių metabolizmą veikia *CYP2C19* (pvz.: lansoprazolo, ezomeprazolo, s-mefenitoino), ekspozicijos, dėl to gali prireikti keisti dozę / klinikinės stebėsenos. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimuose ištirti šie *CYP2C19* substratai: omeprazolas ir esitalopramas (žr. 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą veikia CYP2C9

Viekirax, vartojamas kartu su dasabuviru arba be jo, neturėjo įtakos *CYP2C9* substrato varfarino ekspozicijai. Nesitikiama, kad galėtų prireikti koreguoti kitų *CYP2C9* substratų (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, NVNU [pvz., ibuprofeno]), vaistinių preparatų diabetui gydyti [pvz., glimepirido, glipizido]) dozę.

Vaistiniai preparatai, kurių metabolizmą veikia CYP2D6 arba CYP1A2

Viekirax, vartojamas kartu su dasabuviru arba be jo, neturėjo įtakos *CYP2D6* / *CYP1A2* substrato duloksetino ekspozicijai. Ciklobenzaprino, *CYP1A2* substrato, ekspozicijos sumažėjo. Gali prireikti klinikinio stebėjimo ir keisti *CYP1A2* substratų (pvz.: ciprofloksacino, ciklobenzaprino, teofilino ir kofeino) dozę. Nesitikiama, kad reikėtų keisti *CYP2D6* substratų (pvz., dezipramino, metoprololio ir dekstrometorfano) dozę.

Vaistiniai preparatai, kurie šalinami per inkstus, dalyvaujant baltymams nešikliams

Sąveikos su tenofoviru (*OAT1* substratu) nebuvimas parodė, kad ombitasviras, paritapreviras ir ritonaviras neslopina organinių anijonų nešiklio (*OAT1*) *in vivo*. Tyrimai *in vitro* parodė, kad esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, ombitasviras, paritapreviras ir ritonaviras neslopina organinių katijonų nešiklių (*OCT2*), organinių anijonų nešiklių (*OAT3*) ar įvairių vaistų ir toksinų šalinimo iš ląstelės nešiklių (ang. *multidrug and toxin extrusion*, *MATE1* ir *MATE2K*).

Todėl nesitikima, kad Viekirax, vartojamas kartu su dasabuviru arba be jo, galėtų veikti vaistinius preparatus, kurie daugiausiai šalinami per inkstus dalyvaujant šiems nešikliams (žr. 5.2 skyrių).

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis ombitasviro, paritapreviro ir dasabuviro farmakokinetikai

Vaistiniai preparatai, kurie slopina CYP3A4

Viekirax vartojant kartu su dasabuviru arba be jo kartu su stipraus poveikio CYP3A inhibitoriais, gali padidėti paritapreviro koncentracijos (žr. 4.3 skyrių ir 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, kurie sužadina fermentus

Viekirax vartojant kartu su dasabuviru ir su vaistiniais preparatais, kurie yra vidutinio stiprumo arba stipraus poveikio fermentų induktoriai, tikimasi ombitasviro, paritapreviro, ritonaviro ir dasabuviro koncentracijų plazmoje ir gydomojo poveikio sumažėjimo. Fermentų induktorių, kurių vartoti negalima, pavyzdžiai yra išvardyti 4.3 skyriuje ir 2 lentelėje.

Vaistiniai preparatai, kurie slopina CYP3A4 ir baltymus nešiklius

Paritapreviras eliminuojamas CYP3A4 veikiamo metabolizmo ir ekskrecijos su tulžimi būdais (yra kepenų nešiklių *OATP1B1*, *P-gp* ir *BCRP* substratas). Jeigu Viekirax skiriamas vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie yra ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai, ir įvairių nešiklių (*P-gp*, *BCRP* ir [arba] *OATP1B1* / *OATP1B3*) inhibitoriai, rekomenduojama gydyti atsargiai. Šie vaistiniai preparatai gali parodyti kliniškai reikšmingą paritapreviro ekspozicijos padidėjimą (pvz., ritonaviras su atazanaviru, eritromicinu, diltiazemu ar verapamilium).

Vaistiniai preparatai, kurie slopina baltymus nešiklius

Stipraus poveikio *P-gp*, *BCRP*, *OATP1B1* ir (arba) *OATP1B3* inhibitoriai gali didinti paritapreviro ekspoziciją. Nesitikima, kad dėl šių nešiklių slopinimo pasireikštų kliniškai reikšmingas ombitasviro ir dasabuviro ekspozicijų padidėjimas.

Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

Gydymo Viekirax kartu su arba be dasabuviru metu gali pakisti kepenų funkcija, todėl rekomenduojama atidžiai sekti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodiklius.

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimai

Rekomendacijos kartu skirti daugelį vaistinių preparatų kartu su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru arba be jo, yra pateiktos 2 lentelėje.

Jeigu pacientas, vartodamas Viekirax kartu su dasabuviru arba be jo, jau vartoja vaistinį (-ius) preparatą (-us) arba pradeda vartoti vaistinį (-ius) preparatą (-us), su kuriais gali pasireikšti sąveika, turi būti apsvarstytas kartu vartojamo (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) dozės keitimas arba tinkamai stebima paciento klinikinė būklė (žr. 2 lentelę).

Jeigu dėl gydymo Viekirax arba Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru, buvo pakeistos kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės, dozės vėl reikia koreguoti, baigus gydymą Viekirax arba Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru.

2 lentelėje yra nurodytas Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru arba be jo, ir kartu vartojamų vaistinių preparatų tarpusavio poveikis jų koncentracijoms, išreikštas mažiausiųjų kvadratų vidurkių santykiu (90 % pasikliautinis intervalas).

Sąveikos vartojant kartu su vaistiniais preparatais, išvardytais 2 lentelėje, dydis yra panašus (≤ 25 % mažiausiųjų kvadratų vidurkių santykio skirtumas) gydant pagal gydymo planus, kurių sudėtyje yra Viekirax kartu su dasabuviru arba be jo, išskyrus, kai nurodyta kitaip. Buvo įvertinta vaistinių preparatų sąveika, gydant pagal gydymo planus, kurių sudėtyje yra Viekirax ir dasabuviras, bet nebuvo įvertintas gydymas pagal planą, kuriame yra Viekirax, bet nėra dasabuviro, kartu su

karbamazepinu, furozemidu, zolpidemu, darunaviru (du kartus per parą), darunaviru (vartojamu vakare), atazanaviru (vartojamu vakare), rilpivirinu, abakaviru / lamivudinu, dolutegraviru, metforminu, sulfametoksazolu / trimetoprimu, ciklobenzaprinu, karizoprodoliu, hidro kodonu / paracetamoliu ar diazepamu. Taigi, šių vaistinių preparatų vartojimo atveju duomenis ir dozavimo rekomendacijas skiriant Viekirax be dasabuviro, reikia ekstrapoliuoti, remiantis duomenimis, gautais gydant pagal planą, kurio sudėtyje yra Viekirax ir dasabuviras.

Rodyklės kryptis rodo ekspozicijos pokytį (C_{max} ir AUC) vartojant paritaprevirą, ombitasvirą, dasabuvirą kartu su kitais vaistiniais preparatais ($\uparrow$ = padidėjimas (daugiau kaip 20 %), $\downarrow$ = sumažėjimas (daugiau kaip 20 %), $\leftrightarrow$ = pokyčio nėra arba pokytis yra mažesnis kaip 20 %). Tai nėra baigtinis sąrašas.

2 lentelė. Viekirax sąveika su kitais vaistiniais preparatais, vartojant su dasabuviru arba be dasabuviro

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJA MAS KARTU SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
ALFA 1 ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI						
Alfuzozinas Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: alfuzozino $\uparrow$				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
AMINOSALICILATAI						
Sulfasalazinas Mechanizmas: paritapreviras, ritonaviras ir dasabuviras slopina BCRP.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: sulfasalazino $\uparrow$				Sulfasalaziną vartojant kartu su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, reikia imtis atsargumo priemonių.
ANGIOTENZINO RECEPTORIŲ BLOKATORIAI						
Valsartanas Losartanas Kandesartanas Mechanizmas: paritapreviras slopina CYP3A4 ir / arba OATP1B.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: valsartano $\uparrow$ losartano $\uparrow$ kandesartano $\uparrow$				Viekirax kartu su dasabuviru arba be jo, vartojant kartu su angiotenzino receptorių blokatoriais, rekomenduojama klinikinė stebėseną ir dozės sumažinimas.
ANTIANGININIAI / ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI						
Amjodaronas Dizopiramidas Dronedaronas Chinidinas Ranolazinas Mechanizmas:	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: amjodarono $\uparrow$ dizopiramido $\uparrow$ dronedarono $\uparrow$ chinidino $\uparrow$ ranolazino $\uparrow$				Kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJA MAS KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
ritonaviras slopina CYP3A4.						
Digoksinas Vienkartinė 0,5 mg dozė Mechanizmas: paritapreviras, ritonaviras ir dasabuviras slopina P-gp.	Viekirax + dasabuviras	digoksino ↔	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Nors digoksino dozės keisti nereikia, rekomenduojama atitinkamai stebėti digoksino koncentracijas serume.
		ombitasviro ↔	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		paritapreviro ↔	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
		dasabuviro ↔	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax be dasabuviro	digoksino ↑	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Digoksino dozę sumažinti 30-50 %. Rekomenduojama atitinkamai stebėti digoksino koncentracijas serume.
		ombitasviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		paritapreviro ↔				
ANTIBIOTIKAI (SISTEMINIO VARTOJIMO)						
Klaritromicinas Telitromicinas Mechanizmas: klaritromicinas ir ritonaviras slopina CYP3A4 / P-gp.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: klaritromicino ↑ telitromicino ↑ paritapreviro ↑ dasabuviro ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
Eritromicinas Mechanizmas: eritromicinas, paritapreviras, ritonaviras ir dasabuviras slopina CYP3A4 / P-gp.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: eritromicino ↑ paritapreviro ↑ dasabuviro ↑				Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, vartojant kartu su eritromicinu, gali padidėti eritromicino ir paritapreviro koncentracijos. Rekomenduojama gydyti atsargiai.
Fuzido rūgštis Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: fuzido rūgšties ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
Sulfametoksazolas, trimetoprimas	Viekirax kartu su dasabuviru	sulfametoksazolo ↑	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
800/160 mg du kartus per parą		trimetoprino ↑	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		ombitasviro ↔	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	ND	
		paritapreviro ↓	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	ND	
		dasabuviro ↑	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	ND	
Mechanizmas: dasabuviro ekspozicijos padidėjimas galimai dėl to, kad trimetoprimas slopina CYP2C8	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Tikimasi panašaus poveikio, koks buvo stebėtas Viekirax skiriant kartu su dasabuviru.				
PRIEŠVĖŽINIAI VAISTINIAI PREPARATAI / KINAZĖS INHIBITORIAI						
Enkorafenibas	Viekirax kartu su dasabuviru arba be jo	Netirta. Numatomas: enkorafenibo ↑				Vartojant kartu, gali padidėti nepageidaujamų reiškinių rizika. Išsamesnės informacijos apie tai, kaip vartoti kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, rasite enkorafenibo skyrimo informacijoje.
Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.						
Apalutamidas	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: ombitasviro ↓ paritapreviro ↓ dasabuviro ↓				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
Enzalutamidas						
Mitotanas						
Mechanizmas: apalutamidas, enzalutamidas ar mitotanas sužadina CYP3A4.						
Fostamatinibas	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: fostamatinibo ↑				Vartojant kartu, gali padidėti nepageidaujamų reiškinių rizika. Išsamesnės informacijos apie
Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.						

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
						tai, kaip vartoti kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, rasite fostamatinibo skyrimo informacijoje.
Ibrutinibas Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be jo	Netirta. Numatomas: ibrutinibo ↑				Vartojant kartu, gali padidėti nepageidaujamų reiškinių rizika. Išsamesnės informacijos apie tai, kaip vartoti kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, rasite ibrutinibo skyrimo informacijoje.
Imatinibas Mechanizmas: paritapreviras, ritonaviras ir dasabuviras slopina BCRP.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: imatinibo ↑				Rekomenduojama stebėti klinikinę būklę ir vartoti mažesnes imatinibo dozes.

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJA MAS KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos	
ANTIKOAGULIAITAI							
Varfarinas Vienkartinė 5 mg dozė ir kiti vitamino K antagonistai	Viekirax + dasabuviras	R-varfarino ↔	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Nors varfarino farmakokinetikos pokyčių nesitikima, rekomenduojama tinkamai stebėti TNS vartojant visus vitamino K antagonistus. To reikia dėl galimo kepenų funkcijos pokyčio gydymo Viekirax su dasabuviru arba be jo metu.	
		S- varfarino ↔	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)		
		ombitasviro ↔	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)		
		paritapreviro ↔	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)		
		dasabuviro ↔	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)		
	Viekirax be dasabuviro	R-varfarino ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
		S- varfarino ↔					
		paritapreviro ↔					
		ombitasviro ↔					
Dabigatrano eteksilatas Mechanizmas: paritapreviras ir ritonaviras slopina žarnyno P-gp.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: dabigatrano eteksilato ↑			Be dasabuviro vartojamas Viekirax gali didinti dabigatrano eteksilato koncentracijas plazmoje. Vartoti atsargiai.		
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI							
Karbamazepinas 200 mg vieną kartą per parą, vėliau – po 200 mg du kartus per parą Mechanizmas: karbamazepinas sužadina CYP3A4.	Viekirax + dasabuviras	karbamazepino ↔	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).	
		karbamazepino 10, 11-epoksido ↓	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)		
		ombitasviro ↓	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	ND		
		paritapreviro ↓	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	ND		
		dasabuviro ↓	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	ND		
	Viekirax be dasabuviro	Netirta: numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.					

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos	
Fenobarbitalis Mechanizmas: fenobarbitalis sužadina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: ombitasviro ↓ paritapreviro ↓ dasabuviro ↓				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).	
Fenitoinas Mechanizmas: fenitoinas sužadina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: ombitasviro ↓ paritapreviro ↓ dasabuviro ↓				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).	
S-mefenitoinas Mechanizmas: ritonaviras sužadina CYP2C19.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: S-mefenitoino ↓				Reikia stebėti klinikinę būklę ir gali prireikti keisti s-mefenitoino dozę.	
ANTIDEPRESANTAI							
Escitalopramas Vienkartinė 10 mg dozė	Viekirax + dasabuviras	es-citalopramo ↔	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	ND	Escitalopramo dozės keisti nereikia.	
		S-desmetil-citalopramo ↑	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	ND		
		ombitasviro ↔	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)		
		paritapreviro ↔	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)		
		dasabuviro ↔	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)		
	Viekirax be dasabuviro	es-citalopramo ↓	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
		S-desmetil-citalopramo ↔	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	ND		
		ombitasviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
		paritapreviro ↔					

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJA MAS KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
Duloksetinas Vienkartinė 60 mg dozė	Viekirax + dasabuviras	duloksetino ↓	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	ND	Duloksetino dozės keisti nereikia. Viekirax vartojamo kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
		ombitasviro ↔	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		paritapreviro ↓	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
		dasabuviro ↔	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
	Viekirax be dasabuviro	duloksetino ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		ombitasviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		paritapreviro ↔	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)	
Trazodonas Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: trazodono ↑				Trazodoną reikia vartoti atsargiai ir gali tekti apgalvotai skirti mažesnę trazodono dozę.
ANTIDIUREZINIS HORMONAS						
Konivaptanas Mechanizmas: konivaptanas ir paritapreviras / ritonaviras / ombitasviro slopina CYP3A4 / P-gp.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: konivaptano ↑ paritapreviro ↑ dasabuviro ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
PRIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI						
Ketokonazolas 400 mg viena kartą per parą Mechanizmas: ketokonazolas ir paritapreviras/ritonaviras / ombitasviro slopina CYP3A4 / P-gp.	Viekirax su dasabuviru	ketokonazolo ↑	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	ND	Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
		ombitasviro ↔	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	ND	
		paritapreviro ↑	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	ND	
		dasabuviro ↑	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	ND	
	Viekirax be dasabuviro	ketokonazolo ↑	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		ombitasviro ↑	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		paritapreviro ↑	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	ND	

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJA MAS KARTU SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
Itrakonazolas Pozakonazolas Mechanizmas: itrakonazolas, pozakonazolas ir paritapreviras/ritonaviras/ombitasviras slopina CYP3A4 ir (arba) <i>P-gp</i> .	Viekirax + dasabuviras Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas: itrakonazolo ↑ pozakonazolo ↑ paritapreviro ↑ dasabuviro ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
Vorikonazolas Mechanizmas: ritonaviras sužadina CYP2C19 ir slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatoma, kad asmenų, kurių organizme CYP2C19 veikiamas metabolizmas yra ekstensyvus: vorikonazolo ↓ paritapreviro ↑ dasabuviro ↑ Netirta. Numatoma, asmenų, kurių organizme CYP2C19 veikiamas metabolizmas yra silpnas: vorikonazolo ↑ dasabuviro ↑ paritapreviro ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
VAISTINIAI PREPARATAI PODAGRAI GYDYTI						
Kolchicinas Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: kolchicino ↑				Pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcijos yra normalios, rekomenduojama sumažinti kolchicino dozę arba pertraukti vartojimą, jeigu reikia gydyti Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro. Kolchicino negalima vartoti kartu su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, pacientams,

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
						kuriems yra inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
ANTIISTAMININIAI VAISTINIAI PREPARATAI						
Astemizolas Terfenadinas Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: astemizolo / terfenadino ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
Feksofenadinas Mechanizmas: paritapreviras slopina OATP1B1.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: feksofenadino ↑				Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, vartojant kartu su feksofenadinu, reikia imtis atsargumo priemonių.
LIPIDŲ KONCENTRACIJAS KRAUJYJE MAŽINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI						
Gemfibrozilis 600 mg du kartus per parą Mechanizmas: gali padidėti dasabuviro ekspozicijos dėl CYP2C8 slopinimo ir padidėti paritapreviro ekspozicijos dėl OATP1B1 slopinimo, kurios sukelia gemfibrozilis.	Paritapreviras / ritonaviras + dasabuviras	paritapreviro ↑	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	ND	Vartoti kartu su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru, negalima (žr. 4.3 skyrių).
		dasabuviro ↑	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	ND	
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Gemfibrozilį vartojant kartu su Viekirax be dasabuviro, sąveika nenumatoma.				Gemfibrozilio dozės keisti nereikia. Viekirax dozės keisti nereikia.
Lomitapidas Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be jo	Netirta. Numatomas: lomitapido ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
ANTIMIKOBakteriniai (Prieštuberkulioziniai) vaistiniai preparatai						

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos	
Rifampicinas Mechanizmas: rifampicinas sužadina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: ombitasviro ↓ paritapreviro ↓ dasabuviro ↓				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).	
ANTIPSICHOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI							
Lurazidonas Pimozidas Kvetiapinas Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: ↑ pimozidas ↑ kvetiapienas ↑ lurazidonas				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).	
TROMBOCITŲ FUNKCIJĄ SLOPINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI							
Tikagreloras Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: tikagreloro ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).	
BIGUANIDAI, GERIAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI NUO HIPERGLIKEMIJOS							
Metforminas 500 mg vienkartinė dozė	Viekirax kartu su dasabuviru	metformino ↓	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	ND	Metformino vartojant su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, dozės keisti nereikia.	
		ombitasviro ↔	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)		
		paritapreviro ↓	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)		
		dasabuviro ↔	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)		
	Viekirax be dasabuviro	Netirta.					
		Tikimasi panašaus poveikio, koks buvo stebėtas Viekirax skiriant kartu su dasabuviru.					
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI							
Amlodipinas Vienkartinė 5 mg dozė Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax + dasabuviras	amlodipino ↑	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	ND	Reikia sumažinti amlodipino dozę iki 50%, ir reikia stebėti klinikinį poveikį pacientui.	
		ombitasviro ↔	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)		
		paritapreviro ↓	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)		
		dasabuviro ↔	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)		
	Viekirax be dasabuviro	Netirta.					
		Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.					

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
Diltiazemas Verapamilis Mechanizmas: CYP3A4 / P-gp slopinimas.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: diltiazemo, verapamilio ↑ paritapreviro ↑ dasabuviro ↑/↔				Rekomenduojama gydyti atsargiai dėl numatomo paritapreviro ekspozicijos padidėjimo. Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, vartojant kartu su kalcio kanalų blokatoriais, rekomenduojama sumažinti dozę ir stebėti klinikinę būklę.
Nifedipinas Mechanizmas: CYP3A4 slopinimas	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: nifedipino ↑				Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, vartojant kartu su kalcio kanalų blokatoriais, rekomenduojama sumažinti dozę ir stebėti klinikinę būklę.
KONTRACEPTIKAI						
Etinilestradiolis / norgestimatas 0,035/0,25 mg vieną kartą per parą Mechanizmas: galbūt dėl to, kad paritapreviras, ombitasviras ir dasabuviras slopina UGT.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	etinilestradio lio ↔	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Geriamųjų kontraceptikų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
		Norgestimato metabolitai				
		norgestrelio ↑	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		norelgestro-mino ↑	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		ombitasviro ↔	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		paritapreviro ↓	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
		dasabuviro ↓	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
Noretindronas (tabletės, kuriose yra vien tik progestino) 0,35 mg vieną kartą per parą	Viekirax + dasabuviras	noretindrono ↔	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Noretindrono arba Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru arba be dasabuviro,
		ombitasviro ↔	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		paritapreviro ↑	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
		dasabuviro ↔	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	dozės keisti nereikia.
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
DIURETIKAI						
Furozemidas 20 mg vienkartinė dozė Mechanizmas: galbūt dėl to, kad paritapreviras, ombitasviras ir dasabuviras slopina UGT1A1.	Viekirax + dasabuviras	furozemido ↑	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	ND	Reikia stebėti klinikinį poveikį pacientui. Gali prireikti sumažinti furozemido dozę iki 50 %.
		ombitasviro ↔	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		paritapreviro ↔	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
		dasabuviro ↔	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
SKALSIŲ ALKALOIDAI						
Ergotaminas Dihidroergotaminas Ergonovinas Metilergometrinas Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas skalsių darinių ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
GLUKOKORTIKOIDAI (INHALIUOJAMIEJI)						
Flutikazonas Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: flutikazono ↑				Vartojant kartu flutikazoną, gali padidėti flutikazono sisteminė ekspozicija. Viekirax vartoti kartu su flutikazonu, ypač vartoti ilgą laiką, galima pradėti tik tuo atveju, kai laukiama nauda persveria sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių).
VIRŠKINIMO TRAKTĄ VEIKIANTYS VAISTINIAI PREPARATAI (PROKINETIKAI)						
Cisapridas Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: cisaprido ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
ANTVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI NUO HCV						
Sofosbuviras 400 mg vieną kartą per parą Mechanizmas: Paritapreviras, ritonaviras ir dasabuviras slopina BCRP ir P-gp	Viekirax kartu su dasabuviru	sofosbuviro ↑	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	ND	Sofosbuviro vartojant su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
		GS-331007 ↑	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	ND	
		ombitasviro ↔	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		paritapreviro ↔	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
		dasabuviro ↔	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
	Viekirax be dasabuviro	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
	VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI					
Jonažolės (<i>hypericum perforatum</i>) Mechanizmas: jonažolės sužadina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: dasabuviro ↓ ombitasviro ↓ paritapreviro ↓				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI ŽIV GYDYMUI: PROTEAZĖS INHIBITORIAI (PI)						
Bendruosius komentarus apie pacientų, kartu užsikrėtusių ir ŽIV, gydymą, įskaitant skirtingų antiretrovirusinių gydymo planų, kurie gali būti taikomi, aptarimą žr. 4.4 skyriuje („Pacientų, kartu užsikrėtusių ir ŽIV, gydymas”).						
Atazanaviras 300 mg vieną kartą per parą (vartojamas tuo pačiu laiku) Mechanizmas: gali padidėti paritapreviro ekspozicija dėl atazanaviro sukkelto <i>OATP1B1/B3</i> ir CYP3A slopinimo.	Viekirax + dasabuviras	atazanaviro ↔	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Rekomenduojama atazanaviro (be ritonaviro) dozė yra 300 mg vartojant derinyje su Viekirax ir dasabuviru. Atazanavirą reikia vartoti tuo pačiu laiku, kaip ir Viekirax kartu su dasabuviru. Ritonaviro dozė, esanti Viekirax sudėtyje, sustiprins atazanaviro farmakokinetiką). Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru, dozės keisti nereikia. Gydymas atazanaviru + Viekirax be dasabuviro nerekomenduojamas (paritapreviro ↑). Atazanaviro ir Viekirax + dasabuviro derinys didina bilirubino koncentraciją, ypač, kai pagal hepatito C gydymo planą kartu vartojamas ribavirinas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).
		ombitasviro ↓	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		paritapreviro ↑	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
		dasabuviro ↔	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
	Viekirax be dasabuviro	atazanaviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		paritapreviro ↑	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
		ombitasviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
Atazanaviras / ritonaviras 300/100 mg	Viekirax + dasabuviras	atazanaviro ↔	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		ombitasviro ↔	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJA MAS KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos	
vieną kartą per parą (vartojama po 12 valandų) Mechanizmas: gali padidėti paritapreviro ekspozicija dėl atazanaviro sukkelto <i>OATP1B1/B3</i> ir CYP3A slopinimo ir papildomos ritonaviro dozės sukkelto CYP3A slopinimo.		paritapreviro ↑	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)		
		dasabuviro ↔	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)		
	Viekirax be dasabuviro	Netirta: Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.					
Darunaviras 800 mg vieną kartą per parą (vartojami tuo pačiu laiku) Mechanizmas: nežinomas	Viekirax + dasabuviras	darunaviro ↓	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Rekomenduojama darunaviro dozė yra 800 mg vieną kartą per parą be ritonaviro, vartojant tuo pačiu laiku, kaip ir Viekirax + dasabuviras (ritonaviro dozė, esanti Viekirax, sustiprins darunaviro farmakokinetiką). Tokį gydymo planą galima taikyti, kai nėra didelio atsparumo PI (t. y. nėra su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų) (taip pat žr. 4.4 skyrių). Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru, dozės keisti nereikia. Darunaviro vartoti kartu su Viekirax +	
		ombitasviro ↔	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)		
		paritapreviro ↑	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)		
		dasabuviro ↔	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)		
		Viekirax be dasabuviro	darunaviro ↔	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)		0,74 (0,63-0,88)
		ombitasviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
		paritapreviro ↑	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)		

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
						dasabuviru nerekomenduojama pacientams, kuriems pasireiškė didelis atsparumas PI. Gydymas darunaviru + Viekirax be dasabuviro nerekomenduojamas (paritapreviro ↑).
Darunaviras / ritonaviras	Viekirax + dasabuviras	darunaviro ↔	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
600/100 mg du kartus per parą		ombitasviro ↓	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
Mechanizmas: nežinomas		paritapreviro ↓	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		dasabuviro ↓	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
Darunaviras / ritonaviras	Viekirax + dasabuviras	↑ darunaviro	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
800/100 mg vieną kartą per parą		ombitasviro ↔	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
(vartojama po 12 valandų)		paritapreviro ↓	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		dasabuviro ↓	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
Mechanizmas: nežinomas	Viekirax be dasabuviro	Netirta: Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą Mechanizmas: gali padidėti paritapreviro ekspozicija dėl lopinaviro ir didesnės ritonaviro dozės sukeltos CYP3A / šalinimo iš ląstelių nešiklių slopinimo	Viekirax + dasabuviras	lopinaviro ↔	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
		ombitasviro ↔	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		paritapreviro ↑	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		dasabuviro ↔	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax be dasabuviro	lopinaviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		ombitasviro ↑	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		paritapreviro ↑	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)	
Indinaviras Sakvinaviras Tipranaviras Mechanizmas: Proteazės inhibitoriai slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas paritapreviro ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI ŽIV GYDYMUI: NENUKLEOZIDŲ ATVIRKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAI						
Rilpivirinas ² 25 mg vieną kartą per parą ryte su maistu Mechanizmas: ritonaviras	Viekirax + dasabuviras	rilpivirino ↑	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Viekirax kartu su rilpivirinu vieną kartą per parą galima skirti tik pacientams, kuriems nėra žinomo QT intervalo pailgėjimo
		ombitasviro ↔	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		paritapreviro ↑	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		dasabuviro ↔	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
slopina CYP3A4.	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				ir kuriems nėra skiriami kiti vaistiniai preparatai, galintys ilginti QT intervalą. Jeigu vartojamas toks derinys, reikia pakartotinai registruoti EKG (žr. 4.4 skyrių). Su dasabuviru ar be jo vartojamo Viekirax dozės keisti nereikia.
Efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilio fumaratas 600/300/200 mg vieną kartą per parą Mechanizmas: efavirenzas gali sužadinti CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Taikant gydymo planą, kurio pagrindą sudaro efavirenzas (fermentų induktorius), kartu su gydymu paritapreviru / ritonaviru + dasabuviru, suaktyvėjo ALT ir todėl tyrimas buvo nutrauktas anksčiau nei buvo numatyta.				Vartoti kartu su efavirenzu negalima (žr. 4.3 skyrių).
Nevirapinas etravirinas	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: ombitasviro ↓ paritapreviro ↓ dasabuviro ↓				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI ŽIV GYDYMUI: INTEGRAZĖS SEKOS PERNĄŠOS INHIBITORIAI						
Dolutegraviras 50 mg kartą per parą Mechanizmas: galimai dėl to, kad paritapreviras, dasabuviras ir ombitasviro slopina UGT1A1 ir	Viekirax + dasabuviras	dolutegraviro ↑	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Dolutegraviro vartojant su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
		ombitasviro ↔	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		paritapreviro ↔	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		dasabuviro ↔	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
ritonaviras slopina CYP3A4						
Raltegraviras 400 mg du kartus per parą Mechanizmas: raltegraviro ekspozicija gali padidėti dėl paritapreviro, ombitasviro ir dasabuviro sukulto UGT1A1 slopinimo.	Viekirax + dasabuviras	raltegraviro ↑	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Raltegraviro arba Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
		Vartojant kartu, kliniškai reikšmingų dasabuviro, paritapreviro ir ombitasviro ekspozicijos pokyčių nepastebėta (remiantis ankstesnių duomenų palyginimu).				
	Viekirax be dasabuviro	raltegraviro ↑	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Vartojant kartu, kliniškai reikšmingų dasabuviro, paritapreviro ir ombitasviro ekspozicijos pokyčių nepastebėta (remiantis ankstesnių duomenų palyginimu).				
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI ŽIV GYDYMUI: NUKLEOZIDŲ INHIBITORIAI						
Abakaviras / lamivudinas 600/300 mg kartą per parą	Viekirax + dasabuviras	abakaviro ↔	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	ND	Abakaviro ar lamivudino vartojant su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
		lamivudin o ↓	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		ombitasviro o ↔	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		paritapreviro ↔	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		dasabuviro ↔	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
Emtricitabinas / tenofoviras 200 mg vieną kartą per parą / 300 mg vieną kartą per parą	Viekirax + dasabuviras	emtricitabin o ↔	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Emtricitabino / tenofoviro ir Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
		tenofoviro ↔	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		ombitasviro ↔	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		paritapreviro ↓	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		dasabuviro ↔	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax be dasabuviro	emtricitabin o ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		tenofoviro ↔	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		ombitasviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		paritapreviro ↔	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)	

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos	
ANTIVIRUSINIAI VAISTINIAI PREPARATAI ŽIV GYDYMUI: FARMAKOKINETIKOS SUSTIPRINTOJAI							
Gydymo planai, pagal kuriuos vartojama kobicistato Mechanizmas: kobicistatas slopina CYP3A4	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: ombitasviro ↑ paritapreviro ↑ dasabuviro ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).	
HMG KoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI							
Rozuvastatinas 5 mg vieną kartą per parą Mechanizmas: paritapreviras slopina <i>OATP1B</i> ir paritapreviras, ritonaviras ar dasabuviras slopina <i>BCRP</i> .	Viekirax + dasabuviras	rozuvasatino ↑	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Didžiausia rozuvasatino paros dozė turi būti 5 mg (žr. 4.4 skyrių). Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru, dozės keisti nereikia.	
		ombitasviro ↔	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)		
		paritapreviro ↑	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)		
		dasabuviro ↔	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)		
	Viekirax be dasabuviro	rozuvasatino ↑	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	Didžiausia rozuvasatino paros dozė turi būti 10 mg (žr. 4.4 skyrių). Viekirax dozės keisti nereikia.	
		ombitasviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
		paritapreviro ↑	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)		
	Pravastatinas 10 mg vieną kartą per parą Mechanizmas: paritapreviras slopina <i>OATP1B1</i> .	Viekirax + dasabuviras	pravastatino ↑	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	ND	Pravastatino dozę sumažinti iki 50 %. Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
ombitasviro ↔			0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)		
dasabuviro ↔			1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)		
paritapreviro ↔			0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)		
Viekirax be dasabuviro		pravastatino ↑	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
		ombitasviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
		paritapreviro ↑	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)		
Fluvastatinas Mechanizmas: paritapreviras slopina <i>OATP1B</i> / <i>BCRP</i> .		Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: fluvastatino ↑ pitavastatino ↑				

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
Pitavastatinas Mechanizmas: paritapreviras slopina <i>OATP1B</i> .						rekomenduojama laikinai pertraukti fluvastatino ir pitavastatino vartojimą. Jeigu gydymo laikotarpiu reikia vartoti statinų, galima skirti mažesnę pravastatino ar rozuvastatino dozę.
Lovastatinas Simvastatinas Atorvastatinas Mechanizmas: CYP3A4 / <i>OATP1B</i> slopinimas.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: lovastatino, simvastatino, atorvastatino ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
IMUNOSUPRESANTAI						
Ciklosporinas Vienkartinė 30 mg dozė vieną kartą per parą ³ Mechanizmas: poveikis ciklosporinui pasireiškia, nes ritonaviras slopina CYP3A4 ir gali padidėti paritapreviro ekspoziciją, nes ciklosporinas slopina <i>OATP</i> / <i>BCRP</i> / <i>P-gp</i> .	Viekirax + dasabuviras	ciklosporino ↑	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Pradėjus vartoti kartu su Viekirax, reikia vartoti vieną penktadalį visos ciklosporino paros dozės vieną kartą per parą kartu su Viekirax. Reikia matuoti ciklosporino koncentracijas ir prireikus keisti dozę ir (arba) dozavimo dažnį.
		ombitasviro ↔	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		paritapreviro ↑	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
		dasabuviro ↓	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax be dasabuviro	ciklosporino ↑	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
		ombitasviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		paritapreviro ↑	1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)	
Everolimuzas 0,75 mg vienkartinė dozė	Viekirax + dasabuviras	everolimuzo ↑	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) ⁴	Viekirax vartoti kartu su everolimuzu nerekomenduojama dėl reikšmingo everolimuzo, kurio
		ombitasviro ↔	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		paritapreviro ↔	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJA MAS KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
Mechanizmas: poveikis everolimuzui pasireiškia, nes ritonaviras slopina CYP3A4.		dasabuviro ↔	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	dozės negalima tinkamai koreguoti dėl tiekiamų stiprumų poveikio padidėjimo (žr. 4.4 skyrių).
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Tikimasi panašaus poveikio, kaip stebėtas vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
Sirolimuzas 0,5 mg vienkartinė dozė ⁵ Mechanizmas: poveikis sirolimuzui pasireiškia, nes ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax + dasabuviras	sirolimuzo ↑	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) ⁶	Sirolimuzo vartoti kartu su Viekirax bei dasabuviru nerekomenduojama, nebent nauda viršija riziką (žr. 4.4 skyrių). Jei sirolimuzas vartojamas kartu su Viekirax bei dasabuviru, jo reikia vartoti po 0,2 mg du kartus per savaitę (kas 3 ar 4 dienas, kiekvieną savaitę tomis pačiomis dienomis). Reikia stebėti sirolimuzo koncentraciją kraujyje kas 4 ar 7 dienas, kol bus užfiksuotos 3 iš eilės mažiausios koncentracijos, rodančios stabilią sirolimuzo koncentraciją. Sirolimuzo dozę ir (arba) dozavimo dažnį reikia koreguoti pagal poreikį Praėjus 5 dienoms po gydymo Viekirax bei dasabuviru pabaigos, reikia grįžti prie buvusios prieš gydymą Viekirax bei dasabuviru sirolimuzo dozės ir
		ombitasviro ↔	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		paritapreviro ↔	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	
		dasabuviro ↔	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Tikimasi panašaus poveikio, kaip stebėtas vartojant Viekirax + dasabuvirą.				

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos	
						dozavimo dažnio, bei prie įprasto sirolimuzo koncentracijos kraujyje stebėjimo.	
Takrolimuzas vienkartinė 2 mg dozė ⁷ Mechanizmas: poveikis takrolimuzui pasireiškia, nes ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax + dasabuviras	takrolimuzo ↑	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Takrolimuzo vartoti kartu su Viekirax bei dasabuviru nerekomenduojama, nebent nauda viršija riziką (žr. 4.4 skyrių). Jei takrolimuzas vartojamas kartu su Viekirax bei dasabuviru, takrolimuzo negalima vartoti tą pačią dieną, kai pradedamas Viekirax bei dasabuviro vartojimas. Sumažinus dozę, atsižvelgiant į takrolimuzo koncentraciją kraujyje, takrolimuzą galima vėl pradėti vartoti kitą dieną po Viekirax bei dasabuviro vartojimo. Rekomenduojama takrolimuzo dozė – 0,5 mg kas 7 dienas. Takrolimuzo koncentraciją kraujyje reikia stebėti pradedant vartojimą ir viso vartojimo kartu su Viekirax bei dasabuviru metu, jo dozė ir (arba) dozavimo dažnį reikia koreguoti pagal poreikį. Baigus gydymą Viekirax bei	
		ombitasviro ↔	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)		
		paritapreviro ↓	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)		
		dasabuviro ↔	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)		
	Viekirax be dasabuviro	takrolimuzo ↑	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)		
		ombitasviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
		paritapreviro ↓					

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJA MAS KARTU SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
						dasabuviru tinkama takrolimuzo dozė bei dozavimo dažnis turi būti nustatytas įvertinus takrolimuzo koncentraciją kraujyje.
INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENOMIMETIKAI						
Salmeterolis Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: salmeterolio ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
INSULINO SEKRECIJĄ SKATINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI						
Repaglinidas Mechanizmas: paritapreviras slopina <i>OATP1B1</i> .	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: repaglinido ↑				Reikia gydyti atsargiai ir gali prireikti sumažinti repaglinido dozę vartojant kartu su Viekirax, kartu su dasabuviru ar be dasabuviro.
MIORELAKSANTAI						
Karizoprodolis 250 mg vienkartinė dozė Mechanizmas: ritonaviras indukuoja CYP2C19	Viekirax su dasabuviru	karizoprodolio ↓	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	ND	Karizoprodolio dozės keisti nereikia. Jei yra klinikinių indikacijų, galima didinti dozę.
		ombitasviro ↔	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		paritaprevir ↔	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
		dasabuviro ↔	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
Ciklobenzaprinas 5 mg vienkartinė dozė Mechanizmas: sumažėjimas galimai dėl ritonaviro indukcijos CYP1A2	Viekirax su dasabuviru	ciklobenzaprino ↓	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	ND	Ciklobenzaprino dozės keisti nereikia. Jei yra klinikinių indikacijų, galima didinti dozę.
		ombitasviro ↔	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		paritapreviro ↔	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
		dasabuviro ↔	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
NARKOTINIAI ANALGETIKAI						
Paracetamolis (duodamas kaip fiksuota hidrocodono / paracetamolio dozė) 300 mg vienkartinė dozė	Viekirax + dasabuviras	paracetamolio ↔	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	ND	Paracetamolio vartojant su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru arba be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
		ombitasviro ↔	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		paritapreviro ↔	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		dasabuviro ↔	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
Hidrocodonas (duodamas kaip fiksuota hidrocodono / paracetamolio dozė) 5 mg vienkartinė dozė Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4	Viekirax + dasabuviras	hidrocodono ↑	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	ND	Vartojant kartu su Viekirax su dasabuviru arba be dasabuviro reikia apsvarstyti hidrocodono dozės sumažinimą 50 % ir / arba klinikinį stebėjimą.
		Dasabuviro, ombitasviro ir paritapreviro pokyčiai tokie patys, kaip aukščiau nurodyta sąveika su paracetamoliu.				
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
OPIOIDAI						
Metadonas 20-120 mg vieną kartą per parą ⁸	Viekirax + dasabuviras	R-metadono ↔	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Metadono ir Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, dozių keisti nereikia.
		S- metadono ↔	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		paritapreviro / ombitasviro / dasabuviro ↔ (remiantis kryžminio tyrimo palyginimu)				
	Viekirax be dasabuviro	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
Buprenorfinas / naloksonas 4-24 mg / 1-6 mg vieną kartą per parą ⁸ Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4, o paritapreviras, ombitasviras ir dasabuviras slopina UGT.	Viekirax + dasabuviras	buprenorfino ↑	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Buprenorfino / naloksono ir Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, dozių keisti nereikia.
		norbuprenorfino ↑	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		naloksono ↑	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	ND	
		ombitasviro / paritapreviro / dasabuviro ↔ (remiantis kryžminio tyrimo palyginimu)				
	Viekirax be dasabuviro	buprenorfino ↑	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	
		norbuprenorfino ↑	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		naloksono ↔				
		ombitasviro / paritapreviro ↔ (remiantis kryžminio tyrimo palyginimu)				
FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI						
Sildenafilis (gydant plautinę hipertenziją) Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: sildenafilio ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių).
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI						
Omeprazolas 40 mg vieną kartą per parą Mechanizmas: ritonaviras sužadina CYP2C19.	Viekirax + dasabuviras	omeprazolo ↓	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	ND	Jeigu yra klinikinių indikacijų, reikia vartoti didesnes omeprazolo dozes. Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
		ombitasviro ↔	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		paritapreviro ↔	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
		dasabuviro ↔	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax be dasabuviro	omeprazolo ↓	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	ND	
		ombitasviro ↔	Sąveikos dydis buvo panašus į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.			
		paritapreviro ↔				

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMA KARTU SU	POVEIKIS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klinikinės pastabos
Ezomeprazolas Lansoprazolas Mechanizmas: ritonaviras sužadina CYP2C19.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: ezomeprazolo, lansoprazolo ↓				Jeigu yra klinikinių indikacijų, reikia vartoti didesnes ezomeprazolo / lansoprazolo dozes.
SEDACIJĄ SUKELIANTYS / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI						
Zolpidemas Vienkartinė 5 mg dozė	Viekirax + dasabuviras	zolpidemo ↔	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	ND	Zolpidemo dozės keisti nereikia. Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
		ombitasviro ↔	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		paritapreviro ↓	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
		dasabuviro ↔	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
Alprazolamas Vienkartinė 0,5 mg dozė Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax + dasabuviras	alprazolamo ↑	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	ND	Rekomenduojama stebėti pacientų klinikinę būklę. Atsižvelgiant į klinikinį atsaką, galima apgalvotai sumažinti alprazolamo dozę. Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, dozės keisti nereikia.
		ombitasviro ↔	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		paritapreviro ↔	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		dasabuviro ↔	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJAMAS KARTU SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
Geriamasis midazolamas Triazolamas Mechanizmas: ritonaviras slopina CYP3A4.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: midazolamo ar triazolamo ↑				Vartoti kartu negalima (žr. 4.3 skyrių). Skiriant vartoti kartu su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, parenteriniu būdu vartojamą midazolamą, reikia atidžiai stebėti paciento klinikinę būklę, nes gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas ir (arba) pailgėti sedacija, ir reikia apgalvotai keisti dozavimą.
Diazepamas 2 mg vienkartinė dozė Mechanizmas: ritonaviras indukuoja CYP2C19	Viekirax + dasabuviras	diazepamo ↓	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	ND	Diazepamo dozės keisti nereikia. Jei yra klinikinių indikacijų, galima didinti dozę.
		nordiazepamo ↓	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	ND	
		ombitasviro ↔	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		paritapreviro ↔	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		dasabuviro ↔	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax be dasabuviro	Netirta. Numatomas panašus poveikis į stebėtą vartojant Viekirax + dasabuvirą.				
SKYDLIAUKĖS HORMONAI						
Levotiroksinas Mechanizmas: paritapreviras, ombitasviro ir dasabuviras slopina UGT1A1.	Viekirax kartu su dasabuviru arba be dasabuviro	Netirta. Numatomas: levotiroksino ↑				Reikia stebėti paciento klinikinę būklę ir gali prireikti keisti levotiroksino dozę.
1. 800/200 mg lopinaviro / ritonaviro vieną kartą per parą (skirta vakare) taip pat buvo skirta kartu su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru ar be dasabuviro. DAAs ir lopinaviro poveikis C_{max} ir AUC buvo panašūs į stebėtą, skiriant 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro du kartus per parą kartu su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru ar be dasabuviro.						

Vaistinis preparatas / galimas sąveikos mechanizmas	VARTOJA MAS KARTU SU	POVEIKIS	C_{max}	AUC	C_{trough}	Klinikinės pastabos
2. Tyrimo metu kitose dviejose grupėse rilpivirinas taip pat buvo skirtas su maistu vakare ir praėjus 4 valandoms po pietų kartu su Viekirax + dasabuviru. Poveikis rilpivirino ekspozicijai buvo panašus kaip ir poveikis, stebėtas rilpiviriną skiriant ryte su maistu kartu su Viekirax + dasabuviru (parodyta pirmiau esančioje lentelėje). 3. 100 mg vieno ciklosporino, 10 mg dozė, vartojama kartu su Viekirax, ir 30 mg dozė, vartojama kartu su Viekirax + dasabuviru. Sąveikos su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, atveju pateiktos pagal dozę normalizuotos ciklosporino reikšmės. 4. C_{12} = koncentracija po 12 valandų pavartojus vienkartinę everolimuzo dozę. 5. Buvo skiriama 2 mg vieno sirolimuzo ir 0,5 mg sirolimuzo kartu su Viekirax + dasabuviru. Sąveikos su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru, atveju pateiktos pagal dozę normalizuotos sirolimuzo reikšmės. 6. C_{24} = koncentracija po 24 valandų pavartojus vienkartinę ciklosporino, takrolimuzo ar sirolimuzo dozę. 7. Buvo skiriama 2 mg vieno takrolimuzo, 0,5 mg – kartu su Viekirax ir 2 mg takrolimuzo kartu su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru. Sąveikos su Viekirax, vartojamu kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, atveju pateiktos pagal dozę normalizuotos takrolimuzo reikšmės. 8. Pagal dozę normalizuoti metadono, buprenorfino ir naloksono parametrai. Pastaba. Viekirax ir dasabuviro dozės buvo tokios: 25 mg ombitasviro, 150 mg paritapreviro, 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą ir 400 mg arba 250 mg dasabuviro du kartus per parą. Dasabuviro ekspozicijos, kurios buvo pasiektos vartojant 400 mg farmacinę formą ir 250 mg tabletes, buvo panašios. Viekirax, vartojamas kartu su dasabuviru ar be dasabuviro, buvo skiriamas kartotinėmis dozėmis visuose vaistų sąveikos tyrimuose, išskyrus vaistų sąveikos tyrimus su karbamazepinu, gemfibroziliu, ketokonazolu ir sulfametoksazolu / trimetoprimu.						

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Pacientės ir pacientų partnerės turi imtis visų atsargumo priemonių, kad nepastotų, vartodamos Viekirax kartu su ribavirinu. Ribavirinas sukėlė reikšmingą teratogeninį ir (arba) embriocidinį poveikį visų tirtų rūšių gyvūnams. Todėl ribavirino negalima vartoti moterims nėštumo metu ir vyrams, jeigu jų partnerė yra nėščia. Daugiau informacijos pateikta ribavirino preparato charakteristikų santraukoje.

Pacientėms: Vaisingoms moterims negalima vartoti ribavirino, išskyrus atvejus, kai naudojamas veiksmingas kontracepcijos metodas gydymo ribavirinu metu ir 4 mėnesius po gydymo pabaigos. Etinilestradiolio negalima vartoti kartu su Viekirax (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Pacientams ir jų partnerėms: pacientai vyrai arba jų vaisingo amžiaus partnerės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo ribavirinu metu ir 7 mėnesius po gydymo pabaigos.

Nėštumas

Duomenų apie Viekirax vartojimą moterims nėštumo metu yra labai mažai. Ombitasviro ir paritapreviro / ritonaviro tyrimuose su gyvūnais buvo pastebėta apsigimimų (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Viekirax negalima vartoti nėštumo metu arba vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingos kontracepcijos.

Jeigu ribavirinas vartojamas kartu su Viekirax, galioja kontraindikacija, draudžianti vartoti ribaviriną nėštumo metu (taip pat žr. ribavirino preparato charakteristikų santrauką).

Žindymas

Nežinoma, ar paritapreviras / ritonaviras ar ombitasviro ir jų metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Turimi tyrimų su gyvūnais farmakokinetikos duomenys parodė, kad veikliosios medžiagos ir metabolitai išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių). Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą žindomiems naujagimiams ar kūdikiams, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Viekirax, atsižvelgiant į gydymo svarbą motinai. Pacientėms / pacientams kartu skiriant ribaviriną, reikia perskaityti ir ribavirino preparato charakteristikų santrauką.

Vaisingumas

Duomenų apie Viekirax poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai nerodo kenksmingo poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Viekirax gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientai turi būti informuoti, kad gydymo Viekirax, dasabuviro ir ribavirino deriniu metu pasireiškė nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

.

Remiantis tiriamųjų, vartojusių Viekirax ir dasabuvirą kartu su ribavirinu, duomenimis, nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai (daugiau kaip 20 % tiriamųjų), buvo nuovargis ir pykinimas. Gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų visam laikui nutraukusių pacientų proporcija buvo 0,2 % (5 iš 2 044) tiriamųjų, o ribavirino dozė dėl nepageidaujamų reakcijų buvo sumažinta 4,8 % (99 iš 2 044) tiriamųjų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Saugumo santrauka paremta sukauptais tiriamųjų gavusių Viekirax ir dasabuvirą su ribavirinu arba be jo duomenimis, 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų metu.

Dauguma 3 lentelėje pateiktų nepageidaujamų reakcijų, pastebėtų gydymo Viekirax ir dasabuviru metu, buvo 1-ojo sunkumo laipsnio.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos toliau pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) arba labai retas ($< 1/10\ 000$).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant Viekirax su dasabuviru ir su ribavirinu arba be jo

Dažnis	Viekirax + dasabuviras + ribavirinas* N = 2 044	Viekirax + dasabuviras N = 588
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>		
Dažnas	Anemija	
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>		
Dažnis nežinomas	Anafilaksinės reakcijos	Anafilaksinės reakcijos
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>		
Nedažnas	Dehidracija	
<i>Psichikos sutrikimai</i>		
Labai dažnas	Nemiga	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>		
Labai dažnas	Pykinimas, viduriavimas	
Dažnas	Vėmimas	
<i>Kepenų ir tulžies pūslės sutrikimai</i>		
Dažnis nežinomas	Kepenų dekompensacija ir kepenų nepakankamumas	Kepenų dekompensacija ir kepenų nepakankamumas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		
Labai dažnas	Niežėjimas	
Dažnas		Niežėjimas
Retas	Angioneurozinė edema	Angioneurozinė edema
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>		
Labai dažnas	Silpnumas Nuovargis	

* Duomenys apima visus į II bei III fazės klinikinius tyrimus įtrauktus tiriamuosius, užsikrėtusius 1-ojo HCV genotipo infekcija, įskaitant ir tiriamuosius, sergančius kepenų ciroze.

Pastaba: informacija apie laboratorinių tyrimų pokyčius pateikta 4 lentelėje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Tiriamiesiems, kuriems yra kompensuota cirozė, palyginti su tiriamaisiais, kuriems cirozės nėra, buvo didesnis netiesioginės hiperbilirubinemijos dažnis, kai ribavirinas buvo gydymo režimo dalis.

Nenormalūs laboratorinių tyrimų rodmenys

Atrinktų laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčiai aprašyti 4 lentelėje. Kad būtų paprasčiau, duomenys lentelėje pateikti vieni šalia kitų. Tiesioginis palyginimas tarp tyrimų nebuvo atliktas dėl skirtingų tyrimų planų.

4 lentelė. Atrinkti gydymo metu atsiradę laboratorinių tyrimų pokyčiai

Laboratoriniai parametrai	<i>SAPPHIRE I ir II</i>	<i>PEARL II, III ir IV</i>	<i>TURQUOISE II</i> (tiriamieji, sergantys kepenų ciroze)
	Viekirax ir dasabuviras + ribavirinas 12 savaičių N = 770 n (%)	Viekirax ir dasabuviras 12 savaičių N = 509 n (%)	Viekirax ir dasabuviras + ribavirinas 12 arba 24 savaitės N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × VNR* (3 laipsnis)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
>20 × VNR (4 laipsnis)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hemoglobinas			
<100-80 g/l (2 laipsnis)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
<80-65 g/l (3 laipsnis)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
<65 g/l (4 laipsnis)	0	0	1/380 (0,3 %)
Bendras bilirubinas			
>3-10 × VNR (3 laipsnis)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
>10 × VNR (4 laipsnis)	1/765 (0,1 %)	0	0
*VNR – viršutinė tyrimo normos riba pagal tyrimą atlikusią laboratoriją.			

ALT aktyvumo padidėjimas serume

Klinikinių tyrimų, atliktų su Viekirax ir dasabuviru, vartojamų su ribavirinu arba be jo, jungtinės analizės duomenimis, pradėjus gydymą 1 % tiriamųjų pasireiškė ALT aktyvumo padidėjimas serume, daugiau kaip 5 kartus viršijantis viršutinę normos ribą (VNR). Kadangi tokio padidėjimo dažnis tarp moterų, vartojusių etinilestradiolio turinčių vaistų, buvo 26 %, tokie vaistai yra kontraindikuotini, vartojant Viekirax su dasabuviru arba be jo. ALT aktyvumo pakilimo dažnis nebuvo padidėjęs, vartojant su kitais estrogenais, dažnai vartojamais pakeičiamajai hormonų terapijai (pvz., estradioliu ir konjuguotais estrogenais). ALT aktyvumo padidėjimas dažniausiai pasireiškė be simptomų, dažniausiai pasireiškė per pirmąsias 4 gydymo savaites (vidutinis pasireiškimo laikas 20 dienų, intervalas 8-57 dienų) ir dauguma atvejų išnyko tęsiant gydymą. Dvi pacientės nutraukė Viekirax ir dasabuviro vartojimą dėl ALT aktyvumo padidėjimo, įskaitant vieną pacientę, kuri vartojo etinilestradiolį. Trys pacientės laikinai (nuo 1 iki 7 dienų) pertraukė Viekirax ir dasabuviro vartojimą, įskaitant vieną pacientę, kuri vartojo etinilestradiolį. Dauguma šių ALT aktyvumo padidėjimo atvejų buvo laikini ir įvertinti, kaip susiję su vaistu. ALT aktyvumo padidėjimas dažniausiai nebuvo susijęs su bilirubino koncentracijos padidėjimu. Kepenų cirozė nebuvo ALT aktyvumo padidėjimo rizikos veiksniu (žr. 4.4 skyrių).

Bilirubino koncentracijos serume padidėjimas

Buvo stebėtas laikinas bilirubino (daugiausia netiesioginio) koncentracijos Viekirax ir dasabuvirą kartu su ribavirinu vartojančių tiriamųjų serume padidėjimas, susijęs su paritapreviro sukeltu bilirubino nešiklių *OATP1B1/1B3* slopinimu ir ribavirino sukelta hemolize. Bilirubino koncentracijos padidėjimas pasireiškė pradėjus gydymą, didžiausias padidėjimas buvo stebėtas 1-ąją gydymo savaitę, o tęsiant gydymą padidėjimas dažniausiai išnykdavo. Bilirubino koncentracijos padidėjimas nebuvo susijęs su aminotransferazės aktyvumo padidėjimu. Netiesioginio bilirubino koncentracijos padidėjimo dažnis buvo mažesnis tiriamiesiems, kurie nevartojo ribavirino.

Pacientai, kuriems buvo persodintos kepenys

Bendrieji saugumo duomenys tiriamiesiems, kuriems buvo persodintos kepenys, užsikrėtusiems HCV infekcija, kurie vartojo Viekirax ir dasabuvirą bei ribaviriną (kartu su imuninę sistemą slopinančiais vaistiniais preparatais) buvo panašūs į tiriamųjų, kurie III fazės klinikinių tyrimų metu buvo gydyti Viekirax ir dasabuviru bei ribavirinu, nors kai kurios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė dažniau.

Dešimčiai tiriamųjų (29,4 %) bent vieną kartą po tyrimo pradžios buvo nustatyta mažesnė kaip 10 g/dl hemoglobino koncentracija. Dešimčiai iš 34 tiriamųjų (29,4 %) buvo koreguota ribavirino dozė dėl hemoglobino sumažėjimo ir 2,9 % (1 iš 34) teko pertraukti ribavirino vartojimą. Ribavirino dozės keitimas neturėjo įtakos ilgalaikio virusologinio atsako (IVA, ang. *sustained virologic response*, SVR) dažniui. Penkiems tiriamiesiems teko paskirti eritropoetiną, visų jų pradinė ribavirino dozė buvo 1 000-1 200 mg per parą. Nė vienam tiriamajam nebuvo perpiltas kraujas.

Pacientai, kurie kartu yra užsikrėtę ŽIV / HCV

Bendrieji saugumo duomenys tiriamiesiems, kartu užsikrėtusiems HCV / ŽIV-1, buvo panašūs į tiriamųjų, kurie buvo užsikrėtę tik HCV. Laikinas bendrojo bilirubino (dažniausiai netiesioginio) koncentracijos padidėjimas, daugiau kaip 3 kartus viršijantis VNR, pasireiškė 17 (27,0 %) tiriamųjų; 15 iš jų buvo gydyti atazanaviru. Nė vienam tiriamajam, kuriam pasireiškė hiperbilirubinemija, nebuvo nustatyta gretutinio aminorasferazių suaktyvėjimo.

GT1 užsikrėtę tiriamieji su kepenų ciroze arba be jos, su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu arba galutine inkstų ligos stadija (GILS)

Gydymas Viekirax ir dasabuviru (kartu su ribavirinu arba be jo) buvo tirtas 68 tiriamiesiems su 1 genotipo infekcija, kartu esant kepenų cirozei arba jai nesant, esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui arba GILS (žr. 5.1 skyrių). Tiriamųjų su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu bendras saugumo profilis buvo panašus į saugumo profilį, kuris buvo nustatytas III fazės tyrimuose tiriamiesiems be sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo, išskyrus tai, kad didesniai skaičiai tiriamųjų reikėjo atlikti intervencijas dėl su ribavirinu susijusio serumo hemoglobino kiekio sumažėjimo. Pradinio įvertinimo metu, pacientų vartojusių ribaviriną hemoglobino koncentracijos vidurkis buvo 12,1 g/dl, o gydymo kurso pabaigoje buvo stebimas hemoglobino sumažėjimo vidurkis 1,2 g/dl. Trisdešimt devyniems iš 50 tiriamųjų, gydytų ribavirinu, reikėjo laikinai nutraukti ribavirino vartojimą, 11 iš šių tiriamųjų taip pat buvo taikomas gydymas eritropoetinu. Keturių tiriamųjų hemoglobino koncentracija sumažėjo iki < 8 g/dl. Dviems tiriamiesiems buvo atlikta kraujo transfuzija. Nepageidaujamos anemijos reakcijos nebuvo nustatytos 18 tiriamųjų, užsikrėtusių GT1b, kuriems nebuvo taikytas gydymas ribavirinu. Gydymas Viekirax su dasabuviru arba be jo (be ribavirino) taip pat buvo tirtas 18 GT1a ir GT4 užsikrėtusių tiriamųjų. Šiems tiriamiesiems nebuvo nustatyta jokių nepageidaujamų anemijos reakcijų.

Vaikų populiacija

Viekirax saugumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams nenustatyti. Duomenų nėra.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia aprašyta sveikų savanorių išgerta vienkartinė dozė buvo 400 mg paritapreviro (kartu su 100 mg ritonaviro), 200 mg ritonaviro (kartu su 100 mg paritapreviro) ir 350 mg ombitasviro. Nebuvo pastebėta su paritapreviru, ritonaviru ar ombitasviro susijusių nepageidaujamų reakcijų. Laikinas netiesioginio bilirubino koncentracijos padidėjimas pastebėtas, vartojant didžiausias paritapreviro / ritonaviro dozes. Perdozavimo atveju rekomenduojama stebėti, ar pacientui neatsiranda kokių nors nepageidaujamų reakcijų ar poveikio požymių ar simptomų ir nedelsiant pradėti tinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys antivirusiniai vaistiniai preparatai, tiesiogiai virusą veikiantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – J05AP53.

Veikimo mechanizmas

Viekirax, vartojamas kartu su dasabuviru, veikia trimis skirtingais tiesioginio poveikio antivirusinių vaistinių preparatų veikimo mechanizmais, o dėl jų nepersidengiančių atsparumo mechanizmų, HCV yra paveikiamas įvairiuose viruso dauginimosi ciklo etapuose. Dasabuviro farmakologinės savybės aprašytos šio preparato charakteristikų santraukoje.

Ritonaviras

Ritonaviras neveikia HCV. Ritonaviras yra CYP3A inhibitorius, kuris padidina sisteminę CYP3A substrato paritapreviro ekspoziciją.

Ombitasviras

Ombitasviras yra HCV NS5A, kuri yra būtina viruso replikacijai, inhibitorius.

Paritapreviras

Paritapreviras yra HCV NS3/4A proteazės, kurios reikia HCV koduojamų poliproteinų proteoliziniui suardymui (į brandžios formos NS3, NS4A, NS4B, NS5A ir NS5B baltymus) ir kuri yra būtina viruso replikacijai, inhibitorius.

Aktyvumas ląstelių kultūroje ir (arba) biocheminiai tyrimai

Ombitasviras

Ombitasviro EC_{50} prieš 1a-H77 ir 1b-Con1 genotipų padermes HCV replikono ląstelių kultūros mėginyje buvo atitinkamai 14,1 pmol/l ir 5,0 pmol/l. Ombitasviro aktyvumas sumažėjo nuo 11 iki 13 kartų mėginyje su 40 % žmogaus plazmos. Vidutinis ombitasviro EC_{50} prieš replikoną, turintį NS5A, išskirtą iš negydytų tiriamųjų 1a ir 1b genotipų izoliatų, HCV replikono ląstelių kultūros mėginyje buvo atitinkamai 0,66 pmol/l (kitimo sritis nuo 0,35 pmol/l iki 0,88 pmol/l; $n = 11$) ir 1,0 pmol/l (kitimo sritis nuo 0,74 pmol/l iki 1,5 pmol/l; $n = 11$). Ombitasviro EC_{50} rodmenys prieš replikoną su NS5A, gautu iš vieno 2a, 2b, 3a, 4a, 5a ir 6a genotipo izoliato, sukonstruotose ląstelių linijose buvo atitinkamai 12 pmol/l, 4,3 pmol/l, 19 pmol/l, 1,7 pmol/l, 3,2 pmol/l ir 366 pmol/l.

Paritapreviras

Paritapreviro EC_{50} prieš 1a-H77 ir 1b-Con1 genotipų padermes HCV replikono ląstelių kultūros mėginyje buvo atitinkamai 1,0 nmol/l ir 0,21 nmol/l. Paritapreviro aktyvumas sumažėjo nuo 24 iki 27 kartų mėginyje su 40 % žmogaus plazmos. Vidutinis paritapreviro EC_{50} prieš replikoną, turintį NS3, išskirtą iš negydytų tiriamųjų 1a ir 1b genotipų izoliatų, HCV replikono ląstelių kultūros mėginyje buvo atitinkamai 0,86 nmol/l (kitimo sritis nuo 0,43 nmol/l iki 1,87 nmol/l; $n = 11$) ir 0,06 nmol/l (kitimo sritis nuo 0,03 nmol/l iki 0,09 nmol/l; $n = 9$). Paritapreviro EC_{50} rodmuo prieš 2a-JFH-1 replikono ląstelių liniją buvo 5,3 nmol/l ir EC_{50} rodmuo prieš replikono ląstelių linijas, turinčias NS3 iš vieno 3a, 4a ir 6a genotipų izoliato, buvo atitinkamai 19 nmol/l, 0,09 nmol/l ir 0,68 nmol/l. Ritonaviras nesukelia tiesioginio antivirusinio poveikio HCV subgenominių replikonų replikacijai ir neturi įtakos paritapreviro antivirusiniam aktyvumui *in vitro*.

Atsparumas

HCV 1 genotipas

NS3 ir NS5A mutantų, išskirtų ląstelių kultūroje arba aptiktų IIb ir III fazės klinikinių tyrimų metu pripažintas skirtingas atsparumas paritaprevirui ir ombitasvirui apibūdintas atitinkamuose 1a ar 1b genotipų replikonų fenotipuose.

1a genotipo HCV NS3 aminorūgščių pakeitimas F43L, R155K, A156T ir D168A/F/H/V/Y pozicijose mažino jautrumą paritaprevirui. Paritapreviro aktyvumas prieš 1a genotipo replikoną dėl aminorūgščių pakeitimo F43L, R155K ir A156T pozicijose sumažėjo atitinkamai 20, 37 ir 17 kartų. Paritapreviro aktyvumas dėl aminorūgšties pakeitimo D168V pozicijoje sumažėjo 96 kartais, o dėl D168 pakeitimo kitose pozicijose – nuo 50 iki 219 kartų. Paritapreviro aktyvumas prieš 1a genotipo virusus dėl vienos pakeistos aminorūgšties V36A/M, V55I, Y56H, Q80K ar E357K pozicijoje reikšmingai nepakito (mažiau arba 3 kartais). Dviejų aminorūgščių pakeitimas, įskaitant V36LM, F43L, Y56H, Q80K ar E357K derinius su R155K ar D168, papildomai sumažino paritapreviro aktyvumą 2-3 kartais, palyginti su viena pakeista aminorūgštimi R155K ar D168 pozicijoje. Paritapreviro aktyvumas prieš 1b genotipo replikoną dėl aminorūgšties pakeitimo D168A, D168H, D168V ir D168Y pozicijoje sumažėjo atitinkamai 76, 159 ir 337 kartus. Vienos aminorūgšties Y56H pozicijoje pakeitimo įvertinti negalima dėl mažo replikacijos pajėgumo, tačiau Y56H ir D168A/V/Y derinys sumažino paritapreviro aktyvumą nuo 700 iki 4118 kartų.

1a genotipo HCV NS5A aminorūgšties pakeitimas M28T/V, Q30E/R, , L31V, H58D, Y93C/H/N ir M28V + Q30R pozicijose mažino jautrumą ombitasvirui. Ombitasviro aktyvumas prieš 1a genotipo replikoną dėl aminorūgščių M28T/V ir H58D pozicijose pakeitimo sumažėjo atitinkamai 896, 58 ir 243 kartais, o dėl pakeitimo Q30E/R, L31V, ir Y93C/H/N pozicijose – atitinkamai 1326, 800, 155 ir nuo 1 675 iki 66740 kartų. Y93H, Y93N ar M28V derinys su Q30R sumažino ombitasviro aktyvumą daugiau kaip 42 802 kartų. 1b genotipo HCV NS5A aminorūgšties pakeitimas L28T, L31F/V, o taip pat vien Y93H ar derinyje su L28M, R30Q, L31F/M/V ar P58S pozicijose mažino jautrumą ombitasvirui. Ombitasviro aktyvumas prieš 1b genotipo replikoną sumažėjo mažiau kaip 10 kartų dėl pakeistų aminorūgščių 30 ir 31 pozicijose. Ombitasviro aktyvumas prieš 1b genotipo virusus, su pakeistomis aminorūgštimis L28T, Y93H, R30Q kartu su Y93H ir L31M kartu su Y93H pozicijose sumažėjo atitinkamai 661, 77, 284 ir 142 kartais. Visi kiti dviejų aminorūgščių pakeitimai Y93H pozicijoje kartu su 28, 31 ir 58 pozicijomis sumažino ombitasviro aktyvumą daugiau kaip 400 kartų.

HCV 4 genotipas

Buvo apibūdintas 4a genotipo virusų NS3 ar NS5A mutantų, išskirtų ląstelių kultūroje, kuriems atitinkamai yra būdingas atsparumas paritaprevirui ar ombitasvirui, fenotipas. Dėl aminorūgščių pakeitimo R155C, A156T/V ir D168H/V pozicijose HCV NS3 jautrumas paritaprevirui sumažėjo 40-323 kartais. Aminorūgšties pakeitimas L28V pozicijoje sumažino HCV NS5A jautrumą ombitasvirui 21 kartą.

Prieš gydymą buvusio HCV aminorūgšties pasikeitimo / polimorfizmo įtaka gydymo baigtims

Buvo atlikta tiriamųjų, užsikrėtusių 1-ojo genotipo HCV infekcija, kurie IIb ir III fazės klinikiniuose tyrimuose gydyti ombitasviru, paritapreviru ir dasabuviru (ne nukleotidų NS5B inhibitoriumi), vartotais kartu su ribavirinu (RBV) arba be jo, duomenų jungtinė analizė, siekiant nustatyti prieš gydymą buvusio HCV NS3/4A, NS5A arba NS5B pozicijose aminorūgšties pasikeitimo / polimorfizmo ryšį su gydymo pagal rekomenduojamus gydymo planus baigtimis.

Remiantis šiai analizei panaudotais daugiau kaip 500 pradinių 1a genotipo mėginių duomenimis, dažniausiai buvo stebėtas su NS5A M28V mutacija (7,4 %) ir su NS5B S556G mutacija (2,9 %) susijęs atsparumas. Dėl aminorūgšties pakeitimo Q80K pozicijoje, nors toks NS3 polimorfizmas yra plačiai palitęs (41,2 % mėginių), pasireiškia tik minimalus atsparumas paritaprevirui. Pradinės su atsparumu susijusios dėl aminorūgščių pasikeitimo R155 ir D168 NS3 pozicijose atsiradusios mutacijos buvo stebėtos retai (mažiau kaip 1 %). Daugiau kaip 200 šiai analizei panaudotų pradinių 1b

genotipo mėginių dažniausiai stebėtos su atsparumu susijusios mutacijos buvo Y93H (7,5 %) NS5A, ir C316N (17,0 %) bei S556G (15 %) NS5B pozicijose. 1a ir 1b genotipų HCV užsikrėtusius tiriamuosius gydant pagal rekomenduojamus gydymo planus, virusologinio neveiksmingumo atvejai stebėti retai, todėl manoma, kad pradinių mutacijų buvimas turi mažai įtakos tikimybei, kad bus pasiektas ilgalaikis virusologinis atsakas (IVA, ang. *sustained virologic response*, SVR).

Klinikiniai tyrimai

IIB ir III fazės klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 2 510 1-ojo genotipo HCV užsikrėtusių tiriamųjų, kurie buvo gydyti pagal gydymo planus, kurių sudėtyje buvo ombitasviras, paritapreviras ir dasabuviras kartu su ribavirinu ar be jo (8, 12 arba 24 savaites), iš viso 74 tiriamiesiems (3 %) pasireiškė virusologinis neveiksmingumas (daugiausiai atkrytis po gydymo - recidyvas). Gydymo sukeltos mutacijos ir jų paplitimas populiacijoje, kurioje pasireiškė virusologinis neveiksmingumas, nurodyti 5 lentelėje. NS3 mutacijos buvo stebėtos 50 tiriamųjų, NS5A mutacijos – 46 tiriamiesiems, NS5B mutacijos – 37 tiriamiesiems, o gydymo sukeltos visų trijų vaistinių medžiagų taikinių mutacijos – 30 iš 67 tiriamųjų 1a genotipo hepatito C virusais užsikrėtusiųjų grupėje. Remiantis 7 tiriamųjų, užsikrėtusių 1b genotipo hepatito C virusais, duomenimis, gydymo sukeltos NS3 mutacijos buvo stebėtos 4 tiriamiesiems, NS5A – 2 tiriamiesiems ir po 1 tiriamąjį turėjo NS3 ir NS5A mutacijas. Nei vienam 1b genotipo hepatito C virusais užsikrėtusiam tiriamajam nebuvo gydymo sukeltų visų trijų vaistinių medžiagų taikinių mutacijų.

5 lentelė. Bendra gydymo sukeltos aminorūgšties pasikeitimo, gydant pagal planą, kurio sudėtyje yra Viekirax ir dasabuviro kartu su RBV ar be jo, IIB ir III fazės klinikinių tyrimų metu (N = 2 510), duomenų analizė

Taikinys	Gydymo sukeltas aminorūgšties pasikeitimas ^a	1 ^a genotipas N = 67 ^b % (n)	1 ^b genotipas N = 7 % (n)
NS3	V551 ^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,	< 5 %	--
	D559G, D559N, Y561H		

a. Stebėta bent 2 tiriamiesiems, užsikrėtusiems to paties potipio HCV infekcija.

b. NS5B taikinio atveju N = 66.

c. Aminorūgščių pasikeitimai buvo stebėti kartu su kitais gydymo sukeltais NS3 aminorūgščių pasikeitimais R155 ar D168 pozicijose.

d. Buvo stebėti deriniai 1b genotipo hepatito C virusais užsikrėtusiems tiriamiesiems.

e. Buvo stebėti deriniai 6 % (4 iš 67) tiriamųjų.

Pastaba. Toliau išvardytos mutacijos buvo išskirtos ląstelių kultūroje, bet nebuvo sukeltos gydymo: 1a genotipo NS3 A156T mutantai bei 1b genotipo NS3 R155Q ir D168H mutantai; 1a genotipo NS5A Y93C/H mutantai bei 1b genotipo NS5A L31F/V ar Y93H derinio su L28M, L31F/V ar P58S mutantai; ir 1a genotipo NS5B Y448H mutantai bei 1b genotipo NS5B M414T ir Y448H mutantai.

Su atsparumu susijusio aminorūgščių pasikeitimo išlikimas

Su atsparumu paritaprevirui, ombitasvirui ir dasabuvirui susijusio atitinkamai NS3, NS5A ir NS5B aminorūgščių pasikeitimo išlikimas buvo įvertintas tiriant 1a genotipo virusais užsikrėtusius tiriamuosius IIb fazės tyrimų metu. Gydomo paritapreviru sukeltos NS3 V36A/M, R155K ar D168V mutacijos buvo stebėtos 47 tiriamiesiems. Gydomo ombitasviru sukeltos NS5A M28T, M28V ar Q30R mutacijos buvo stebėtos 32 tiriamiesiems. Gydomo dasabuviru sukeltos NS5B M414T, G554S, S556G, G558R ar D559G/N mutacijos buvo stebėtos 34 tiriamiesiems.

NS3 V36A/M ir R155K mutantai bei NS5B M414T ir S556G mutantai vis dar buvo aptikti 48-ąją savaitę po gydymo, o NS3 D168V mutantų ir visų kitų NS5B mutantų 48-ąją savaitę po gydymo nebuvo aptikta. Visos gydymo sukeltos NS5A mutacijos vis dar buvo aptinkamos 48-ąją savaitę po gydymo. Dėl didelio IVA dažnio 1b genotipo HCV užsikrėtusiųjų grupėje gydymo sukeltų šio genotipo mutacijų išlikimo tendencijų nustatyti negalima.

Nenustačius su atsparumu susijusio aminorūgšties pasikeitimo, negalima teigti, kad atsparių virusų koncentracijos neišsilaikė kliniškai reikšmingame lygmenyje. Ilgalaikė virusų, turinčių su atsparumu Viekirax ir dasabuvirui susijusių aminorūgščių pasikeitimų, atsiradimo ir išsilaikymo klinikinę reikšmę gydymui ateityje nežinoma.

Kryžminis atsparumas

Tikimasi, kad pasireikš kryžminis atsparumas NS5A inhibitorių, NS3/4A proteazės inhibitorių ir nenukleozidų NS5B inhibitorių grupės vaistiniams preparatams. Ankstesnio gydymo ombitasviru, paritapreviru ar dasabuviru reikšmė kitų NS5A inhibitorių, NS3/4A proteazės inhibitorių ar NS5B inhibitorių veiksmingumui netirta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo tiriamieji, užsikrėtę 1-ojo genotipo hepatito C viruso infekcija

Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru, vartojant kartu su ribavirinu ar be jo, veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti aštuonių III fazės klinikinių tyrimų, įskaitant du tyrimus, kuriuose dalyvavo tik kepenų ciroze sergantys tiriamieji (A klasės pagal *Child-Pugh*), kuriuose dalyvavo daugiau kaip 2 360 tiriamųjų, užsikrėtusių 1-ojo genotipo lėtine hepatito C viruso infekcija, duomenų santrauka pateikta 6 lentelėje.

6 lentelė. III fazės pasaulinių daugiacentrių Viekirax ir dasabuviro vartojimo kartu su ribavirinu ar be ribavirino (RBV) tyrimų duomenys.

Tyrimas	Gydytų tiriamųjų skaičius	HCV genotipas (GT)	Tyrimo plano santrauka
Anksčiau negydyti tiriamieji, nesergantys kepenų ciroze			
<i>SAPPHIRE I</i>	631	GT1	A grupė: Viekirax ir dasabuviras + RBV B grupė: placebo
<i>PEARL III</i>	419	GT1b	A grupė: Viekirax ir dasabuviras + RBV B grupė: Viekirax ir dasabuviras
<i>PEARL IV</i>	305	GT1a	A grupė: Viekirax ir dasabuviras + RBV B grupė: Viekirax ir dasabuviras
<i>GARNET</i> (atviras tyrimas)	166	GT1b	Viekirax ir dasabuviras (8 savaites)
Anksčiau peginterferonu+ribavirinu gydyti tiriamieji, nesergantys kepenų ciroze			
<i>SAPPHIRE II</i>	394	GT1	A grupė: Viekirax ir dasabuviras + RBV B grupė: placebo
<i>PEARL II</i> (atviras)	179	GT1b	A grupė: Viekirax ir dasabuviras + RBV B grupė: Viekirax ir dasabuviras
Anksčiau negydyti ir peginterferonu+ribavirinu gydyti tiriamieji, sergantys kompensuota kepenų ciroze			
<i>TURQUOISE II</i> (atviras)	380	GT1	A grupė: Viekirax ir dasabuviras + RBV (12 savaitių) B grupė: Viekirax ir dasabuviras + RBV (24 savaites)
<i>TURQUOISE III</i> (atviras)	60	GT1b	Viekirax ir dasabuviras (12 savaitių)

Visų aštuonių tyrimų duomenimis, buvo vartota 25 mg/150 mg/100 mg Viekirax dozė vieną kartą per parą ir 250 mg dasabuviro dozė du kartus per parą. Tiriamieji, kurie vartojo ribaviriną, vartojo 1 000 mg ribavirino dozę per parą, jeigu tiriamojo kūno masė buvo mažesnė kaip 75 kg, arba 1 200 mg ribavirino dozę per parą, jeigu tiriamojo kūno masė buvo 75 kg ar didesnė.

Ilgalaikis virusologinis atsakas (IVA) buvo svarbiausioji vertinamoji baigtis, norint nustatyti HCV infekcijos išnaikinimo dažnį III fazės tyrimų metu, ir buvo apibūdinamas kiekybiškai neišmatuojama arba nenustatoma HCV RNR, praėjus 12 savaitių po gydymo pabaigos (IVA12). Kiekvienas tyrimas buvo nustatytos gydymo trukmės ir trukmė nepriklausė nuo tiriamojo HCV RNR koncentracijos (nebuvo jokio su atsaku susijusio algoritmo). HCV RNR koncentracijos plazmoje klinikinių tyrimų metu buvo išmatuotos, naudojant *COBAS TaqMan* HCV testą (2.0 versija), skirtą naudoti su didelio grynumo sistemomis (išskyrus GARNET, kur buvo naudojamas *COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan* HCV testas 2.0 versija). Didelio grynumo sistemos mažiausias testu išmatuojamas kiekybinis rodmuo (angl., *the lower limit of quantification [LLOQ]*) buvo 25 TV/ml ir *AmpliPrep* testu nustatytas LLOQ buvo 15 TV/ml.

Anksčiau negydytų suaugusiųjų klinikiniai tyrimai

SAPPHIRE-I – I-asis genotipas, anksčiau negydyti tiriamieji, kuriems kepenų cirozės nėra

Dizainas: atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas.

Gydymas: 12 savaitių gydymas Viekirax ir dasabuviru bei pagal svorį skiriamu ribavirinu.

Gydytų tiriamųjų (N = 631) amžiaus mediana buvo 52 metai (kitimo sritis nuo 18 iki 70), 54,5 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 5,4 % – juodaodžiai, 15,2 % anksčiau buvo patyrę depresiją arba bipolinį sutrikimą, 79,1 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 15,4 % buvo diagnozuota portinė (vartų) fibrozė (F2) ir 8,7 % – tiltinė fibrozė (F3), 67,7 % buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV infekcija, 32,3 % – 1b genotipo HCV.

7 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV, remiantis SAPPHERE-I tyrimo duomenimis

Gydymo baigtis	Viekirax ir dasabuviras kartu su RBV 12 savaičių		
	n/N	%	95 % PI
Bendrasis IVA12	456/473	96,4	94,7, 98,1
1a genotipo HCV	308/322	95,7	93,4, 97,9
1b genotipo HCV	148/151	98,0	95,8, 100,0
Tiriamųjų, kuriems nepasiektas IVA12, baigtys			
VNV gydymo metu ^a	1/473	0,2	
Atkrytis	7/463	1,5	
Kiti ^b	9/473	1,9	

a. Patvirtinta HCV RNR koncentracija ≥ 25 TV/ml po to, kai gydymo metu HCV RNR koncentracija buvo < 25 TV/ml, patvirtinus HCV RNR koncentracijos padidėjimą $1 \log_{10}$ TV/ml, palyginti su didžiausiu sumažėjimu, arba HCV RNR koncentracija nuolat yra ≥ 25 TV/ml ne trumpiau kaip 6 gydymo savaites.

b. Kiti yra tiriamieji, kuriems vaisto vartojimas nutrauktas anksčiau laiko ne dėl virusologinio neveiksmingumo ir tie, kuriems nebuvo HCV RNR koncentracijos duomenų IVA12 vertinimo laikotarpiu.

Nė vienas tiriamajam, užsikrėtusiam 1b genotipo HCV, nebuvo virusologinio neveiksmingumo gydymo metu, o vienas tiriamajam, užsikrėtusiam 1b genotipo HCV, pasireiškė atkrytis.

PEARL-III – 1b genotipas, anksčiau negydyti tiriamieji, kuriems kepenų cirozės nėra

Dizainas: atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, dvigubai koduotas, režimu kontroliuojamas tyrimas.

Gydymas: 12 savaičių gydymas Viekirax ir dasabuviru be ribavirino arba su pagal svorį skiriamu ribavirinu.

Gydytų tiriamųjų (N = 419) amžiaus mediana buvo 50 metų (kitimo sritis nuo 19 iki 70), 45,8 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 4,8 % – juodaodžiai, 9,3 % anksčiau buvo patyrę depresiją arba bipolinį sutrikimą, 73,3 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 20,3 % buvo diagnozuota portinė (vartų) kepenų fibrozė (F2) ir 10,0 % – tiltinė kepenų fibrozė (F3).

8 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1b genotipo HCV, remiantis PEARL III tyrimo duomenimis

Gydymo baigtis	Viekirax ir dasabuviras 12 savaičių					
	Kartu su RBV			Be RBV		
	n/N	%	95 % PI	n/N	%	95 % PI
Bendrasis IVA12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Tiriamųjų, kuriems nepasiektas IVA12, baigtys						
VNV gydymo metu	1/210	0,5		0/209	0	
Atkrytis	0/210	0		0/209	0	
Kiti	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – 1a genotipas, anksčiau negydyti tiriamieji, kuriems kepenų cirozės nėra

Dizainas: atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, dvigubai koduotas, režimu kontroliuojamas tyrimas.

Gydymas: 12 savaičių gydymas Viekirax ir dasabuviru be ribavirino arba su pagal svorį skiriamu ribavirinu.

Gydytų tiriamųjų (N = 305) amžiaus mediana buvo 54 metai (kitimo sritis nuo 19 iki 70), 65,2% tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 11,8 % – juodaodžiai, 20,7 % anksčiau buvo patyrę depresiją arba bipolinį sutrikimą, 86,6 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 18,4 % buvo diagnozuota portinė (vartų) kepenų fibrozė (F2) ir 17,7 % – tiltinė kepenų fibrozė (F3).

9 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1a genotipo HCV, remiantis PEARL IV tyrimo duomenimis

Gydymo baigtis	Viekirax ir dasabuviras 12 savaičių					
	Kartu su RBV			Be RBV		
	n/N	%	95 % PI	n/N	%	95 % PI
Bendrasis IVA12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Tiriamųjų, kuriems nepasiektas IVA12, baigtys						
VNV gydymo metu	1/100	1,0		6/205	2,9	
Atkrytis	1/98	1,0		10/194	5,2	
Kiti	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – 1b genotipas, anksčiau negydyti pacientai be cirozės.

Dizainas: atviras, vienos šakos, pasaulinis daugiacentris

Gydymas: Viekirax ir dasabuviras (8 savaitės)

Gydytų asmenų (N=166) amžiaus mediana buvo 53 metai (intervalas nuo 22 iki 82), 56,6 % buvo moterys, 3,0 % azijiečiai, 0,6 % juodaodžiai, 7,2 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 6 000 000 TV/ml, 9 % buvo pažengusi fibrozė (F3) ir 98,2 % buvo nustatyta HCV 1b genotipo infekcija (trims tyrime dalyvavusiems pacientams buvo nustatyta po 1a, 1d ir 6 genotipo HCV infekciją).

10 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1b genotipo infekcija, kuriems nėra cirozės

	Viekirax ir dasabuviras (8 savaitės) n/N (%)
IVA ₁₂	160/163 (98,2)
95 % PI ^a	96,1, 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. Apskaičiuota, naudojant binominio skirstinio normaliąją aproksimaciją

b. 1 paciento dalyvavimas tyrime nutrauktas dėl protokolo nesilaikymo

c. Atkrytis 2 iš 15 pacientų (patvirtintas HCV RNR $\geq$ 15 TV/ml kiekis po gydymo prieš arba per IVA12 vertinimo laikotarpį tarp pacientų, kuriems paskutinio stebėjimo metu po mažiausiai 51 dieną trukusio gydymo HCV RNR buvo $<$ 15 TV/ml).

Kinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo anksčiau peginterferonu+ribavirinu gydyti suaugusieji

SAPPHIRE-II – 1-asis genotipas, anksčiau pegINF+RBV gydyti tiriamieji, kuriems kepenų cirozės nėra

Dizainas: atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas.

Gydymas: 12 savaičių gydymas Viekirax ir dasabuviru su pagal svorį skiriamu ribavirinu.

Gydytų tiriamųjų (N = 394) amžiaus mediana buvo 54 metai (kitimo sritis nuo 19 iki 71), 49,0 % tiriamųjų visiškai nereagavo į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV, 21,8 % pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV ir 29,2 % patyrė atkrytį, anksčiau gydant pegIFN/RBV, 57,6 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 8,1 % – juodaodžiai, 20,6 % anksčiau buvo patyrė depresiją arba bipolinį sutrikimą, 87,1 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 17,8 % buvo diagnozuota portinė (vartų) kepenų fibrozė (F2) ir 14,5 % – tilinė kepenų fibrozė (F3), 58,4 % buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV, 41,4 % – 1b genotipo HCV infekcija.

11 lentelė. IVA12 anksčiau peginterferonu+ribavirinu gydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV, remiantis SAPPHIRE-II tyrimo duomenimis

Gydymo baigtis	Viekirax ir dasabuviras kartu su RBV 12 savaičių		
	n/N	%	95 % PI
Bendrasis IVA12	286/297	96,3	94,1, 98,4
1a genotipo HCV	166/173	96,0	93,0, 98,9
Nebuvo jokio atsako į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Pasireiškė atkrytis, anksčiau gydant pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
1b genotipo HCV	119/123	96,7	93,6, 99,9
Nebuvo jokio atsako į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Pasireiškė atkrytis, anksčiau gydant pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
Tiriamųjų, kuriems nepasiektas IVA12, baigtys			
VNV gydymo metu	0/297	0	
Atkrytis	7/293	2,4	
Kiti	4/297	1,3	

Nė viename tiriamajam, užsikrėtusiam 1b genotipo HCV, nepasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu ir 2 tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1b genotipo HCV infekcija, pasireiškė atkrytis.

PEARL-II – 1b genotipas, anksčiau pegINF+RBV gydyti tiriamieji, kuriems kepenų cirozės nėra

Dizainas: atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, atviras tyrimas.

Gydymas: 12 savaičių gydymas Viekirax ir dasabuviru be ribavirino arba su pagal svorį skiriamu ribavirinu.

Gydytų tiriamųjų (N = 179) amžiaus mediana buvo 57 metai (kitimo sritis nuo 26 iki 70), 35,2 % tiriamųjų visiškai nereagavo į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV, 28,5 % pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV ir 36,3 % patyrė atkrytį, anksčiau gydant pegIFN/RBV, 54,2 %

tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 3,9 % – juodaodžiai, 12,8 % anksčiau buvo patyrę depresiją arba bipolinį sutrikimą, 87,7 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 17,9 % buvo diagnozuota portinė (vartų) kepenų fibrozė (F2) ir 14,0 % – tiltinė kepenų fibrozė (F3).

12 lentelė. IVA12 anksčiau peginterferonu+ribavirinu gydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1b genotipo HCV, remiantis PEARL II tyrimo duomenimis

Gydymo baigtis	Viekirax ir dasabuviras 12 savaičių					
	Kartu su RBV			Be RBV		
	n/N	%	95 % PI	n/N	%	95 % PI
Bendrasis IVA12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Nebuvo jokio atsako į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Pasireiškė atkrytis, anksčiau gydant pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Tiriamųjų, kuriems nepasireiškė IVA12, baigtys						
VNV gydymo metu	0/88	0		0/91	0	
Atkrytis	0/88	0		0/91	0	
Kiti	2/88	2,3		0/91	0	

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo tiriamieji, sergantys kompensuota kepenų ciroze

TURQUOISE-II – anksčiau negydyti arba pegINF+RBV gydyti tiriamieji, kuriems yra kompensuota kepenų cirozė

Dizainas: atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, atviras tyrimas.

Gydymas: 12 arba 24 savaičių gydymas Viekirax ir dasabuviru su pagal svorį skiriamu ribavirinu.

Gydytų tiriamųjų (N = 380) amžiaus mediana buvo 58 metai (kitimo sritis nuo 21 iki 71), 42,1 % tiriamųjų nebuvo gydyti anksčiau, 36,1 % tiriamųjų visiškai nereagavo į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV, 8,2 % pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV, 13,7 % patyrė atkrytį, anksčiau gydant pegIFN/RBV, 70,3 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties, 3,2 % – juodaodžiai, 14,7 % trombocitų kiekiai buvo mažesni kaip $90 \times 10^9/l$, 49,7 % albuminų koncentracija buvo mažesnė kaip 40 g/l, 86,4 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 24,7 % anksčiau buvo patyrę depresiją arba bipolinį sutrikimą, 68,7 % buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV infekcija, 31,3 % – 1b genotipo HCV.

13 lentelė. IVA12 anksčiau negydytiems arba pegIFN/RBV gydytiems tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo HCV ir sergantiems kompensuota kepenų ciroze

Gydymo baigtis	Viekirax ir dasabuviras kartu su RBV					
	12 savaičių			24 savaitės		
	n/N	%	PI ^a	n/N	%	PI ^a
Bendrasis IVA12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
1a genotipo HCV	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Anksčiau negydyti tiriamieji	59/64	92,2		53/56	94,6	
Nebuvo jokio atsako į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Pasireiškė atkrytis, anksčiau gydant pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
1b genotipo HCV	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Anksčiau negydyti tiriamieji	22/22	100		18/18	100	
Nebuvo jokio atsako į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Pasireiškė dalinis atsakas į ankstesnį gydymą pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Pasireiškė atkrytis, anksčiau gydant pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Tiriamųjų, kuriems nepasiektas IVA12, baigtys						
VNV gydymo metu	1/208	0,5		3/172	1,7	
Atkrytis	12/203	5,9		1/164	0,6	
Kiti	4/208	1,9		2/172	1,21	

a 97,5 % pasikliautiniai intervalai buvo naudojami, vertinant svarbiausias veiksmingumo vertinamąsias baigtis (bendrojo IVA12 dažnį); 95 % pasikliautiniai intervalai buvo naudojami, vertinant papildomas veiksmingumo vertinamąsias baigtis (IVA12 dažnius tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1a ir 1b genotipų HCV).

1a HCV genotipo infekcija užsikrėtusių pacientų, sergančių kepenų ciroze, atkryčio dažniai, priklausomai nuo pradinių laboratorinių parametrų reikšmių, pateikti 14 lentelėje.

14 lentelė. TURQUOISE-II: 1a genotipo HCV užsikrėtusių pacientų, sergančių kompensuota kepenų ciroze, atkryčio dažniai pagal pradinės laboratorinių parametrų reikšmes po 12 ir 24 savaičių gydymo

	Viekirax ir dasabuviras su RBV 12 savaičių gydymo grupė	Viekirax ir dasabuviras su RBV 24 savaičių gydymo grupė
Tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, skaičius baigus gydymą	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombocitai $\geq 90 \times 10^9/l$, IR albuminas ≥ 35 g/l prieš gydymą		
Taip (visi trys aukščiau išvardyti parametrai)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Ne (bet kuris iš aukščiau išvardytų parametrų)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP = serumo alfa fetoproteinas		

Vertinant tiriamuosius, kurių visų trijų laboratorinių parametrų pradinės reikšmės buvo palankios (AFP < 20 ng/ml, trombocitai $\geq 90 \times 10^9/l$ ir albuminas ≥ 35 g/l), tiriamųjų, gydytų 12 savaičių, atkryčio dažnis buvo panašus į tiriamųjų, gydytų 24 savaites.

TURQUOISE-III: anksčiau negydyti arba pegIFN+RBV gydyti tiriamieji, kuriems yra kompensuota kepenų cirozė

Dizainas: pasaulinis daugiacentris, atviras tyrimas.
Gydymas: 12 savaičių gydymas Viekirax ir dasabuviru be ribavirino.

Randomizuoti ir gydyti 60 pacientų, 60/60 (100%) pasiekė IVA12. Pagrindinės jų charakteristikos pateiktos žemiau.

15 lentelė. Pagrindinės TURQUOISE-III tyrimo demografinės charakteristikos

Characteristika	N = 60
Amžius, mediana (kitimo sritys) metais	60,5 (26-78)
Vyriška lytis, n (%)	37 (61)
Ankstesnis hepatito C viruso infekcijos gydymas	
negydyti, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Albumino koncentracija tyrimo pradžioje, mediana g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Trombocitų skaičius tyrimo pradžioje, mediana ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Bendroji klinikinių tyrimų duomenų analizė

Atsako trukmė

Ir IVA12, ir IVA 24 HCV RNR duomenis turėjo iš viso 660 tiriamųjų, dalyvavusių II ir III fazės klinikiniuose tyrimuose. Palankią prognozę rodė 99,8 % šių tiriamųjų IVA12 ir IVA 24 duomenys.

Remiantis III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, 1 075 tiriamieji (įskaitant 181 tiriamąjį, sergantį kompensuota kepenų ciroze), kurie buvo užsikrėtę 1-ojo genotipo HCV, buvo gydyti pagal rekomenduojamą gydymo planą (žr. 4.2 skyrių). 16 lentelėje yra nurodyti šių tiriamųjų IVA dažniai.

97 % tiriamųjų, kurie buvo gydyti pagal rekomenduojamą gydymo planą, buvo pasiektas bendrasis IVA (tarp jų buvo 181 tiriamasis, sergantis kompensuota kepenų ciroze, iš kurių 97 % pasiekė IVA), o 0,5 % pasireiškė virusologinis proveržis bei 1,2 % patyrė atkrytį po gydymo.

16 lentelė. IVA12 dažniai, gydant pagal rekomenduojamus gydymo planus, pagal pacientų grupes

Gydymo trukmė	1b genotipo HCV Viekirax ir dasabuviras		1a genotipo HCV Viekirax ir dasabuviras kartu su RBV	
	Nesergantys kepenų ciroze	Sergantys kompensuota kepenų ciroze	Nesergantys kepenų ciroze	Sergantys kompensuota kepenų ciroze
	12 savaičių	12 savaičių	12 savaičių	24 savaitės
Anksčiau negydyti tiriamieji	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Anksčiau pegIFN + RBV gydyti tiriamieji	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Anksčiau patirtas atkrytis	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Anksčiau pasireiškęs dalinis atsakas	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Anksčiau nebuvo jokio atsako	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Kitas pegIFN/RBV neveiksmingumas	0	100% (18/18) ⁺	0	0
IŠ VISO	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+ Kitas pegIFN/RBV neveiksmingumas apima nepilnai charakterizuotą atsako nebuvimą, atkrytį/virusologinį proveržį arba kitokį pegIFN neveiksmingumą.

Viekirax vartojimas be ribavirino ir be dasabuviro taip pat buvo įvertintas, gydant 1b genotipo infekcija užsikrėtusius tiriamuosius II fazės tyrimų M13-393 (PEARL-I) ir M12-536 metu. PEARL I buvo atliktas JAV ir Europoje, M12-536 – Japonijoje. Tirti anksčiau gydyti tiriamieji visiškai nereagavę į anksčiau vartotą pegIFN/RBV. PEARL-I tyrimo metu buvo vartotos atitinkamai 25 mg, 150 mg, 100 mg ombitasviro, paritapreviro, ritonaviro dozės vieną kartą per parą, o M12-536 tyrimo metu buvo vartotos 100 mg arba 150 mg paritapreviro dozės. Anksčiau negydytų tiriamųjų gydymas truko 12 savaičių, anksčiau gydytų tiriamųjų gydymo trukmė buvo 12-24 savaitės, tiriamųjų, sergančių kepenų ciroze– 24 savaitės. Iš viso 107 iš 113 tiriamųjų, nesergančių kepenų ciroze, ir 147 iš 155 tiriamųjų, sergančių kepenų ciroze, pasiekė IVA12 po 12-24 gydymo savaičių.

II fazės klinikiniame tyrime M11-652 (AVIATOR) ištirtas Viekirax, 12 savaičių skirtas vartoti kartu su ribavirinu ir be dasabuviro tiriamiesiems, užsikrėtusiems 1-ojo genotipo infekcija, nesergantiems kepenų ciroze, kurie anksčiau nebuvo arba buvo gydyti. Paritapreviro dozės buvo 100 mg ir 200 mg, o ombitasviro - 25 mg. Ribavirino dozė buvo skiriama, atsižvelgiant į kūno masę (1000 mg – 1200 mg per parą). Po 12 savaičių gydymo, IVA12 pasiekė 72 iš 79 anksčiau negydytų tiriamųjų (45 iš 52 tiriamųjų, užsikrėtusių 1a genotipo infekcija ir 27 iš 27 tiriamųjų, užsikrėtusių 1b genotipo infekcija) ir

40 iš 45 anksčiau gydytų tiriamųjų (21 iš 26 tiriamųjų, užsikrėtusių 1a genotipo infekcija ir 19 iš 19 tiriamųjų, užsikrėtusių 1b genotipo infekcija).

Ribavirino dozės koregavimo įtaka IVA tikimybei

Remiantis III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, 91,5 % tiriamųjų neprireikė ribavirino dozės keitimo gydymo metu. Remiantis 8,5 % tiriamųjų, kuriems prireikė ribavirino dozės koregavimo gydymo metu, duomenimis, IVA dažnis (98,5 %) buvo panašus į tiriamųjų, kurie ir toliau vartojo pradinę ribavirino dozę viso gydymo metu.

TURQUOISE-I: anksčiau negydyti arba pegINF + RBV gydyti tiriamieji, kartu užsikrėtę HCV GT1 arba GT4/ŽIV-1, kuriems kepenų cirozės nėra arba ji yra kompensuota

Dizainas: atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, atviras tyrimas.
Gydymas: 12 arba 24 savaitių gydymas Viekirax su dasabuviru arba be jo, kartu su pagal svorį skiriamu ribavirinu arba be jo.

Dozavimo rekomendacijos pacientams, kartu užsikrėtusiems HCV / ŽIV-1 infekcija, pateiktos 4.2 skyriuje. Tiriamieji, kartu užsikrėtę HCV GT1 arba GT4 ir ŽIV-1 infekcija, buvo gydyti pagal pastovios ŽIV-1 antiretrovirusinės terapijos (ART) planą, kurį sudarė ritonaviru sustiprintas atazanaviras, raltegraviras, dolutegraviras (tik 2 dalis), arba darunaviras (1b dalis ir tik GT4 2 dalis) skiriamas kartu su foniniu gydymu tenofoviru ir emtricitabinu arba lamivudinu.

II fazės pilotinė kohorta buvo 1-oji tyrimo dalis, sudaryta iš 2 dalių – 1a dalies (63 tiriamieji) ir 1b dalies (22 tiriamieji). 2 tyrimo dalis - III fazės kohorta sudaryta iš 233 tiriamųjų.

Visi 1a dalies tiriamieji 12 arba 24 savaites vartojo Viekirax ir dasabuvirą su ribavirinu. Gydytų tiriamųjų (N = 63) amžiaus mediana buvo 51 metai (intervalas: nuo 31 iki 69); 24 % buvo juodaodžiai; 19 % sirgo kompensuota kepenų ciroze; 67 % anksčiau nebuvo gydyti nuo HCV; 33 % ankstesnis pegIFN/RBV gydymas buvo nesėkmingas; 89 % buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV.

Visi 1b dalies tiriamieji 12 savaitių vartojo Viekirax ir dasabuvirą su ribavirinu. Gydytų tiriamųjų (N = 22) amžiaus mediana buvo 54 metai (intervalas: nuo 34 iki 68); 41% buvo juodaodžiai; 14% sirgo kompensuota kepenų ciroze; 86% anksčiau nebuvo gydyti nuo HCV; 14% ankstesnis pegIFN/RBV gydymas buvo nesėkmingas; 68% buvo užsikrėtę 1a genotipo HCV.

2 dalies metu tiriamieji, užsikrėtę HCV GT1, 12 arba 24 savaites vartojo Viekirax ir dasabuvirą su ribavirinu arba be jo. Tiriamieji, užsikrėtę HCV GT4, 12 arba 24 savaites vartojo Viekirax su ribavirinu. Gydytų tiriamųjų (N = 233) amžiaus mediana buvo 49 metai (intervalas: nuo 26 iki 69); 10% buvo juodaodžiai; 12% sirgo kompensuota kepenų ciroze; 66% anksčiau nebuvo gydyti; 32% ankstesnis pegIFN/RBV gydymas buvo nesėkmingas; 2% ankstesnis gydymas sofosbuviru buvo nesėkmingas.

17 lentelėje pateikta pirminė IVA12 veiksmingumo analizė tiriamiesiems kartu užsikrėtusiems HCV GT1/ŽIV-1 infekcija, kurie laikėsi rekomenduojamo gydymo režimo 2 dalies *TURQUOISE-I* tyrimo.

17 lentelė. Pirminis IVA12 vertinimas 2 dalies TURQUOISE-I tyrime dalyvavusiems tiriamiesiems, kartu užsikrėtusiems HCV GT1 / ŽIV-1

Vertinamoji baigtis	Viekirax ir dasabuviras su ribavirinu arba be jo, 12 arba 24 savaites N = 200^a
IVA12, n/N (%) [95% PI]	194/200 (97,0) [93,6, 98,6]
Tiriamųjų, kurie nepasiekė IVA12, baigtys	
Virusologinis neveiksmingumas gydymo metu	1
Atkrytis po gydymo	1
Kiti ^b	4

- Apima visus 2 dalies HCV GT1 tiriamuosius, išskyrus G grupės tiriamuosius, kurie negavo rekomenduojamo gydymo režimo.
- Apima tiriamuosius, kurie nutraukė gydymą dėl nepageidaujamos reakcijos, nepasirodė pakartotinei apžiūrai arba tiriamuosius, kurie pasitraukė iš tyrimo, ir tiriamuosius, kuriems pasireiškė pakartotinė infekcija.

Atlikus veiksmingumo tyrimus kitose tyrimo dalyse nustatyti panašiai aukšti IVA12 dažniai. 1a dalyje IVA12 pasiekė 29 iš 31 (93,5%) tiriamųjų 12 savaičių grupėje (95% PI: 79,3%, 98,2%) ir 29 iš 32 (90,6%) tiriamųjų 24 savaičių grupėje (95% PI: 75,8% – 96,8%). Buvo stebėtas 1 atkryčio atvejis 12 savaičių grupėje ir 1 virusologinio neveiksmingumo atvejis gydymo metu 24 savaičių grupėje. 1b dalyje, IVA12 pasiektas 22 iš 22 (100%) tiriamųjų (95% PI: 85,1%, 100%). 2 dalyje, IVA12 pasiektas 27 iš 28 (96,4%) tiriamųjų kartu užsikrėtusių HCV GT4/ŽIV-1 infekcija (95% PI: 82,3%, 99,4%) be virusologinio neveiksmingumo.

IVA12 dažniai tiriamiesiems, kartu užsikrėtusiems HCV ir ŽIV-1 infekcijomis, buvo panašūs į IVA12 dažnius, stebėtus III fazės klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo tiriamieji, užsikrėtę tik HCV monoinfekcija.

CORAL-1: anksčiau negydyti ar pegIFN + RBV gydyti tiriamieji, kuriems po kepenų transplantacijos praėjo ne mažiau kaip 3 mėnesiai arba kuriems po inkstų transplantacijos praėjo 12 mėnesių

Dizainas: atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, atviras tyrimas.
Gydymas: 12 arba 24 savaičių GT1 ir GT4 infekcijų gydymas Viekirax ir dasabuviru su ribavirinu arba be jo (tyrėjo parinkta doze).

Pacientams su persodintomis kepenimis, GT1 infekcija ir be cirozės, 12-24 savaičių buvo skiriamas Viekirax ir dasabuviras su RBV arba be jo. Tiriamiesiems su kepenų transplantu su ciroze buvo skiriamas Viekirax ir dasabuviras be RBV (GT1a 24 savaites [n=4], GT1b 12 savaičių [n=2]). Tiriamieji su persodintais inkstais be cirozės buvo gydomi 12 savaičių (GT1a su RBV [n=9], be RBV GT1b [n=3]). Tiriamieji su persodintomis kepenimis ir GT4 infekcija buvo gydomi Viekirax su RBV (be cirozės 12 savaičių [n=2] ir su ciroze 24 savaites [n=1]). Ribavirino dozė kiekvienam pacientui buvo paskirta individualiai, tyrėjo sprendimu. Daugeliui tiriamųjų buvo paskirta 600-800 mg/parą kaip pradinė dozė, ir dauguma pacientų tebevartojo nuo 600 iki 800 mg per parą gydymo pabaigoje.

Iš viso gydyti 129 tiriamieji, 84 su GT1a, 41 su GT1b, 1 su kita GT1, 3 su GT4 infekcijomis. Bendrai, 61% turėjo F0-F1 stadijos fibrozę, 26% F2, 9% F3, ir 4% F4. Prieš transplantaciją 61% tiriamųjų buvo anksčiau gydyti nuo HCV. Dėl imunosupresinio gydymo dauguma tiriamųjų vartojo takrolimuzą (81%), o likusieji vartojo ciklosporiną.

Iš visų GT1 tiriamųjų, kurie buvo po kepenų transplantacijos, 111 iš 114 (97,4%) pasiekė IVA12; 2 tiriamiesiems pasireiškė atkrytis po gydymo ir 1 tiriamajam virusologinis proveržis gydymo metu. Tarp GT1 tiriamųjų, kurie buvo po inkstų transplantacijos, 9 iš 12 (75%) pasiekė IVA12; tačiau

virusologinis neveiksmingumas nepasireiškė. Visi 3 (100%) tiriamieji su GT4 infekcija, kurie buvo po kepenų transplantacijos pasiekė IVA12.

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems taikoma pakeičiamoji opioidų terapija

II fazės daugiacentriame, atvirame vienos grupės tyrime, 38 anksčiau negydyti arba anksčiau pegIFN/RBV gydyti tiriamieji, nesergantys kepenų ciroze, užsikrėtę 1 genotipo HCV infekcija, vartojantys pastovias metadono (N = 19) arba buprenorfino su naloksonu ar be jo (N=19) dozes 12 savaitių buvo gydyti Viekirax ir dasabuviru kartu su ribavirinu. Gydytų tiriamųjų amžiaus mediana buvo 51 metai (intervalas: nuo 26 iki 64); 65,8 % buvo vyrai ir 5,3 % buvo juodaodžiai. Daugumos tiriamųjų (86,8 %) pradinė HCV RNR koncentracija buvo mažiausiai 800,000 TV/ml ir dauguma tiriamųjų (84,2 %) buvo užsikrėtę 1a genotipo infekcija; 15,8 % sirgo portine (vartų) kepenų fibroze (F2) ir 5,3 % - tiltine kepenų fibroze (F3); 94,7 % anksčiau nebuvo gydyti nuo HCV.

Iš viso, 37 (97,4 %) iš 38 tiriamųjų pasiektas IVA12. Nei vienam iš tiriamųjų nepasireiškė virusologinis neveiksmingumas gydymo metu arba atkrytis.

RUBY-I – anksčiau negydyti ar pegINF + RBV gydyti tiriamieji, kuriems yra arba nėra kepenų cirozės ir kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ar galutinės stadijos inkstų liga (GSIL)

Tyrimo dizainas: daugiacentris, atviras tyrimas
Gydymas: Viekirax ir dasabuvirus su RBV arba be jo 12 arba 24 savaites

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinė inkstų ligos stadija apima lėtinės inkstų ligos 4 stadiją, kuri apibrėžiama kaip eGFG < 30-15 ml/min./1,73 m², arba lėtinės inkstų ligos 5 stadiją, kuri apibrėžiama kaip < 15 ml/min./1,73 m² arba būtinybė taikyti hemodializę. Gydytų tiriamųjų (N = 68) amžiaus mediana buvo 58 metai (intervalas: nuo 32 iki 77 metų); 83,8 % iš jų buvo vyrai; 58,8 % buvo juodaodžiai; 73,5 % iš jų buvo užsikrėtę HCV GT1a; 75,0 % buvo nustatyta 5 stadijos lėtinė inkstų liga, 69,1 % buvo taikoma hemodializė.

Šešiasdešimt keturi iš 68 (94,1 %) tiriamųjų pasiekė IVA12. Vienam tiriamajam buvo nustatytas ligos atkrytis 4 savaitę po gydymo, 2 pacientai prieš laiką nutraukė tiriamojo preparato vartojimą, 1 tiriamojo IVA12 duomenų nebuvo.

Taip pat žiūrėkite 4.8 skyrių, kur pateikta RUBY-I saugumo informacija.

Kitame atvirajame IIIb fazės tyrime, kuriame 12 savaitių buvo tiriamas gydymas Viekirax su dasabuviru arba be jo, be RBV, skiriant šių preparatų kepenų ciroze nesergantiems, anksčiau negydytiems GT1a ir GT4 tiriamiesiems, kuriems buvo 4 arba 5 stadijos lėtinė inkstų liga (Ruby-II); IVA2 dažnis buvo 94,4 % (17 iš 18), nei vienam tiriamajam gydymo metu nepasireiškė virusologinis neveiksmingumas arba atkrytis.

Klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo tiriamieji, užsikrėtę 4-ojo genotipo lėtine hepatito C viruso infekcija

PEARL-1 – 4-asis genotipas, anksčiau negydyti arba pegINF + RBV gydyti tiriamieji, kuriems kepenų cirozės nėra

Dizainas: atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, atviras tyrimas.
Gydymas: anksčiau negydytiems: 12 savaitių gydymas Viekirax be ribavirino arba su pagal svorį skiriamu ribavirinu. Gydytiems pegINF + RBV: 12 savaitių gydymas Viekirax su pagal svorį skiriamu ribavirinu.

Tiriamųjų (N = 135) amžiaus mediana buvo 51 metai (intervalas nuo 19 iki 70), 63,7 % tiriamųjų buvo anksčiau negydyti, 17,0 % nebuvo jokio atsako į pegIFN/RBV gydymą, 6,7 % buvo pasireiškęs dalinis atsakas į pegIFN/RBV gydymą, 12,6 % pasireiškė atkrytis po pegIFN/RBV gydymo, 65,2 % -

vyriškos lyties, 8,9 % – juodaodžiai, 69,6 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 6,7 % buvo diagnozuota tiltinė kepenų fibrozė (F3).

18 lentelė. IVA12 dažniai 4-ojo genotipo HCV užsikrėtusiems, anksčiau negydytiems arba pegIFN/RBV gydytiems tiriamiesiems PEARL I tyrimo metu

Gydymo baigtis	Ombitasviras + paritapreviras + ritonaviras * 12 savaičių					
	Anksčiau negydyti Kartu su RBV		Anksčiau negydyti Be RBV		Anksčiau pegIFN/RBV gydyti Kartu su RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Bendrasis IVA12	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %
Tiriamųjų, kuriems nepasiektas IVA12, baigtys						
VNV gydymo metu	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0
Atkrytis	0/42	0	2/44	4,5 %	0/49	0
Kiti	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0

* Atskirai vartojamos ombitasviro tabletės, paritapreviro tabletės ir ritonaviro kapsulės.

AGATE-1: anksčiau negydyti arba pegIFN + RBV gydyti tiriamieji, kuriems yra kompensuota kepenų cirozė

Dizainas: atsitiktinių imčių, pasaulinis daugiacentris, atviras tyrimas.

Gydymas: 12 arba 16 savaičių gydymas Viekirax su pagal svorį skiriamu ribavirinu.

Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 56 metai (intervalas: nuo 32 iki 81); 50 % buvo anksčiau negydytų, 28 % buvo gydyti pegIFN/RBV be atsako, 10 % buvo gydyti pegIFN/RBV ir pasiekė dalinį atsaką, 13 % pasireiškė atkrytis po pegIFN/RBV, 70 % buvo vyrai, 17 % buvo juodaodžiai, 73 % pradinės HCV RNR koncentracijos buvo ne mažesnės kaip 800 000 TV/ml, 17 % trombocitų skaičius buvo mažesnis nei $90 \times 10^9/L$ ir 4 % albumino buvo mažiau nei 3,5 mg/dl.

19 lentelė. IVA12 HCV 4 genotipo infekcija sergantiems tiriamiesiems, kuriems yra kompensuota kepenų cirozė

	Ombitasviras + Paritapreviras + Ritonaviras su RBV	
	12 savaičių	16 savaičių
IVA12 % (n/N)	97 % (57/59)	98 % (60/61)
Baigtis pacientams be IVA12		
Virusologinė nesėkmė gydymo metu	2 (1/59)	0 (0/61)
Atkrytis po gydymo	0 (0/57)	0 (0/59)
Kiti	2 (1/59)	2 (1/61)

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Viekirax tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis lėtiniam hepatitui C gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikta 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Viekirax ir dasabuviro derinio farmakokinetinės savybės buvo įvertintos tyrimų, kuriuose dalyvavo sveiki suaugę tiriamieji ir tiriamieji, sergantys lėtiniu hepatitu C, metu. 20 lentelėje nurodyti vidutiniai

C_{max} ir AUC sveikų savanorių, vartojusių kartotines 25 mg/150 mg/100 mg Viekirax dozes vieną kartą per parą kartu su dasabuviro 250 mg dozėmis du kartus per parą su maistu, organizme.

20 lentelė. Geometrinis vidutinis C_{max} , kartotinių dozių AUC , vartojant Viekirax 150 mg/100 mg/ 25 mg vieną kartą per parą kartu su dasabuviro 250 mg du kartus per parą su maistu, tiriant sveikus savanorius

	C_{max} (ng/ml) (%CV)	AUC (ng*val./ml) (%CV)
Ombitasviras	127 (31)	1420 (36)
Paritapreviras	1470 (87)	6990 (96)
Ritonaviras	1600 (40)	9470 (41)

Absorbcija

Išgerti ombitasviras, paritapreviras ir ritonaviras absorbuojami iš virškinimo trakto vidutiniškai per maždaug 4-5 valandas (vidutinis T_{max}). Ombitasviro ekspozicija didėjo proporcingai dozei, o paritapreviro ir ritonaviro ekspozicijos didėjo daugiau nei proporcingai dozei. Ombitasviro kaupimasis organizme yra minimalus, o paritapreviro ir ritonaviro – maždaug 1,5-2 kartus. Derinio farmakokinetikos pusiausvyrinė koncentracija susidaro per maždaug 12 dozavimo parų.

Absoliutusias ombitasviro ir paritapreviro, vartojamų kartu su Viekirax su maistu, biologinis prieinamumas buvo maždaug 50 %.

Paritapreviro / ritonaviro įtaka dasabuvirui ir ombitasvirui

Vartojant paritaprevirą / ritonavirą, dasabuviro ekspozicija sumažėjo maždaug 50 % - 60 %, tuo tarpu ombitasviro ekspozicija padidėjo 31-47 %.

Ombitasviro įtaka paritaprevirui / ritonavirui ir dasabuvirui

Vartojant ombitasviro, poveikis paritapreviro ekspozicijai buvo minimalus (5 % - 27 % pokytis), tuo tarpu dasabuviro ekspozicija padidėjo maždaug 30 %.

Dasabuviro įtaka paritaprevirui / ritonavirui ir ombitasvirui

Vartojant dasabuviro, paritapreviro ekspozicija padidėjo 50 % - 65 %, tuo tarpu ombitasviro ekspozicija nepakito.

Maisto įtaka

Ombitasvirą, paritaprevirą ir ritonavirą reikia vartoti su maistu. Visi klinikiniai ombitasviro, paritapreviro ir ritonaviro tyrimai buvo atlikti vartojant vaistinius preparatus su maistu.

Maistas padidino ombitasviro, paritapreviro ir ritonaviro ekspoziciją (AUC) atitinkamai 82 %, 211 % ir 49 %, palyginti su vartojimu nevalgius. Ekspozicijos padidėjimas buvo panašus nepriklausomai nuo maisto pobūdžio (pvz., labai riebus maistas, palyginti su vidutinio riebumo maistu) ar kaloringumo (maždaug 600 kcal, palyginti su maždaug 1 000 kcal). Norint padidinti absorbciją, Viekirax reikia išgerti su maistu, nekreipiant dėmesio į riebalų ar kalorijų kieki.

Pasiskirstymas

Daug ombitasviro, paritapreviro ir ritonaviro prisijungia prie plazmos baltymų. Prisijungimas prie plazmos baltymų tiriamųjų, kuriems yra inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimas, organizme reikšmingai nepakito. Koncentracijų žmogaus kraujyje ir plazmoje santykis nuo 0,6 iki 0,8 rodo, kad iš kraujo sudedamųjų dalių ombitasviras ir paritapreviras daugiausiai pasiskirsto kraujo plazmoje. Maždaug

99,9 % ombitasviro prisijungė prie žmogaus plazmos baltymų. Maždaug 97-98,6 % paritapreviro prisijungė prie žmogaus plazmos baltymų. Daugiau kaip 99 % ritonaviro prisijungė prie žmogaus plazmos baltymų.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad paritapreviras yra žmogaus kepenų apykaitos nešiklių (*OATP1B1* ir *OATP1B3*) substratas.

Biotransformacija

Ombitasviras

Ombitasviras metabolizuojamas amidų hidrolizės ir vėlesnio oksidacinio metabolizmo būdais. Išgėrus vienkartinę 25 mg vieno ¹⁴C-ombitasviro dozę, nepakitusi pradinė vaistinė medžiaga sudarė 8,9 % visos radioaktyvios medžiagos žmogaus plazmoje. Žmogaus plazmoje buvo identifikuota iš viso 13 metabolitų. Nemanoma, kad šie metabolitai turėtų antivirusinį aktyvumą arba su taikiniu nesusijusį farmakologinį aktyvumą.

Paritapreviras

Paritapreviras yra daugiausiai metabolizuojamas veikiant CYP3A4, ir mažesnis jo kiekis metabolizuojamas, veikiant CYP3A5. Žmogui išgėrus vieną 200 mg/100 mg ¹⁴C paritapreviro/ritonaviro dozę, pirminė vaistinė medžiaga buvo pagrindinė vaistinio preparato sudėtyje esanti medžiaga kraujyje, kuri sudarė maždaug 90 % radioaktyvios medžiagos plazmoje. Kraujyje buvo identifikuoti 5 nesvarbūs paritapreviro metabolitai, kurie sudarė maždaug 10 % radioaktyvios medžiagos plazmoje. Nemanoma, kad šie metabolitai turėtų antivirusinį aktyvumą.

Ritonaviras

Ritonaviras yra daugiausiai metabolizuojamas, veikiant CYP3A, ir mažesnis jo kiekis metabolizuojamas, veikiant CYP2D6. Beveik visas radioaktyvios medžiagos kiekis žmogaus plazmoje po vienos 600 mg ¹⁴C-ritonaviro geriamojo tirpalo dozės išgėrimo buvo susijęs su nepakitusiu ritonaviru.

Eliminacija

Ombitasviras

Geriant ombitasviro/paritapreviro/ritonaviro dozes kartu su dasabuviru arba be jo, vidutinis ombitasviro pusinės eliminacijos iš plazmos periodas truko maždaug 21-25 valandas. Išgėrus vienkartinę 25 mg ¹⁴C- ombitasviro dozę, maždaug 90 % radioaktyvios medžiagos pasišalino su išmatomis ir 2 % su šlapimu. Nepakitęs vaistas sudarė 88 % bendrojo radioaktyvumo, išskirto su išmatomis, tai rodo, kad išsiskyrimas su tulžimi yra pagrindinis ombitasviro eliminacijos būdas.

Paritapreviras

Geriant ombitasviro/paritapreviro/ritonaviro dozes kartu su dasabuviru ar be jo, vidutinis paritapreviro pusinės eliminacijos iš plazmos periodas truko maždaug 5,5 valandos. Išgėrus 200 mg ¹⁴C-paritapreviro dozę kartu su 100 mg ritonaviro, maždaug 88 % radioaktyvios medžiagos pasišalino su išmatomis ir ribotas kiekis (8,8 %) radioaktyvios medžiagos pasišalino su šlapimu. Metabolizmas ir nepakitusios pirminės vaistinės medžiagos ekskrecija su tulžimi prisideda prie paritapreviro eliminacijos.

Ritonaviras

Geriant ombitasviro/paritapreviro/ritonaviro dozes, vidutinis ritonaviro pusinės eliminacijos iš plazmos periodas truko maždaug 4 valandas. Išgėrus 600 mg ^{14}C –ritonaviro geriamojo tirpalo dozę, 86,4 % radioaktyvios medžiagos pasišalino su išmatomis ir 11,3 % dozės pasišalino su šlapimu.

Duomenys apie sąveiką *in vitro*

Ombitasviras ir paritapreviras neslopina organinių anijonų nešiklio (*OAT1*) *in vivo* ir nesitikima, kad, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, jis galėtų slopinti organinių katijonų nešiklius (*OCT1* ir *OCT2*), organinių anijonų nešiklius (*OAT3*) arba vaistų ir toksinų šalinimo iš ląstelės baltymus nešiklius (*MATE1* ir *MATE2K*). Ritonaviras neslopina organinių anijonų nešiklio *OAT1* ir nesitikima, kad, esant kliniškai reikšmingoms koncentracijoms, jis galėtų slopinti *OCT2*, *OAT3*, *MATE1* ir *MATE2K*.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Remiantis III fazės klinikinių tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, amžiaus padidėjimas arba sumažėjimas 10 metų nuo 54 metų (amžiaus mediana III fazės tyrimuose) maždaug 10 % pakeičia ombitasviro ekspoziciją, ir $\leq 20\%$ - paritapreviro ekspoziciją. Informacijos apie farmakokinetiką vyresnių kaip 75 metų pacientų organizme nėra.

Lytis arba kūno masė

Remiantis III fazės klinikinių tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, moterims ombitasviro, paritapreviro ir ritonaviro ekspozicijos yra, atitinkamai, apie 55 %, 100 % ir 15 % didesnės lyginant su vyrais. Tačiau dozės keisti atsižvelgiant į lytį nereikia. Kūno masės pokytis 10 kg nuo 76 kg (kūno masės mediana III fazės tyrimuose) $< 10\%$ pakeičia ombitasviro ekspoziciją, tačiau nekeičia paritapreviro ekspozicijos. Kūno masė nėra reikšmingas ritonaviro ekspozicijai įtaką darantis veiksnys.

Rasė arba etninė grupė

Remiantis III fazės klinikinių tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, ombitasviro ekspozicijos tiriamųjų azijiečių organizme yra nuo 18 % iki 21 % didesnės, o paritapreviro ekspozicijos nuo 37 % iki 39 % didesnės lyginant su tiriamaisiais ne azijiečiais. Ritonaviro ekspozicija yra panaši azijiečiams ir ne azijiečiams.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nemanoma, kad ombitasviro, paritapreviro ir ritonaviro ekspozicijų pokyčiai tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme būtų kliniškai reikšmingi. Riboti pacientų, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija, duomenys ir šioje pacientų grupėje kliniškai reikšmingų ekspozicijos pokyčių nerodo. Viekirax, vartojamo kartu su dasabuviru arba be jo, dozės pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ar dializuojamiems pacientams, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija, keisti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Buvo įvertintos 25 mg ombitasviro, 150 mg paritapreviro ir 100 mg ritonaviro derinio, vartojamo kartu su 400 mg dasabuviro arba be dasabuviro, farmakokinetinės savybės tiriamųjų, kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas (KrKl): 60-89 ml/min.), vidutinio sunkumo (KrKl: 30-59 ml/min.) ir sunkus (KrKl: 15-29 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, organizme.

Po Viekirax ir dasabuviro pavartojimo

Palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija yra normali, ombitasviro ekspozicijos tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, buvo panašios. Palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija yra normali, paritapreviro C_{max} rodmenys buvo panašūs, o AUC rodmenys tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme buvo atitinkamai 19 %, 33 % ir 45 % didesni. Ritonaviro koncentracijos plazmoje didėjo, mažėjant inkstų funkcijai: C_{max} ir AUC rodmenys tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme buvo atitinkamai nuo 26 % iki 42 % didesni, nuo 48 % iki 80 % didesni ir nuo 66 % iki 114 % didesni.

Po Viekirax pavartojimo

Pavartojus Viekirax, ombitasviro, paritapreviro ir ritonaviro, ekspozicijų pokyčiai tiriamųjų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, buvo panašūs į tuos, kurie buvo nustatyti Viekirax vartojant kartu su dasabuviru, ir jie nelaikomi kliniškai reikšmingais.

Sutrikusi kepenų funkcija

Po Viekirax ir dasabuviro pavartojimo

Buvo įvertintos 25 mg ombitasviro, 200 mg paritapreviro ir 100 mg ritonaviro derinio, vartojamo kartu su 400 mg dasabuviro, farmakokinetinės savybės HCV neužsikrėtusių tiriamųjų, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*), vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) ir sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme.

Tiriamųjų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, vidutiniai paritapreviro, ritonaviro ir ombitasviro C_{max} ir AUC rodmenys sumažėjo atitinkamai nuo 29 iki 48 %, nuo 34 iki 38 % ir iki 8 %, palyginti su tiriamųjų, kurių kepenų funkcija yra normali, duomenimis.

Tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vidutiniai ombitasviro ir ritonaviro C_{max} ir AUC rodmenys sumažėjo atitinkamai 29-30 % ir 30-33 %, tuo tarpu vidutiniai paritapreviro C_{max} ir AUC rodmenys padidėjo 26-62 %, palyginti su tiriamųjų, kurių kepenų funkcija yra normali, duomenimis (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Tiriamųjų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, vidutiniai paritapreviro C_{max} ir AUC rodmenys padidėjo atitinkamai nuo 3,2 iki 9,5 karto, vidutiniai ritonaviro C_{max} rodmenys buvo 35 % mažesni, o AUC rodmenys buvo 13 % didesni, o vidutiniai ombitasviro C_{max} ir AUC rodmenys sumažėjo atitinkamai 68 % ir 54 %, palyginti su tiriamųjų, kurių kepenų funkcija yra normali, duomenimis, todėl Viekirax negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

HCV užsikrėtusius asmenis, kuriems yra kompensuota cirozė (A klasė pagal *Child-Pugh*), lyginant su tais, kuriems nėra cirozės, paritapreviro AUC padidėjo 2,2 – 2,4 karto, o tiems, kuriems buvo cirozė (B klasė pagal *Child-Pugh*) padidėjo 3-4 kartus.

Po Viekirax pavartojimo

Buvo įvertintos 25 mg ombitasviro, 200 mg paritapreviro ir 100 mg ritonaviro derinio farmakokinetinės savybės tiriamųjų, kuriems yra lengvas (A klasės pagal *Child-Pugh*), vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) ir sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme. 25 mg ombitasviro, 200 mg paritapreviro ir 100 mg ritonaviro derinio, vartojamo kartu su 400 mg dasabuviro, farmakokinetikos įvertinimo duomenis galima ekstrapoliuoti 25 mg ombitasviro, 200 mg paritapreviro ir 100 mg ritonaviro deriniui.

Viekirax farmakokinetikos tyrimai vaikams nebuvo atlikti (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ombitasviras

Ombitasviras ir pagrindiniai neaktyvūs jo metabolitai žmogaus organizme (M29, M36) nesukėlė genotoksinio poveikio, atliekant eilę tyrimų *in vitro* ar *in vivo*, įskaitant mutageniškumo tyrimus su bakterijomis, chromosomų aberacijų tyrimus su žmogaus periferinio kraujo limfocitais ir pelių mikrobranduolių tyrimus *in vivo*.

Ombitasviras nesukėlė kancerogeninio poveikio 6 mėnesius trukusio transgeninių pelių tyrimo metu iki didžiausių tirtų dozių (150 mg/kg per parą), kurias vartojant, ombitasviro AUC ekspozicijos buvo maždaug 26 kartus didesnės už veikiančias rekomenduojamą gydymą 25 mg dozę vartojančio žmogaus organizmą.

Ombitasviras taip pat nesukėlė kancerogeninio poveikio 2 metų trukmės tyrimo su žiurkėmis metu, kai joms duodama dozė (didžiausia dozė neviršijo 30 mg/kg per parą), kurią vartojant ombitasviro ekspozicija buvo maždaug 16 kartų didesnė už žmonėms skiriamą 25 mg dozę.

Ombitasviras sukėlė apsigimimų triušiams, esant didžiausiai įmanomai ekspozicijai, kuri buvo 4 kartus didesnė už AUC ekspoziciją, kuri atsiranda, vartojant rekomenduojamą gydymą 25 mg dozę. Mažu dažnumu buvo stebėti akių (mikrooftalmija) ir dantų (kandžių nebuvimas) apsigimimai. Dažniau buvo stebėti atviri akių vokai pelių vaisiams, patelėms vartojant ombitasvirą. Vis dėlto, ryšys su gydymu ombitasviru nėra aiškus. Pagrindiniai neaktyvūs ombitasviro metabolitai žmogaus organizme taip pat nesukėlė teratogeninio poveikio pelėms, kai ekspozicijos buvo maždaug 26 kartus didesnės už veikiančias rekomenduojamą gydymą 25 mg dozę vartojančio žmogaus organizme. Ombitasviras neturėjo įtakos tirtų pelių vislumui.

Nepakitęs ombitasviras buvo pagrindinė medžiaga, nustatyta žiurkių piene laktacijos laikotarpiu, nesukėlus poveikio žindomiems žiurkiukams. Minimalūs kiekiai su ombitasviru susijusių medžiagų prasiskverbė per vaikingų žiurkių placentą.

Paritapreviras / ritonaviras

Paritapreviras sukėlė žmogaus chromosomų aberacijas tyrimuose *in vitro*. Paritapreviras nesukėlė bakterijų mutacijų tyrimų ir dviejų genotoksiškumo tyrimų *in vivo* (žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių ir žiurkių kepenų Comet mėginių) metu.

Paritapreviras / ritonaviras nesukėlė kancerogeninio poveikio 6 mėnesius trukusio transgeninių pelių tyrimo metu iki didžiausių tirtų dozių (300 mg/30 mg/kg per parą), kurias vartojant, paritapreviro AUC ekspozicijos buvo maždaug 38 kartus didesnės už veikiančias rekomenduojamą gydymą 150 mg dozę vartojančio žmogaus organizmą. Panašiai paritapreviras / ritonaviras nesukėlė kancerogeninio poveikio 2 metus trukusio tyrimo su žiurkėmis metu iki didžiausių tirtų dozių (300 mg/30 mg/kg per parą), kurias vartojant, paritapreviro AUC ekspozicijos buvo maždaug 8 kartus didesnės už veikiančias rekomenduojamą gydymą 150 mg dozę vartojančio žmogaus organizmą.

Paritapreviras / ritonaviras mažu dažnumu sukėlė apsigimimų (atviri akių vokai) pelėms, kai ekspozicijos buvo 32/8 kartais didesnės už tą, kuri būna rekomenduojamą gydymą 150 mg dozę vartojančio žmogaus organizme. Paritapreviras / ritonaviras neveikė embriono ar vaisiaus gyvybingumo ar tirtų žiurkių vislumo, kai ekspozicijos buvo nuo 2 iki 8 kartų didesnės už tas, kurios būna rekomenduojamą gydymą 150 mg dozę vartojančio žmogaus organizme.

Paritapreviras ir jo hidrolizės produktas M13 buvo pagrindinės medžiagos, kurios buvo nustatytos žiurkių piene laktacijos laikotarpiu, nesukėlusios poveikio žindomiems žiurkiukams. Minimalūs paritapreviro darinių kiekiai prasiskverbė per vaikingų žiurkių placentą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Kopovidonas

Tokofersolanas

Propilenglikolio monolauratas

Sorbitano monolauratas

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)

Makrogolis (3350)

Talkas (E553b)

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / PE / PCTFE aliuminio lizdinių plokštelių pakuotės.

Pakuotėje yra 56 tabletės (sudėtinė pakuotė, kurioje yra 4 vidinės kartono dėžutės po 14 tablečių).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/982/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2015 m. sausio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. rugsėjo 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
VOKIETIJA

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Sudėtinės pakuotės išorinė kartono dėžutė, kurioje yra 56 plėvele dengtos tabletės (4 pakuotės po 14 tablečių) – su mėlynuoju langeliu

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės
ombitasvirum/ paritaprevirum / ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 12,5 mg ombitasviro, 75 mg paritapreviro ir 50 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 56 plėvele dengtos tabletės (4 pakuotės po 14 tablečių)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Vartokite po **dvi** tabletes ryte.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/ MMMM} mėnuo, [metai]

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/982/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

viekirax

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Sudėtinės pakuotės vidinė kartono dėžutė, kurioje yra 14 plėvele dengtų tablečių– be mėlynojo langelio

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės
ombitasvirum/ paritaprevirum / ritonavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 12,5 mg ombitasviro, 75 mg paritapreviro ir 50 mg ritonaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai pardavinėti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
Vartokite po **dvi** tabletes ryte.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm/ MMMM} mėnuo, [metai]

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/14/982/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

viekirax

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės
ombitasvirum / paritaprevirum / ritonavirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AbbVie (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: { mm/ MMMM} mėnuo, [metai]

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Vaistinis preparāts nebereģistrētas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg plėvele dengtos tabletės

ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras
(ombitasvirum / paritaprevirum / ritonavirum)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Viekirax ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viekirax
3. Kaip vartoti Viekirax
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viekirax
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Viekirax ir kam jis vartojamas

Viekirax sudėtyje yra veikliųjų medžiagų ombitasviro, paritapreviro ir ritonaviro. Tai yra antivirusinis vaistas, kuriuo gydomi suaugusieji, sergantys lėtiniu (ilgai trunkančiu) hepatitu C (hepatito C viruso sukelta infekcine liga, kuri pažeidžia kepenis).

Dėl bendro trijų veikliųjų medžiagų veikimo sustabdomas hepatito C virusų dauginimasis ir naujų ląstelių užkrėtimas, todėl ilgainiui virusai pašalinami iš kraujo. Ombitasviras ir paritapreviras slopina du baltymus, kurie yra būtini virusų dauginimuisi. Ritonaviras veikia kaip poveikio sustiprintojas, pailginantis paritapreviro veikimo organizme trukmę.

Viekirax tabletės yra vartojamos kartu su kitais antivirusiniais vaistais, pavyzdžiui: dasabuviru ir ribavirinu. Gydytojas patars Jums, kuriuos iš šių vaistų vartoti kartu su Viekirax.

Labai svarbu perskaityti kitų, kartu su Viekirax vartojamų antivirusinių vaistų pakuotės lapelius. Jei turite klausimų apie savo vaistus, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Viekirax

Viekirax vartoti negalima:

- jeigu Jums yra alergija ombitasvirui, paritaprevirui, ritonavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra kitoks nei hepatitas C, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas;
- jeigu vartojate kurį nors iš lentelėje išvardytų vaistų. Viekirax vartojant kartu su šiais vaistais gali atsirasti rimtų ar grėsmingų gyvybei pasekmių. Šie vaistai gali turėti įtakos Viekirax veikimui ir Viekirax gali daryti įtaką šių vaistų veikimui.

Vaistai, kurių negalima vartoti kartu su Viekirax	
Vaistas ar veiklioji medžiaga	Vaisto paskirtis
Alfuzozinas	Prostatos padidėjimui gydyti.
Amjodaronas, dizopiramidas, dronedaronas	Neritmiškam širdies plakimui reguliuoti.
Astemizolas, terfenadinas	Alergijos simptomams lengvinti. Šie vaistai gali būti parduodami be recepto.
Atorvastatinas, lovastatinas, simvastatinas, lomitapidas	Cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti.
Karbamazepinas, fenitoinas, fenobarbitalis	Epilepsijai gydyti.
Cisapridas	Kai kuriems skrandžio sutrikimams lengvinti.
Klaritromicinas, fuzido rūgštis, rifampicinas, telitromicinas	Bakterinėms infekcijoms gydyti.
Kolchicinas, jeigu jį vartoja pacientai, kuriems yra sunkus kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas	Podagros priepuoliams gydyti.
Konivaptanas	Natrio koncentracijai kraujyje normalizuoti.
Efavirezas, etravirinas, lopinaviras / ritonaviras, sakvinaviras, tipranaviras, nevirapinas, indinaviras, kobicistatas	ŽIV infekcijai gydyti.
Apalutamidas, enzalutamidas	Prostatos vėžiui gydyti.
Ergotaminas, dihidroergotaminas	Migreniniam galvos skausmui malšinti.
Ergonovinas, metilergometrinas	Naudojami gimdymo metu.
Etinilestradiolio turintys vaistai, kurių yra daugelyje kontraceptinių tablečių ir kontracepcijai vartojamų makšties (vaginalinių) žiedų	Kontracepcijai.
Itrakonazolas, ketokonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas	Grybelinėms infekcijoms gydyti.
Midazolamas, triazolamas (vartojamas per burną)	Nerimui ar nemigai gydyti.
Mitotanas	Antinksčių piktybinių navikų simptomams mažinti.
Pimozidas, lurasidonas	Šizofrenijai gydyti.
Kvetiapinas	Šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiosios depresijos sutrikimui gydyti.
Chinidinas	Nenormaliam širdies ritmui arba maliarijai gydyti.
Ranolazinas	Lėtinei krūtinės anginai (krūtinės skausmui) gydyti.
Salmeterolis	Astmai gydyti.
Sildenafilis	Kai vartojamas širdies ir plaučių sutrikimui, vadinamam „plautine arterine hipertenzija“, gydyti.
Jonažolė (lot. <i>hypericum perforatum</i>)	Vaistažolių vaistas nerimui ir lengvai depresijai gydyti. Gali būti įsigyjamas be recepto.
Tikagreloras	Kraujo krešėjimui mažinti.

Nevartokite Viekirax, jei kuris nors iš anksčiau paminėtų vaistų ar būklių Jums tinka. Jei nesate tikri, prieš vartodami Viekirax pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Viekirax, jei:

- sergate kitokia nei hepatitas C kepenų liga;
- esate ar buvote užsikrėtęs hepatito B virusu, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti;
- sergate diabetu. Gali būti, kad pradėjus vartoti Viekirax, reikės atidžiau stebėti gliukozės kiekį Jūsų kraujyje ir (arba) pakoreguoti Jums taikomą gydymą vaistais nuo diabeto. Pradėjus gydymą

tokiais vaistais, kaip Viekirax, kai kuriems diabetu sergantiems pacientams kraujyje sumažėjo cukraus kiekis (hipoglikemija).

Viekirax vartojant kartu su dasabuviru, pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums pasireiškė šie simptomai, nes jie gali rodyti kepenų funkcijos pablogėjimą:

- Jus pykina, vemiate arba praradote apetitą;
- pastebėjote, kad pagelto Jūsų oda arba akys;
- Jūsų šlapimas yra tamsesnis nei įprastai;
- pasireiškia sumišimas;
- pastebėjote patinimą skrandžio srityje.

Jeigu kuri nors iš anksčiau paminėtų būklių Jums tinka, ar nesate tikri, prieš vartodami Viekirax pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Pasakykite gydytojui, jei anksčiau sirgote depresija ar psichine liga. Buvo pranešimų apie tai, kuriems ši vaistą vartojusiems pacientams pasireiškusi depresija, įskaitant savižudiškas mintis ir elgesį, ypač tiems pacientams, kurie anksčiau buvo sirgę depresija ar psichikos liga arba pacientams, kartu su šiuo vaistu vartojusiems ribavirino. Jūs ar Jūsų globėjas turėtų nedelsiant informuoti gydytoją apie bet kokius elgesio ar nuotaikos pokyčius ir apie bet kokias Jums kilusias savižudiškas mintis.

Kraujo tyrimai

Jūsų gydytojas ištirs Jūsų kraują prieš gydymą, per gydymą ir po gydymo Viekirax. Taip bus daroma tam, kad gydytojas galėtų:

- Nustatyti kokių kitų vaistų ir kiek laiko Jūs turėtumėte vartoti gydymo Viekirax metu.
- Patvirtinti gydymo veiksmingumą ir kad Jūs nebeturite hepatito C viruso.
- Patikrinti Viekirax ar kitų antivirusinių vaistų (tokių kaip dasabuviras ir ribavirinas), paskirtų vartoti kartu su Viekirax, šalutinį poveikį.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite Viekirax vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų amžiaus. Viekirax vartojimas vaikams ir paaugliams kol kas nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Viekirax

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba prieš pradėdami vartoti bet kokius kitus vaistus, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra vaistų, kuriuos vartoti gydymo Viekirax metu **draudžiama** – žiūrėkite ankstesnę lentelę „Vaistai, kurių negalima vartoti kartu su Viekirax“.

Prieš pradėdami vartoti Viekirax **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**, jeigu vartojate bet kurių vaistų, esančių toliau pateiktoje lentelėje. Gydytojui gali tekti pakeisti šių vaistų dozes. Taip pat prieš pradėdami vartoti Viekirax, pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate hormoninių kontraceptikų. Taip pat skaitykite toliau esantį skyrelį apie kontracepciją.

Prieš pradėdami vartoti Viekirax, privalote išpėti savo gydytoją apie šiuos vartojamus vaistus	
Vaistas ar veiklioji medžiaga	Vaisto paskirtis
Alprazolamas, diazepamas	Nerimui, panikos priepuoliams ir nemigai gydyti.
Ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas, takrolimuzas	Imuninės sistemos slopinimui.
Ciklobenzaprinas, karizoprodolis	Esant raumenų spazmams.
Kolchicinas, pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcijos tyrimų rodmenys normalūs	Podagrai gydyti ar šeiminei Viduržemio jūros karštligei gydyti.
Digoksinas, amlodipinas, nifedipinas, valsartanas, diltiazemas, verapamilis, kandesartanas, losartanas	Širdies problemoms arba padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti.

Enkorafenibas	Odos vėžiui gydyti.
Furozemidas	Organizme susikaupusių skysčių pertekliaus šalinimui.
Fostamatinibas	Esant mažam trombocitų kiekiui
Hidrokodonas	Skausmui malšinti.
Levotiroksinas	Skydliaukės sutrikimams gydyti.
Rilpivirinas, darunaviras, atazanaviras	ŽIV infekcijai gydyti.
Omeprazolas, lansoprazolas, ezomeprazolas	Skrandžio opoms ir kitiems skrandžio sutrikimams gydyti.
Ibrutinibas, imatinibas	Kai kurių rūšių kraujo vėžiui gydyti.
Fluvastatinas, pitavastatinas, pravastatinas, rozuvastatinas	Cholesterolio koncentracijos kraujyje mažinimui.
Dabigatranas	Kraujo krešėjimui mažinti (kraujo skystinimui).
Feksofenadinas	Šienligės gydymui.
S-mefenitoinas	Epilepsijos gydymui.
Sulfasalazinas	Uždegiminės žarnų ligos gydymui.
Repaglinidas	Cukraus kiekiui kraujyje mažinti.
Eritromicinas	Bakterinėms infekcijoms gydyti.
Steroidai arba kortikosteroidiniai vaistai (tokie kaip flutikazonas)	Įvairioms būklėms, įskaitant ir rimtus susirgimus, ir alergijas, gydyti.
Trazodonas	Nerimui ir depresijai gydyti.
Varfarinas ir kiti panašūs vaistai, vadinami vitamino K antagonistais*	Kraujui skystinti.

*Jūsų gydytoju gali reikėti dažniau atlikti kraujo tyrimus, kad nustatytų kraujo krešumą.

Jeigu kuri nors iš anksčiau paminėtų būklių ar vaistų Jums tinka (arba dėl to nesate tikri), prieš vartodami Viekirax pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir kontracepcija

Nėštumo laikotarpiu vartojamo Viekirax poveikis nežinomas. Viekirax negalima vartoti nėštumo laikotarpiu arba vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo.

- Gydymo metu Jūs arba Jūsų partneris (-ė) turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Kontraceptinių vaistų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio, negalima vartoti kartu su Viekirax. Pasitarkite su savo gydytoju apie Jums tinkamiausią kontracepcijos metodą.

Ypatingo atsargumo reikia, jeigu Viekirax vartojamas kartu su ribavirinu. Ribavirinas gali sukelti sunkius apsigimimus. Ribavirinas ilgai išlieka organizme po gydymo pabaigos, todėl veiksmingą kontracepcijos metodą reikia naudoti tiek gydymo metu, tiek tam tikrą laiką po gydymo.

- Jeigu ribavirino vartoja moteris, yra vaisiaus apsigimimų rizika.
- Vaisiaus apsigimimų rizika taip pat yra, jei ribavirino vartoja vyras, kurio partnerė pastoja.
- Andžiai perskaitykite ribavirino pakuotės lapelio skyrelį „Kontracepcija“. Svarbu, kad informaciją perskaitytų tiek vyrai, tiek moterys.
- Jeigu Jūs arba Jūsų partnerė pastoja Viekirax ir ribavirino gydymo laikotarpiu arba kelių mėnesių laikotarpiu po gydymo, nedelsiant kreipkitės į savo gydytoją.

Žindymas

Gydymo Viekirax metu žindyti negalima. Nežinoma, ar Viekirax veikliosios medžiagos (ombitasviras, paritapreviras, ritonaviras) išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kurie pacientai, kurie vartojo Viekirax kartu su kitais vaistais hepatito C infekcijai gydyti, skundėsi stipriu nuovargiu. Jei jaučiatės pavargę, nevairuokite ir nevaldykite jokių mechanizmų.

3. Kaip vartoti Viekirax

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Viekirax tabletes paprastai reikia gerti kartu su kitais antivirusiniais vaistais, pavyzdžiui, dasabuviru ir ribavirinu.

Kiek vaisto gerti?

Rekomenduojama dozė yra dvi tabletės, išgeriamos kartu ryte.

Kaip vartoti šį vaistą?

- Išgerkite tabletes ryte su maistu. Maisto rūšis nėra svarbi.
- Nurykite tabletes sveikas kartu su vandeniu.
- Nekramtykite, netraiškykite ir nelaužykite tablečių, kadangi jos gali būti kartaš skonio.

Kiek laiko vartoti Viekirax tabletes?

Viekirax tabletes reikės vartoti 8, 12 arba 24 savaites. Gydytojas pasakys Jums, kiek laiko truks gydymas. Nenustokite vartoti Viekirax, kol negausite gydytojo nurodymo. Labai svarbu pabaigti visą gydymo kursą. Tik tai užtikrins geriausią galimybę, kad vaistai sunaikins hepatito C viruso infekciją.

Ką daryti pavartojus per didelę Viekirax dozę?

Jei netyčia išgėrėte didesnę dozę nei rekomenduojama, kreipkitės į savo gydytoją arba nedelsiant vykite į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę, kad būtų galima lengvai paaiškinti, ką išgėrėte.

Pamiršus pavartoti Viekirax

Labai svarbu nepraleisti kiekvienos vaisto dozės. Jei praleidote dozę ir yra:

- **daugiau nei 12 valandų** iki kitos dozės vartojimo laiko – kaip galima greičiau išgerkite praleistą dozę su maistu;
- **mažiau nei 12 valandų** iki kitos dozės vartojimo laiko – praleistos dozės nevartokite, kitą dozę gerkite įprastu laiku su maistu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Nutraukite Viekirax vartojimą ir pasitarkite su gydytoju ar nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos, jei pasireiškia bet kuri iš toliau išvardytų reakcijų:

Šalutinis poveikis Viekirax vartojant su dasabuviru arba be jo ir ribavirinu arba be jo:

Dažnis nežinomas: negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- Sunkios alerginės reakcijos, kurių požymiai yra:
 - Sunkumas kvėpuoti ar ryti
 - Svaigulys ar lengvas galvos svaigimas, kuris gali pasireikšti dėl žemo kraujo spaudimo
 - Veido, lūpų, liežuvio ar gerklės tinimas
 - Odos išbėrimas ir niežulys

- Kepenų sutrikimų pasunkėjimas. Simptomai:
 - Pykinimas, vėmimas arba apetito praradimas
 - Atkreipkite dėmesį į odos ar akių pageltimą
 - Jūsų šlapimas tamsesnis nei įprastai
 - Sumišimas
 - Atkreipkite dėmesį į skrandžio srities patinimą

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių šalutinio poveikio reiškinių, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Šalutinis poveikis, pasireiškęs vartojant Viekirax su dasabuviru:

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- Niežulys.

Retas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 žmonių

- Odos sluoksnių patinimas, galintis pasireikšti bet kurioje kūno vietoje, įskaitant veidą, liežuvį ar gerklę, dėl ko gali pasunkėti rijimas arba kvėpavimas (angioneurozinė edema).

Šalutinis poveikis, pasireiškęs vartojant Viekirax su dasabuviru ir ribavirinu:

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- Stiprus nuovargio jausmas (nuovargis)
- Šleikštulys (pykinimas)
- Niežulys
- Sutrikęs miegas (nemiga)
- Silpnumas ar energijos trūkumas (astenija).
- Viduriavimas.

Dažnas: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių

- Anemija (mažas raudonųjų kraujo kūnelių kiekis).
- Vėmimas.

Nedažnas: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių

- Dehidratacija.

Retas: gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių

- Odos sluoksnių patinimas, galintis pasireikšti bet kurioje kūno vietoje, įskaitant veidą, liežuvį ar gerklę, dėl ko gali pasunkėti rijimas arba kvėpavimas (angioneurozinė edema).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Viekirax

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Viekirax sudėtis

- Kiekvienoje tabletėje yra 12,5 mg ombitasviro, 75 mg paritapreviro ir 50 mg ritonaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės branduolys: kopovidonas, tokofersolanas, propilenglikolio monolauratas, sorbitano monolauratas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E 551), natrio stearilfumaratas.
 - Tabletės plėvelė: polivinilo alkoholis (E 1203), makrogolis (3350), talkas (E 553b), titano dioksidas (E 171) ir raudonasis geležies oksidas (E 172).

Viekirax išvaizda ir kiekis pakuotėje

Viekirax yra rausvos, pailgos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių matmenys yra 18,8 mm x 10,0 mm, su įspaudu „AV1“ vienoje pusėje. Viekirax tabletės yra tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis po 2 tabletes. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 56 tabletės (sudėtinė kartono dėžutė, kurioje yra 4 vidinės kartono dėžutės po 14 tablečių).

Registruotojas ir gamintojas

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

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.

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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: +34 9 1 384 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

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

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

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.