

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viekirax 12,5 mg/ 75 mg/ 50 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 12,5 mg ombitasvīra (ombitasvirum), 75 mg paritaprevīra (paritaprevirum) un 50 mg ritonavīra (ritonavirum).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Rozā krāsā, ovālas apvalkotās tabletes, izmērs 18,8 mm x 10,0 mm, ar iegravējumu „AV1” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Viekirax ir indicēts lietošanai kombinācijā ar citām zālēm hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pieaugušajiem (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Informāciju par C hepatīta vīrusa (CHV) genotipa specifisko aktivitāti skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Viekirax jāuzsāk un jākontrolē ārstam, kuram ir pieredze hroniska C hepatīta ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā perorālā Viekirax deva ir divas 12,5 mg/ 75 mg/ 50 mg tabletes vienu reizi dienā kopā ar uzturu.

Viekirax jālieto kombinācijā ar citām zālēm CHV infekcijas ārstēšanai (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Vienlaicīgai lietošanai ieteicamās zāles un Viekirax terapijas ilgums atkarībā no pacientu populācijas

Pacientu populācija	Terapija*	Terapijas ilgums
1.b genotips, ar kompensētu aknu cirozi vai bez tās	Viekirax + dasabuvīrs	12 nedēļas
1.a genotips, bez aknu cirozes	Viekirax + dasabuvīrs + ribavirīns*	12 nedēļas
1.a genotips, ar kompensētu aknu cirozi	Viekirax + dasabuvīrs + ribavirīns*	24 nedēļas (skatīt 5.1. apakšpunktā)
4. genotips, bez aknu cirozes vai ar kompensētu aknu cirozi	Viekirax + ribavirīns	12 nedēļas
* Piebilde: ja pacientam ir nezināma 1. apakšgenotipa vīrusu infekcija vai jaukta 1. genotipa vīrusu infekcija, jāizmanto 1.a genotipa vīrusu infekcijas ārstēšanai ieteicamā shēma.		

Instrukciju par specifisku dasabuvīra un ribavirīna devu lietošanu, tai skaitā devas pielāgošanu, skatīt atbilstošos zāļu aprakstos.

Izlaistas devas

Ja ir izlaista Viekirax deva, nozīmēto devu var ieņemt 12 stundu laikā. Ja pēc parastā Viekirax lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 12 stundas, aizmirstā deva NAV jālieto un pacientam nākamā deva jāieņem parastajā plānotajā laikā. Pacienti jāinstruē nelietot dubultu devu.

Īpašas pacientu grupas

HIV blakusinfekcija

Jāizmanto 1. tabulā norādītā shēma. Ieteicamās HIV pretvīrusu zāļu devas skatīt 4.4 (Pacientu ārstēšana ar HIV blakusinfekciju) un 4.5. apakšpunktā. Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Aknu transplantu recipienti

Aknu transplantu recipientiem ar 1. genotipa CHV infekciju ir ieteicama Viekirax un dasabuvīra kombinācijas lietošana 24 nedēļu garumā. Viekirax kombinācijā ar ribavirīnu lietošana ir ieteicama 4. genotipa CHV infekcijai. Terapijas sākumā var būt piemērota mazāka ribavirīna deva. Pētījumā ar aknu transplantu recipientiem ribavirīna deva tika noteikta individuāli, un vairoms pētījuma dalībnieku saņēma 600 – 800 mg lielas dienas devas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ieteicamās kalcineirīna inhibitoru devas skatīt 4.5. apakšpunktā.

Gados vecāki pacienti

Viekirax devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem vai dializējamiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā Viekirax devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja pacientam jālieto ribavirīns, informāciju par tā lietošanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt ribavirīna zāļu aprakstā.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh*) Viekirax devas pielāgošana nav nepieciešama. Viekirax nav rekomendēts pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Viekirax ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.3 un 5.2. apakšpunktu).

Viekirax drošība un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Apvākotā tablete ir paredzēta iekšķīgai lietošanai. Pacienti jāinformē, ka tablete jānorij vesela (piemēram, pacienti nedrīkst tableti košļāt, sasmalcināt vai izšķīdināt). Lai palielinātu uzsūkšanos, Viekirax tabletes jālieto kopā ar uzturu, neņemot vērā tauku un kaloriju saturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Etinilestradiolu saturošu zāļu, piemēram, vairuma kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu un maksts gredzenu, lietošana (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīgi ar Viekirax nav atļauts lietot zāles, kas ir atkarīgas no CYP3A klīrensa ziņā un kuru paaugstinātais līmenis plazmā ir saistīts ar nopietnām blakusparādībām (skatīt 4.5. apakšpunktu). Piemēri ir minēti tālāk.

CYP3A4 substrāti:

- alfuzosīna hidrohlorīds;
- amiodarons;
- astemizols, terfenadīns;
- cisapīds;
- kolhicīns pacientiem, kuriem ir nieru vai aknu darbības traucējumi;
- dronedarons;
- ergotamīns, dihidroergotamīns, ergonovīns un metilergometrīns;
- fuzidīnskābe;
- lovastatīns, simvastatīns, atorvastatīns;
- lurazidons;
- midazolāms (perorāli), triazolāms;
- pimozijs;
- kvetiapīns;
- hinidīns;
- ranolazīns;
- salmeterols;
- sildenafilis (lietojot plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai);
- tikagrelors.

Ir paredzams, ka Viekirax lietošana (kopā ar dasabuvīru vai bez tā) vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem enzīmu induktoriem pazeminās ombitasvīra, paritaprevīra un ritonavīra koncentrāciju plazmā un vājinās to terapeitisko iedarbību, tāpēc nedrīkst lietot vienlaicīgi (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tālāk ir minēti kontrindicēto spēcīgo un vidēji spēcīgo enzīmu induktoru piemēri.

Enzīmu induktori:

- karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls;
- efavirenzs, nevirapīns, etravirīns;
- enzalutamīds;
- mitotāns;

- rifampicīns;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

Ir paredzams, ka Viekirax lietošana kopā ar dasabuvīru vai bez tā vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem paaugstinās paritaprevīra koncentrāciju plazmā un tos nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Viekirax (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tālāk ir minēti kontrindicēto spēcīgo CYP3A4 inhibitoru piemēri.

CYP3A4 inhibitori:

- kobicistāts;
- indinavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs, sakvinavīrs, tipranavīrs;
- itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols;
- klaritomicīns, telitromicīns;
- konivaptāns.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Viekirax nav ieteicams monoterapijas veidā, tādēļ tas jālieto kombinācijā ar citām zālēm C hepatīta infekcijas ārstēšanai (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Aknu dekompensācijas un aknu mazspējas risks pacientiem ar aknu cirozi

Pēc tirdzniecības uzsākšanas ir ziņots par aknu dekompensāciju un aknu mazspēju, tostarp arī aknu transplantāciju vai letālu iznākumu, pacientiem, kuri ārstēti ar Viekirax ar un bez dasabuvīra un ar un bez ribavirīna. Lielākajai daļai šo pacientu ar smagu iznākumu jau pirms ārstēšanas uzsākšanas bija progresējošas vai dekompensētas cirozes pazīmes. Lai arī progresējošas aknu slimības dēļ ir grūti noteikt cēloņsakarību, iespējamo risku nevar pilnībā izslēgt.

Viekirax nav rekomendēts pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh*). Viekirax ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) (skatīt 4.2., 4.3., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Cirozes pacientiem:

- Uzraudzīt aknu dekompensācijas klīniskās pazīmes un simptomus (piemēram, ascīts, aknu encefalopātija, varikozu vēnu asiņošana).
- Uzsākot ārstēšanu, pirmo 4 nedēļu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas un, ņemot vērā klīniskos rādītājus, arī vēlāk, ir nepieciešami aknu laboratoriskie izmeklējumi.
- Ja pacientam novēro aknu dekompensācijas pazīmes, ārstēšana jāpārtrauc.

ALAT līmeņa paaugstināšanās

Klīniskajos pētījumos par Viekirax un dasabuvīra lietošanu kopā ar ribavirīnu vai bez tā aptuveni 1% dalībnieku (35 no 3039) radās pārejoša ALAT līmeņa paaugstināšanās līdz līmenim, kas > 5 reizes augstāks par normu. ALAT līmeņa paaugstināšanās bija asimptomātiska un parasti tika novērota terapijas pirmajās četrās nedēļās, turklāt netika novērota vienlaicīga bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Turpinot lietot, Viekirax un dasabuvīru kopā ar ribavirīnu vai bez tā, ALAT līmenis aptuveni divu nedēļu laikā pēc paaugstināšanās pakāpeniski pazeminājās.

Šī ALAT līmeņa paaugstināšanās ievērojami biežāka (6 no 25) bija pētījumu dalībnieku apakšgrupās, kas lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, kombinētos perorālos kontracepcijas līdzekļus vai kontraceptīvos vaginālos gredzenus (skatīt 4.3. apakšpunktu). Turpretim ALAT paaugstināšanās gadījumu sastopamība pētījuma dalībniecēm, kuras lietoja cita veida estrogēnus, kas parasti tiek lietoti hormonu aizstājterapijai (t. i., perorāli un lokāli lietojamās estradiola un konjugēto estrogēnu formas), bija līdzīga tai (aptuveni 1% katrā grupā), kas novērota pētījuma dalībniecēm, kuras nelietoja estrogēnus saturošas zāles.

Pacientēm, kuras lieto etinilestradiolu saturošas zāles (t. i., vairumu kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu vai kontraceptīvos vaginālos gredzenus), to vietā jāsāk lietot alternatīvi kontracepcijas līdzekļi (piemēram, tie, kas satur tikai progestīnu, vai nehormonālie kontracepcijas līdzekļi) pirms sākt ārstēties ar Viekirax un dasabuvīru (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Lai gan ar Viekirax un dasabuvīru saistītā AIAT līmeņa paaugstināšanās ir asimptomātiska, pacienti jāinstruē uzmanīties no agrīnajiem aknu iekaisuma brīdinājuma simptomiem, piemēram, nespēka, vājuma, ēstgribas zuduma, sliktas dūšas un vemšanas, kā arī vēlīnajām pazīmēm, piemēram, dzeltē un izkārnījumu krāsas pārmaiņām, kā arī šādu simptomu gadījumā nekavējoties konsultēties ar ārstu. Ierastā veidā jākontrolē aknu enzīmu līmenis pacientiem, kam nav aknu ciroze (par cirozes gadījumiem, skatīt iepriekš). Zāļu lietošanas agrīnas pārtraukšanas dēļ ir iespējama rezistences attīstība, tomēr ietekme uz turpmāko terapiju nav zināma.

Grūtniecība un ribavirīna lietošana

Skatīt arī 4.6. apakšpunktu.

Lietojot Viekirax kombinācijā ar ribavirīnu, jāievēro īpaša piesardzība, lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās pacientēm un pacientu partnerēm, skatīt 4.6. apakšpunktu un sīkāku informāciju skatīt ribavirīna zāļu aprakstā.

Genotipa specifiska aktivitāte

Terapijas shēmas atkarībā no CHV genotipa skatīt 4.2. apakšpunktā. Informāciju par viroloģisko un klīnisko aktivitāti skatīt 5.1. apakšpunktā.

Pacientiem ar 2., 3., 5. un 6. genotipa CHV infekciju Viekirax efektivitāte nav noteikta, tādēļ Viekirax nav atļauts lietot pacientiem ar šo genotipu vīrusu infekcijām.

Vienlaicīga lietošana ar citiem tiešās darbības pretvīrusu medikamentiem pret CHV

Viekirax efektivitāte un drošība ir pierādīta kombinācijai ar dasabuvīru ar vai bez ribavirīna. Viekirax vienlaicīga lietošana ar citām pretvīrusu zālēm nav pētīta un tādēļ nav ieteicama.

Atkārtota terapija

Viekirax efektivitāte pacientiem, kuri jau ir saņēmuši šo preparātu vai tās pašas grupas zāles (NS3/4A inhibitorus vai NS5A inhibitorus), nav pierādīta. Par krustenisko rezistenci, skatīt arī 5.1 apakšpunktā.

Glikokortikoīda lietošana, ko metabolizē CYP3A4 (piemēram, flutikazons)

Piesardzība jāievēro, ja Viekirax lieto kopā ar flutikazonu vai citiem glikokortikoīdiem, ko metabolizē CYP3A4. Vienlaicīga lietošana kopā ar inhalējamiem glikokortikoīdiem, ko metabolizē CYP3A4, var palielināt glikokortikoīdu sistēmisko iedarbību, un, ritonavīru saturošu lietošanas shēmu gadījumā ir ziņots par Kušinga sindromu un sekojošu virsnieru nomākumu. Viekirax vienlaicīga lietošana kopā ar glikokortikoīdiem, it īpaši ilgtermiņa periodā, jāuzsāk tikai tad, ja potenciālais ieguvums no terapijas atsver sistēmisko kortikosteroīdu iedarbības risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar kolhicīnu

Viekirax ar vai bez dasabuvīra mijiedarbība ar kolhicīnu nav izvērtēta. Kolhicīna devas samazināšana vai ārstēšanas ar kolhicīnu pārtraukšana ieteicama pacientiem ar normālu nieru vai aknu funkciju, ja ir nepieciešama ārstēšana ar Viekirax, ar vai bez dasabuvīra. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem, kolhicīna lietošana ar Viekirax ar vai bez dasabuvīra ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošanai kopā ar statīniem

Simvastatīna, lovastatīna un atorvastatīna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Rosuvastatīns

Paredzams, ka Viekirax ar dasabuvīru palielinātu rosuvastatīna iedarbību vairāk kā 3 reizes. Ja rosuvastatīna terapija ir nepieciešama ārstēšanas periodā, maksimālai rosuvastatīna dienas devai vajadzētu būt 5 mg (skatīt apakšpunktu 4.5., 2. tabulu). Rosuvastatīnu, kombinējot ar Viekirax bez dasabuvīra, rosuvastatīna darbības pieaugums ir mazāk izteikts. Šajā kombinācijā maksimālajai rosuvastatīna dienas devai vajadzētu būt 10 mg (skatīt apakšpunktu 4.5., 2. tabulu).

Pitavastatīns un fluvastatīns

Mijiedarbība starp pitavastatīnu, fluvastatīnu un Viekirax nav pētīta. Teorētiski, paredzams, ka Viekirax ar vai bez dasabuvīra paaugstinās pitavastatīna un fluvastatīna iedarbību. Pitavastatīna/ fluvastatīna īslaicīga pārtraukšana ir ieteicama uz laiku, kamēr notiek ārstēšana ar Viekirax. Ja ārstēšanās periodā ir nepieciešama statīnu lietošana, ir iespēja lietot samazinātu pravastatīna/ rosuvastatīna devu (skatīt apakšpunktu 4.5., 2. tabulu).

Pacientu ar HIV blakusinfekciju ārstēšana

Ritonavīru mazās devās, kas ir daļa no noteiktās Viekirax devas kombinācijas, var izvēlēties PI rezistences gadījumā pacientiem ar HIV blakusinfekciju, kas netiek ārstēti ar antiretrovīrālo terapiju. Pacientus ar HIV blakusinfekciju bez surpresīvās pretretrovīrusu terapijas nedrīkst ārstēt ar Viekirax.

Zāļu mijiedarbība rūpīgi jāuzrauga, ņemot vērā HIV blakusinfekcijas apstākļus (sīkāk skatīt apakšpunktu 4.5., 2. tabulu).

Atazanavīrs var tikt lietots kopā ar Viekirax un dasabuvīru, ja lieto vienlaicīgi. Ņemot vērā, ka atazanavīrs jālieto bez ritonavīra, tā kā ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā tiek lietots kā daļa no Viekirax. Vienlaicīga lietošana paaugstinātu hiperbilirubinēmijas risku (ieskaitot acu dzelti), jo īpaši, kad ribavirīns ir daļa no hepatīta C ārstēšanas terapijas.

Darunavīrs, dozēts 800 mg vienu reizi dienā, ja vienlaicīgi lietots kopā ar Viekirax un dasabuvīru, ja nav plašās PI rezistences (pazeminātas darunavīra iedarbības). Jāņem vērā, ka darunavīrs jālieto bez ritonavīra, tā kā ritonavīrs 100 mg vienreiz dienā tiek lietots kā daļa no Viekirax.

HIV proteāzes inhibitori, izņemot atazanavīru un darunavīru (piemēram, indinavīrs, sakvinavīrs, tipranavīrs, lopinavīrs/ ritonavīrs) ir kontrindicēti (skatīt 4.3. apakšpunktā).

Raltegravīra iedarbība ir būtiski palielināta (2 reizes). Kombinācija nebija saistīta ar jebkādiem konkrētiem drošuma apsvērumiem ierobežotā pacientu grupā, kas tika ārstēta 12-24 nedēļas

Rilpivirīna iedarbība būtiski palielinās (3 reizes), kad rilpivirīns tiek lietots kopā ar Viekirax un dasabuvīru, ar izrietošu potenciālu QT pagarināšanos. Ja HIV proteāzes inhibitoru pievieno (atazanavīru, darunavīru), rilpivirīna iedarbība var vēl vairāk palielināties un tādēļ nav rekomendējama. Rilpivirīnu jālieto piesardzīgi, atkārtoti kontrolējot EKG.

NNRTI, izņemot rilpivirīnu (efavirenzis, etravirīns un nevirapīns) lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktā).

B vīrushepatīta reaktivācija

Saņemti ziņojumi par B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācijas gadījumiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam. Dažkārt šie gadījumi beigušies letāli. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Ar BHV/CHV inficētiem pacientiem ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Pediatriskā populācija

Viekirax drošība un efektivitāte bērniem līdz 18 gadu vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Viekirax var lietot kopā ar dasabuvīru vai bez tā. Vienlaicīgas lietošanas laikā šīs aktīvās vielas mijiedarbojas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ šo vielu mijiedarbība ir uzskatāma par kombinētu.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Lietošana vienlaicīgi ar enzīmu induktoriem var palielināt nevēlamo blakusparādību un ALAT līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt 2. tabulu). Lietošana vienlaicīgi ar etinilestradiolu var palielināt ALAT līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Kontrindicēto enzīmu induktoru piemēri ir norādīti 4.3. apakšpunktā.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Viekirax spēja ietekmēt citu zāļu farmakokinētiku

In vivo veiktos zāļu mijiedarbības pētījumos ir vērtēta kombinācijas (arī ritonavīra) kopējā efektivitāte.

Tālāk ir aprakstītas specifiskās transportvielas un metabolizējošie enzīmi, ko ietekmē Viekirax lietošana kopā ar dasabuvīru vai bez tā. Visus ieteikumus par iespējamo mijiedarbību ar citām zālēm un ieteicamās devas skatīt 2. tabulā.

Zāles, kuras metabolizē CYP3A4

Ritonavīrs spēcīgi inhibē CYP3A. Viekirax (kopā ar dasabuvīru vai bez tā) lietošana vienlaicīgi ar zālēm, ko galvenokārt metabolizē CYP3A, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā. Zāles, kuru klīrenss ir stipri atkarīgs no CYP3A un kuru līmeņa palielināšanās plazmā ir saistīta ar nopietnām blakusparādībām, lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu un 2. tabulu).

Mijiedarbības pētījumos vērtētie CYP3A4 substrāti, kuru devas varētu būt jāsamazina un/vai to lietošanas laikā jānodrošina klīniska uzraudzība (skatīt 2. tabulu), ir ciklosporīns, takrolīms, amlodipīns, rilpivirīns un alprazolāms. Citi CYP3A4 substrāti, kuru deva var būt jāsamazina un, kuru lietošanas laikā jānodrošina klīniska uzraudzība, ir kalcija kanālu blokatori (piemēram, nifedipīns) un trazodons. Lai gan CYP3A metabolizē arī buprenorfinu un zolpidēmu, zāļu mijiedarbības pētījumu rezultāti liecina, ka vienlaicīgas Viekirax lietošanas (kopā ar dasabuvīru vai bez tā) laikā to deva nav jāpielāgo (skatīt 2. tabulu).

Zāles, kuras transportē OATP un OCT1

Paritaprevīrs inhibē transportvielas OATP1B1 un OATP1B3 uzņemšanu aknās, un paritaprevīrs kopā ar ritonavīru inhibē OATP2B1. Ritonavīrs ir OCT1 inhibitors *in vitro*, bet klīniskā saistība nav zināma. Viekirax (kopā ar dasabuvīru vai bez tā) lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 vai OCT1 substrāti, var palielināt šo transportvielu substrātu koncentrāciju plazmā, un tādēļ, iespējams, var būt jāpielāgo to deva un jānodrošina klīniska uzraudzība. Šādas zāles ir arī daži statīni (skatīt 2. tabulu), feksofenadīns, repaglinīds un angiotenzīna II receptoru antagonisti (piemēram, valsartāns).

Zāļu mijiedarbības pētījumos vērtētie OATP1B1/3 substrāti ir pravastatīns un rosuvastatīns (skatīt 2. tabulu).

Zāles, kuras transportē KVRP (krūts vēža rezistentais proteīns)

Paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs inhibē KVRP *in vitro*. Viekirax kopā ar dasabuvīru vai bez tā lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir KVRP substrāti, var palielināt šo transportvielu substrātu koncentrāciju plazmā, un tādēļ, iespējams, var būt jāpielāgo to deva un jānodrošina klīniska uzraudzība. Šādas zāles ir sulfasalazīns, imatinībs un daži statīni (skatīt 2. tabulu).

Zāļu mijiedarbības pētījumos vērtētie KVRP substrāti iekļaujot rosuvastatīnu (skatīt 2. tabulu).

Zāles, kuras transportē P-glikoproteīns zarnās

Lai gan paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs *in vitro* inhibē P-gp, pēc vienlaicīgas Viekirax un dasabuvīra kombinācijas lietošanas nozīmīgas P-gp substrāta digoksīna iedarbības intensitātes pārmaiņas nav novērotas. Tomēr digoksīna vienlaicīgas lietošanas ar Viekirax bez dasabuvīra gadījumā, var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā (skatīt 2. tabulu). Viekirax var palielināt zāļu iedarbību, kuras ir jutīgas pret P-gp aktivitātes izmaiņām zarnās (piemēram, dabigatrāna eteksilāts).

Zāles, kuras metabolizē glikuronidācija (UGT1A1)

Paritaprevīrs, ombitasvīrs un dasabuvīrs inhibē UGT1A1. Vienlaicīga Viekirax (kopā ar dasabuvīru vai bez tā) un zāļu, ko galvenokārt metabolizē UGT1A1, lietošana var palielināt to koncentrāciju plazmā, tādēļ gadījumos, kad tiek lietotas zāles ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, levotiroksīns, ir ieteicama parastā klīniskā novērošana. Konkrētākus norādījumus par raltegravīru un buprenorfīnu, kuri izvērtēti zāļu mijiedarbības pētījumos, skatīt arī 2. tabulā.

Zāles, kuras metabolizē CYP2C19

Vienlaicīga Viekirax kopā ar dasabuvīru vai bez tā lietošana var vājināt CYP2C19 metabolizēto zāļu (piemēram, lansoprazola, esomeprazola un s-mefenitoīna) iedarbības intensitāti, kuras dēļ ir jāpielāgo devas un/vai jānodrošina klīniska uzraudzība. Mijiedarbības pētījumos vērtētie CYP2C19 substrāti ir omeprazols un escitaloprams (skatīt 2. tabulu).

Zāles, kuras metabolizē CYP2C9

Viekirax kopā ar dasabuvīru vai bez tā lietošana neietekmēja CYP2C9 substrāta varfarīna iedarbības intensitāti. Nav paredzams, ka būtu jāpielāgo citu CYP2C9 substrātu (NPL, piemēram, ibuprofēna), pret diabēta līdzekļu (piemēram, glimepirīda, glipizīda) devas.

Zāles, kuras metabolizē CYP2D6 vai CYP1A2

Viekirax kopā ar dasabuvīru vai bez tā lietošana neietekmēja CYP2D6/CYP1A2 substrāta duloksetīna iedarbības intensitāti. Samazinājās CYP1A2 substrāta ciklobenzaprīna iedarbības intensitāte. Ja tiek lietoti citi CYP1A2 substrāti (piemēram, ciprofloksacīns, ciklobenzaprīns, teofilīns vai kofeīns), var būt nepieciešama klīniska uzraudzība un devas pielāgošana. Nav paredzams, ka būtu jāpielāgo CYP2D6 substrātu (piemēram, desipramīna, metoprolola vai dekstrometorfāna) devas.

Zāles, kuras izdalās caur nierēm, izmantojot transportvielu proteīnu

Ombitasvīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs neaizkavē organiskās anjonu transportvielas (OAT1) *in vivo*, kā parāda mijiedarbības trūkums ar tenofovīru (OAT1 substrātu). *In vitro* pētījumi liecina, ka ombitasvīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs neinhibē organisko katjonu pārvadātājus (OCT2), organiskās anjonu transportvielas (OAT3) vai vairāku zāļu un toksisko proteīnu izdalīšanās proteīnus (MATE1 un MATE2K) klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

Tāpēc nav paredzams, ka Viekirax kopā ar dasabuvīru vai bez tā ietekmēs zāles, kuru ekskrēcija galvenokārt notiek caur nierēm ar šīm transportvielām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Citu zāļu spēja ietekmēt ombitasvīra, paritaprevīra un dasabuvīra farmakokinētiku

Zāles, kuras inhibē CYP3A4

Viekirax kopā ar dasabuvīru vai bez tā lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem var palielināt paritaprevīra koncentrāciju (skatīt 4.3. apakšpunktu un 2. tabulu).

Enzīmu induktori

Ir paredzams, ka Viekirax un dasabuvīra lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem enzīmu induktoriem pazeminās ombitasvīra, paritaprevīra, ritonavīra un dasabuvīra koncentrāciju plazmā un vājinās to terapeitisko iedarbību. Kontrindicēto enzīmu induktoru piemēri ir norādīti 4.3. apakšpunktā un 2. tabulā.

Zāles, kuras inhibē CYP3A4 un transportvielu proteīnus

Paritaprevīrs tiek eliminēts caur CYP3A4 metabolisma ceļu un izvadīts ar žulti (aknu transportvielu - OATP1B1, P gp un KVRP - substrāts). Jāpievērš uzmanība, kad Viekirax lietots kopā ar zālēm, kuras ir gan

mēreni CYP3A4 inhibitori, gan vairāku transportvielu inhibitori (P-gp, KVRP un/vai OATP1B1/OATP1B3). Šīs zāles var klīniski nozīmīgi palielināt paritaprevīra iedarbības intensitāti (piemēram, ritonavīrs ar atazanavīru, eritromicīnu, diltiazēmu vai verapamilu).

Zāles, kuras inhibē transportvielu proteīnus

P- gp, KVRP, OATP1B1 un/vai OATP1B3 spēcīgiem inhibitoriem ir potenciāls palielināt paritaprevīra iedarbību. Nav paredzams, ka šo transportvielu inhibīcija izraisīs klīniski nozīmīgu ombitasvīra un dasabuvīra iedarbības intensitātes pastiprināšanos.

Pacienti, kuri lieto K vitamīna antagonistus

Tā kā, lietojot Viekirax kopā ar dasabuvīru vai bez tā, var mainīties aknu darbība, ieteicams rūpīgi uzraudzīt Starptautiskā Standartizētā Koeficienta (*International Normalised Ratio* (INR)) vērtības.

Zāļu mijiedarbības pētījumi

Ieteikumi par Viekirax ar vai bez dasabuvīra lietošanu kopā ar citiem medikamentiem ir norādīti 2. tabulā.

Ja pacients jau lieto zāles vai uzsāk zāļu lietošanu Viekirax ar vai bez dasabuvīra lietošanas laikā, kur potenciālā mijiedarbība ir paredzama, jāapsver vienlaicīgi lietoto zāļu devas pielāgošana vai atbilstoša klīniskā kontrole (2. tabula).

Ja vienlaicīgi lietoto zāļu devu pielāgošanu veic saistībā ar Viekirax vai Viekirax ar dasabuvīra terapiju, devas atkārtoti jāpielāgo, kad Viekirax vai Viekirax ar dasabuvīru lietošana ir pabeigta.

2. tabulā sniegta informācija par vidējo rādītāju attiecību pēc mazāko kvadrātu metodes (*Least Squares Means Ratio* (90% ticamības intervāls)) efektu uz Viekirax (ar dasabuvīru vai bez tā) un vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrāciju.

Mijiedarbības apjoms, ja lieto kopā ar zālēm, kas uzskaitītas 2. tabulā, ir līdzīgs ($\leq 25\%$ atšķirība vidējo rādītāju attiecībās pēc mazāko kvadrātu metodes (*Least Squares Means Ratio*)) starp Viekirax terapiju ar vai bez dasabuvīra, ja vien nav norādīts citādi. Zāļu mijiedarbība tika vērtēta Viekirax un dasabuvīra shēmai, bet ne Viekirax bez dasabuvīra shēmai ar karbamazepīnu, furosemīdu, zolpidēmu, darunavīru (divreiz dienā), darunavīru (lietošana vakarā), atazanavīru (lietošana vakarā), rilpivirīnu, abakavīru/lamivudīnu, dolutegravīru, metformīnu, sulfometoksazolu/trimetoprimu, ciklobenzaprīnu, karisoprodolu, hidrodonu/paracetamolu vai diazepamū. Tādējādi, lietojot šīs zāles, pētījumu rezultātus un dozēšanas rekomendācijas Viekirax un dasabuvīra shēmai var ekstrapolēt uz Viekirax bez dasabuvīra.

Paritaprevīra, ombitasvīra, dasabuvīra un vienlaicīgi lietotām zālēm bultiņu virziens norāda iedarbības izmaiņu virzienu (C_{max} un AUC) ($\uparrow$ = pieaugums vairāk nekā par 20%, $\downarrow$ = samazinājums vairāk nekā par 20%, $\leftrightarrow$ = nav izmaiņu vai izmaiņas ir mazākas nekā par 20%). Šis saraksts nav pilnīgs.

2. tabula. Viekirax (kopā ar dasabuvīru vai bez tā) mijiedarbība ar citām zālēm

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
ALFA ₁ -ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI						
Alfuzosīns Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ alfuzosīns				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
AMINOSALICILĀTS						
Sulfasalazīns	Viekirax ar vai bez	Nav pētīts. Paredzams: ↑ sulfasalazīns				Viekirax ar vai bez dasabuvīra vienlaicīgi

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Mehānisms: paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs inhibē KVRP.	dasabuvīra					lietojot ar sulfasalazīnu, jāievēro piesardzība.
ANGIOTENSĪNA RECEPTORU BLOKATORI						
Valsartāns Losartāns Kandesartāns Mehānisms: paritaprevīrs inhibē CYP3A4 un/vai OATP1B	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ valsartāns ↑ losartāns ↑ kandesartāns				Ir ieteicama pacientu klīniska novērošana. un devas samazināšana, kad Viekirax ar vai bez dasabuvīra tiek lietots kopā ar angiotensīna receptoru blokatoriem.
ĀNTIANGINĀLIE/ ANTIARITMISKI LĪDZEKĻI						
Amiodarons Dronedarons Hinidīns Ranolazīns Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ amiodarons ↑ dronedarons ↑ hinidīns ↑ ranolazīns				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Digoksīns Viena 0,5 mg deva Mehānisms: paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs inhibē P-gp.	Viekirax + dasabuvīrs	↔ digoksīns	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Kaut arī digoksīna devas pielāgošana nav nepieciešama, ir ieteicama atbilstoša digoksīna līmeņa kontrole serumā.
		↔ ombitasvīrs	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevīrs	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
		↔ dasabuvīrs	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax bez dasabuvīra	↑ digoksīns	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Samazināt digoksīna devu par 30-50 %. Ieteicama atbilstoša digoksīna līmeņa kontrole serumā.
		↔ ombitasvīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.			
↔ paritaprevīrs						
ANTIBIOTIKAS (SISTĒMISKAI LIETOŠANAI)						
Klaritromicīns Telitromicīns Mehānisms: klaritromicīns un ritonavīrs inhibē	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ klaritromicīns ↑ telitromicīns ↑ paritaprevīrs ↑ dasabuvīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
CYP3A4/P-gp.						
Eritromicīns Mehānisms: eritromicīns, paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs inhibē CYP3A4/P-gp.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ eritromicīns ↑ paritaprevīrs ↑ dasabuvīrs				Viekirax ar vai bez dasabuvīra lietojot kopā ar eritromicīnu var paaugstināt eritromicīna un paritaprevīra koncentrāciju. Ieteicams ievērot piesardzību.
Fuzidīnskābe Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ fuzidīnskābe				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
sulfometoksazol s, trimetoprimss 800/160 mg divreiz dienā Mehānisms: dasabuvīra iedarbības pastiprināšanās, iespējams, tādēļ, ka trimetoprimss inhibē CYP2C8	Viekirax ar dasabuvīru	↑ sulfamet-oksazols,	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↑ trimeto-prims	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↔ ombitasvīrs	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NP	
		↓ paritaprevīrs	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NP	
		↑ dasabuvīrs	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NP	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts: paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax un dasabuvīru.				
PRETVĒŽA LĪDZEKĻI						
Enzalutamīds Mitotāns Mehānisms: enzalutamīds vai mitotāns inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs ↓ dasabuvīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Imatinibss Mehānisms: paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs inhibē KVRP.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ imatinibss				Ir ieteicama pacientu klīniska novērošana un imatinība devas samazināšana.
ANTIKOAGULANTI						
Varfarīns viena 5 mg deva un citi K vitamīna	Viekirax + dasabuvīrs	↔ R-varfarīns	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Kaut arī nav paredzamas izmaiņas varfarīna farmakokinētikā, ieteicams rūpīgi
		↔ S-varfarīns	0,96 (0,85-	0,88 (0,81-	0,95 (0,88-1,02)	

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
antagonisti			1,08)	0,96)		kontrolēt INR, lietojot jebkuru K vitamīna antagonistu. Tas nepieciešams tāpēc, ka, lietojot Viekirax kopā ar dasabuvīru vai bez tā, mainās aknu darbība.
		↔ ombitasvīrs	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevīrs	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
		↔ dasabuvīrs	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
	Viekirax bez dasabuvīra	↔ R-varfarīns	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.			
		↔ S-varfarīns				
		↔ Paritaprevīrs				
		↔ Ombitasvīrs				
Dabigatrāna eteksilāts Mehānisms: paritaprevīrs un ritonavīrs inhibē intestinālo P-gp.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ dabigatrāna eteksilāts			Viekirax bez dasabuvīra var paaugstināt dabigatrāna eteksilāta koncentrāciju plazmā. Ieteicams ievērot piesardzību.	
PRETKRAMPU LĪDZEKĻI						
Karbamazepīns 200 mg vienu reizi dienā turpinot 200 mg divas reizes dienā Mehānisms: karbamazepīns inducē CYP3A4.	Viekirax + dasabuvīrs	↔ karbamazepīns	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		↓ karbamazepīna 10, 11 - epoksīds	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ ombitasvīrs	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	N/A	
		↓ paritaprevīrs	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	N/A	
		↓ dasabuvīrs	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	N/A	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts: līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax + dasabuvīru.				
	Fenobarbitāls Mehānisms: fenobarbitāls inducē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs ↓ dasabuvīrs			
Fenitoīns Mehānisms:	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↓ ombitasvīrs			Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).	

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪBAS A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri		
fenitoīns inducē CYP3A4.		↓ paritaprevīrs ↓ dasabuvīrs						
S-mefenitoīns Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↓ s-mefenitoīns				Klīniska novērošana un s-mefenitoīna devas pielāgošana var būt nepieciešama.		
ANTIDEPRESANTI								
Escitaloprāms Viena 10 mg deva	Viekirax + dasabuvīrs	↔ escitaloprāms	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	N/A	Escitaloprāma devas pielāgošana nav nepieciešama.		
		↑ S-desmetilcitaloprāms	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	N/A			
		↔ ombitasvīrs	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)			
		↔ paritaprevīrs	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)			
		↔ dasabuvīrs	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)			
	Viekirax bez dasabuvīra	↓ escitaloprāms	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.					
		↔ S-desmetilcitaloprāms	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	N/A			
		↔ ombitasvīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.					
		↔ paritaprevīrs						
Duloksetīns Viena 60 mg deva	Viekirax + dasabuvīrs	↓ dulkosetīns	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	N/A	Duloksetīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.		
		↔ ombitasvīrs	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)			
		↓ paritaprevīrs	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)			
		↔ dasabuvīrs	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)			
	Viekirax bez dasabuvīra	↔ dulkosetīns	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.					
		↔ ombitasvīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru					
		↔ paritaprevīrs	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)			
	Trazodons	Viekirax ar	Nav pētīts. Paredzams:				Trazodonu jālieto	

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliniskie komentāri
Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	vai bez dasabuvīra	↑ trazodons				ievērojot uzmanību un jāapsver iespējami mazākā trazodona devas lietošana.
ANTIDIURĒTISKAIS HORMONS						
Konivaptāns Mehānisms: konivaptāns un paritaprevīrs/ritonavīrs/ombitasvīrs inhibē CYP3A4/P-gp.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ konivaptāns ↑ paritaprevīrs ↑ dasabuvīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETSĒNĪSU LĪDZEKĻI						
Ketokonazols 400 mg vienu reizi dienā Mehānisms: ketokonazols un paritaprevīrs/ritonavīrs/ombitasvīrs inhibē CYP3A4/P-gp.	Viekirax ar dasabuvīru	↑ ketokonazol s	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	N/A	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		↔ ombitasvīrs	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	N/A	
		↑ paritaprevīrs	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	N/A	
		↑ dasabuvīrs	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	N/A	
	Viekirax bez dasabuvīra	↑ ketokonazol s	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.			
		↑ ombitasvīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.			
		↑ paritaprevīrs	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	N/A	
Itrakonazols Posakonazols Mehānisms: itrakonazols, posakonazols un paritaprevīrs/ritonavīrs/ombitasvīrs inhibē CYP3A4 un/vai P-gp.	Viekirax + dasabuvīrs	Nav pētīts. Paredzams: ↑ itrakonazols ↑ posakonazols ↑ paritaprevīrs ↑ dasabuvīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
	Viekirax bez dasabuvīra					
Vorikonazols Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19 un ritonavīrs inhibē CYP3A4	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams CYP2C19 plašajiem metabolizētājiem: ↓ vorikonazols ↑ paritaprevīrs ↑ dasabuvīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		Nav pētīts. Paredzams, ka vājiem CYP2C19				

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliniskie komentāri
		metabolizētājiem: ↑ vorikonazols ↑ paritaprevīrs ↑ dasabuvīrs				
PRETPODAGRAS ZĀLES						
Kolhicīns Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ kolhicīns				Samazināta kolhicīna deva vai ārstēšanas ar kolhicīnu pārtraukšana ir ieteicama pacientiem ar normālu nieru vai aknu darbību, ja nepieciešama ārstēšana ar Viekirax ar vai bez dasabuvīra. Kolhicīna vienlaicīga lietošana ar Viekirax ar vai bez dasabuvīra ir kontrindicēta pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktus).
ANTIISTAMĪNA LĪDZEKĻI						
Astemizols Terfenadīns Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ Astemizols/ terfenadīns				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Feksofenadīns Mehānisms: paritaprevīrs inhibē OATP1B1.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ Feksofenadīns				Jāievēro piesardzība Viekirax ar vai bez dasabuvīra lietojot kopā ar feksofenadīnu.
ANTIHIPERLIPIDĒMISKI LĪDZEKĻI						
Gemfibrozils 600 mg divreiz dienā Mehānisms: gemfibrozila izraisītas CYP2C8 un OATP1B1 inhibīcijas dēļ ir iespējama dasabuvīra un paritaprevīra iedarbības intensitātes palielināšanās.	Paritaprevīrs/ ritonavīrs + dasabuvīrs	↑ paritaprevīrs	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	N/A	Vienlaicīga Viekirax un dasabuvīra lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		↑ dasabuvīrs	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	N/A	
		Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts. Nav paredzama mijiedarbība, lietojot gemfibrozilu kopā ar Viekirax bez dasabuvīra.			

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI						
Rifampicīns Mehānisms: rifampicīns inducē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs ↓ dasabuvīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
ANTIPSIHOTISKI LĪDZEKĻI						
Lurazidons Pimozīds Kvetiapīns Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ pimoziāds, ↑ kvetiapiāns ↑ lurazidons				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PRETTROMBOCĪTU LĪDZEKĻI						
Tikagrelors Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ tikagrelors				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
BIGUANĪDU GRUPAS PRETHIPERGLIKĒMIJAS LĪDZEKĻI IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI						
Metformīns Viena 500 mg deva	Viekirax ar dasabuvīru	↓ metformīns	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NP	Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, vienlaicīgi lietota metformīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ ombitasvīrs	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprevīrs	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
		↔ dasabuvīrs	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax un dasabuvīru.				
		KALCIJA KANĀLU BLOKATORI				
Amlodipīns Viena 5 mg deva Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax + dasabuvīrs	↑ amlodipīns	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Ieteicama amlodipīna devas samazināšana par 50% un pacientu klīniska novērošana.
		↔ ombitasvīrs	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevīrs	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
		↔ dasabuvīrs	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax + dasabuvīru.				
		Diltiazems	Viekirax ar	Nav pētīts. Paredzams:		

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Verapamils Mehānisms: inhibē CYP3A4/ P-gp.	vai bez dasabuvīra	↑ diltiazems, verapamils ↑ paritaprevīrs ↑/ ↔ dasabuvīrs				paredzamās paritaprevīra iedarbības pastiprināšanās dēļ. Lietojot kopā ar Viekirax ar vai bez dasabuvīra, kalcija kanālu blokatoru devas samazināšana un klīniskā novērošana ir ieteicama.
Nifedipīns Mehānisms: inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ nifedipīns				Lietojot kopā ar Viekirax ar vai bez dasabuvīra, kalcija kanālu blokatoru devas samazināšana un klīniskā novērošana ir ieteicama.
KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI						
Etinilestradiols/ norgestimāts 0,035/0,25 mg vienu reizi dienā Mehānisms: paritaprevīrs, ombitasvīrs un dasabuvīrs var inhibēt UGT.	Viekirax ar dasabuvīru vai bez tā	↔ etinilestradiols	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Etinilestradiolu saturošie perorālie kontracepcijas līdzekļi ir kontrindicēti (skatīt 4.3. apakšpunktu).
		Norgestimāta metabolīti:				
		↑ norgestrels	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ norelgestromīns	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↔ ombitasvīrs	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ paritaprevīrs	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
		↓ dasabuvīrs	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
Noretindrons (tikai progestīnu saturošas zāles) 0,35 mg vienu reizi dienā	Viekirax + dasabuvīrs	↔ noretindrons	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Noretindrona vai Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ ombitasvīrs	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevīrs	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
		↔ dasabuvīrs	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax + dasabuvīru.				
DIURĒTISKI LĪDZEKĻI						
Furosemīds Viena 20 mg	Viekirax + dasabuvīrs	↑ furosemīds	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Pacienti jākontrolē attiecībā uz klīniskām parādībām. Furosemīda

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
deva Mehānisms: iespējams, paritaprevīrs, ombitasvīrs un dasabuvīrs inhibē UGT1A1.		↔ ombitasvīrs	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	deva var būt jāsamazina par 50%.
		↔ paritaprevīrs	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax + dasabuvīru.				
MELNĀ RUDZU GRAUDA ALKALOĪDI						
Ergotamīns Dihidroergotamīns Ergonovīns Metilergometrīns Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ melno rudzu graudu atvasinājumi				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
INHALĒJAMIE GLIKOKORTIKOĪDI						
Flutikazons Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ flutikazons				Flutikazona vienlaicīga lietošana var palielināt sistēmisko flutikazona ekspozīciju. Viekirax vienlaicīga lietošana ar flutikazonu, it īpaši ilgtermiņā, jāuzsāk, ja iespējamais ārstēšanas ieguvums attaisno sistēmisko kortikosteroīdu izraisīto risku (4.4. apakšpunktu).
KUŅA-ZARNU TRAKTA PROKINĒTISKIE LĪDZEKĻI						
Cisapīrīds Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ cisapīrīds				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HCV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI						
Sofosbuvīrs 400 mg vienreiz dienā Mehānisms: paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs inhibē BCRP un P-gp	Viekirax ar dasabuvīru	↑ sofosbuvīrs	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NP	Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, vienlaicīgi lietota sofosbuvīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NP	
		↔ ombitasvīrs	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevīrs	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
		↔ dasabuvīrs	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
	Viekirax	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots				

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliniskie komentāri
	bez dasabuvīra	ar Viekirax un dasabuvīru.				
ĀRSTNIECĪBAS AUGU PREPARĀTI						
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) Mehānisms: divšķautņu asinszāle inducē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↓ dasabuvīrs ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: PROTEĀZES INHIBITORI						
Vispārējo informāciju par ārstēšanu pacientiem ar HIV blakusinfekciju, tai skaitā informāciju par iespējamām pretvīrusu terapijas shēmām, kuras var lietot, skatīt 4.4. apakšpunktā (Pacientu ar HIV blakusinfekciju ārstēšana).						
Atazanavīrs 300 mg vienu reizi dienā (lietots tajā pašā laikā) Mehānisms: atazanavīra izraisīta OATP1B1/B3 un CYP3A inhibīcija var palielināt paritaprevīra iedarbības intensitāti.	Viekirax + dasabuvīrs	↔ atazanavīrs	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Ja vienlaicīgi tiek lietots Viekirax ar dasabuvīru, atazanavīra ieteicamā deva ir 300 mg bez ritonavīra. Atazanavīrs jālieto tajā pašā laikā, kad Viekirax ar dasabuvīru. Viekirax sastāvā esošais ritonavīrs paaugstina atazanavīra farmakokinētiku.
		↓ ombitasvīrs	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevīrs	1,46 (1,06-199)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
		↔ dasabuvīrs	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
	Viekirax bez dasabuvīra	↔ atazanavīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīrs.			Viekirax lietojot ar dasabuvīru, devas pielāgošana nav nepieciešama. Ārstējot ar atazanavīru, Viekirax bez dasabuvīra lietošana nav ieteicama (↑ paritaprevīrs).
		↑ paritaprevīrs	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
↔ ombitasvīrs		Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīrs.				
Atazanavīrs/ritonavīrs 300/100 mg vienu reizi dienā (lietots ar 12 stundu starplaiku) Mehānisms: paritaprevīra iedarbības intensitāti var palielināt atazanavīra izraisīta OATP1B1/B3 inhibīcija un ritonavīra	Viekirax + dasabuvīrs	↔ atazanavīrs	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Vienlaicīgi lietots atazanavīrs un Viekirax ar dasabuvīru paaugstina bilirubīna līmeni, it sevišķi, ja ribavīrīns ir daļa no hepatīta C ārstēšanas režīma (skatīt 4.4 un 4.8. apakšpunktus).
		↔ ombitasvīrs	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevīrs	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ dasabuvīrs	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts: Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax + dasabuvīru				

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
papilddevas izraisīta CYP3A inhibīcija.						
Darunavīrs 800 mg vienu reizi dienā (lietots tajā pašā laikā) Mehānisms nav zināms	Viekirax + dasabuvīrs	↓ darunavīrs	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Darunavīra ieteicamā deva ir 800 mg vienreiz dienā, bez ritonavīra, ja to lieto tajā pašā laikā kopā ar Viekirax un dasabuvīru (tā sastāvā esošais ritonavīrs paaugstinās darunavīra farmakokinētiku). Šāds ārstēšanas režīms var tikt lietots, ja nav plašās PI rezistences (pazemināta darunavīra iedarbība, kas saistīta ar RAMs), skatīt arī 4.4. apakšpunktu. Devas pielāgošana nav nepieciešama Viekirax lietojot ar dasabuvīru. Vienlaicīgi lietots darunavīrs ar Viekirax ar dasabuvīru nav ieteicams pacientiem ar plašu PI rezistenci. Ārstējot ar darunavīru, Viekirax lietot bez dasabuvīra nav ieteicams (↑ paritaprevīrs).
		↔ ombitasvīrs	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevīrs	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dasabuvīrs	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax bez dasabuvīra	↔ darunavīrs	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ ombitasvīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.			
↑ paritaprevīrs		2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)		
Darunavīrs/ ritonavīrs 600 mg/100 mg divas reizes dienā Mehānisms nav zināms	Viekirax + dasabuvīrs	↔ darunavīrs	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ ombitasvīrs	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevīrs	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ dasabuvīrs	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax + dasabuvīru				
Darunavīrs/ ritonavīrs 800 mg/100 mg vienu reizi dienā (lietots ar 12 stundu starplaiku) Mehānisms nav zināms	Viekirax + dasabuvīrs	↑ darunavīrs	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↔ ombitasvīrs	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevīrs	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↓ dasabuvīrs	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts: Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax + dasabuvīru				
Lopinavīrs/ ritonavīrs	Viekirax + dasabuvīrs	↔ lopinavīrs	0,87 (0,76-	0,94 (0,81-	1,15 (0,93-1,42)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
400/100 mg divas reizes dienā Mehānisms: lopinavīra un lielāku ritonavīra devu izraisīta CYP3A/efluksa transportvielu inhibīcija var palielināt paritaprevīra iedarbības intensitāti.			0,99)	1,10)		4.3. apakšpunktu).
		↔ ombitasvīrs	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevīrs	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ dasabuvīrs	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax bez dasabuvīra	↔ lopinavīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.			
		↑ ombitasvīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.			
		↑ paritaprevīrs	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)	
Indinavīrs Sakvinavīrs Tipranavīrs Mehānisms: Proteāzes inhibitori inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ paritaprevīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKLĪ: REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI						
Rilpivirīns ² 25 mg vienu reizi dienā lietots no rīta kopā ar ēdienu Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax + dasabuvīrs	↑ rilpivirīns	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Vienlaicīga vienreiz dienā Viekirax lietošana kopā ar rilpivirīnu var tikt piemērota tikai pacientiem bez apzinātas QT intervāla pagarināšanās, un ja netiek lietotas citas zāles, kas izraisa QT intervāla pagarināšanos. Ja kombinācija tiek lietota, jāveic atkārtotu elektrokardiogrammas monitorēšanu, skatīt 4.4. apakšpunktu. Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ ombitasvīrs	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevīrs	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvīrs	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts: Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax + dasabuvīru				
Efavirensz/ Emtricitabīns / tenofovīra disoproksila fumarātu 600/ 300/ 200 mg vienu reizi	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Efavirensa (enzīma induktora) vienlaicīga lietošana ar paritaprevīru/ritonavīru + dasabuvīru izraisīja ALAT palielināšanos un agrīnu izstāšanos no pētījuma.				Vienlaicīga lietošana ar efavirensu ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
dienā Mehānisms: efavirenzs var inducēt CYP3A4.						
Nevirapīns Etravīrīns	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↓ ombitasvīrs ↓ paritaprevīrs ↓ dasabuvīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: INTEGRĀZES KĒDES PĀRVIETOŠANAS INHIBITORI						
Dolutegravīrs 50 mg vienreiz dienā Mehānisms: var būt saistīts ar paritaprevīra, dasabuvīra un ombitasvīra izraisītu UGT1A1 inhibīciju un ritonavīra izraisītu CYP3A4 inhibīciju	Viekirax ar dasabuvīru	↑dolutegra vīrs	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Viekirax lietojot ar dasabuvīru vai bez tā, vienlaicīgi lietota dolutegravīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ ombitasvīr s	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevī rs	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		↔ dasabuvīrs	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax un dasabuvīru.				
Raltegravīrs 400 mg divas reizes dienā Mehānisms: paritaprevīra, ombitasvīra un dasabuvīra izraisīta UGT1A1 inhibī cija var palielināt raltegravīra iedarbības intensitāti.	Viekirax + dasabuvīrs	↑ raltegravīrs	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Raltegravīru lietojot kopā ar Viekirax ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		Vienlaicīgas lietošanas laikā netika novērotas klīniski būtiskas dasabuvīra, paritaprevīra un ombitasvīra iedarbības izmaiņas (pamatojoties uz vēsturisko datu salīdzinājumu).				
	Viekirax bez dasabuvīra	↑ raltegravīrs	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Vienlaicīgas lietošanas laikā netika novērotas klīniski būtiskas dasabuvīra, paritaprevīra un ombitasvīra iedarbības izmaiņas (pamatojoties uz vēsturisko datu salīdzinājumu).				
HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: NUKLEOZĪDU INHIBITORI						
Abakavīrs/ lamivudīns 600/300 mg vienreiz dienā	Viekirax ar dasabuvīru	↔ abakavīrs	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Viekirax lietojot ar dasabuvīru vai bez tā, vienlaicīgi lietota abakavīra vai lamivudīna devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↓ lamivudīns	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ ombitasvīr s	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevī rs	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		↔	0,94	0,91	0,95	

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri	
		dasabuvīrs	(0,86-1,03)	(0,86-0,96)	(0,88-1,02)		
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax un dasabuvīru.					
Emtricitabīns/ tricitabīns/ tenofovīrs 200 mg vienu reizi dienā/300 mg vienu reizi dienā	Viekirax + dasabuvīrs	↔ emtricitabīns	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Emtricitabīnu/ tenofovīru lietojot kopā ar Viekirax ar vai bez dasabuvīra, devu pielāgošana nav nepieciešama.	
		↔ tenofovīrs	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)		
		↔ ombitasvīrs	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)		
		↓ paritaprevīrs	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)		
		↔ dasabuvīrs	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)		
	Viekirax bez dasabuvīra	↔ emtricitabīns	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.				
		↔ tenofovīrs	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)		
		↔ ombitasvīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.				
		↔ paritaprevīrs	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)		
	HIV PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI: FARMAKOKINĒTIKAS PASTIPRINĀTĀJS						
Kobicistatu saturoša shēma Mehānisms: kobicistats inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ ombitasvīrs ↑ paritaprevīrs ↑ dasabuvīrs				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).	
HMG CoA REDUKTĀZES INHIBITORI							
Rosuvastatīns 5 mg vienu reizi dienā Mehānisms: paritaprevīrs inhibē OATP1B, un paritaprevīrs, ritonavīrs un dasabuvīrs inhibē KVRP.	Viekirax + dasabuvīrs	↑ rosuvastatīns	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Rosuvastatīna maksimālai devai jābūt 5 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu). Viekirax lietojot ar dasabuvīru, devas pielāgošana nav nepieciešama.	
		↔ ombitasvīrs	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)		
		↑ paritaprevīrs	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)		
		↔ dasabuvīrs	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)		
	Viekirax bez dasabuvīra	↑ rosuvastatīns	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	Rosuvastatīna maksimālai devai jābūt 10 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu).	
		↔	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs				

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
		ombitasvīrs	tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.			Viekirax devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↑ paritaprevīrs	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	
Pravastatīns 10 mg vienu reizi dienā Mehānisms: paritaprevīrs inhibē OATP1B1.	Viekirax + dasabuvīrs	↑ pravastatīns	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Par 50% jāsamazina pravastatīna deva.
		↔ ombitasvīrs	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	Viekirax lietojot ar dasabuvīru, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ dasabuvīrs	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↑ paritaprevīrs	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
	Viekirax bez dasabuvīra	↑ pravastatīns	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru			
		↔ ombitasvīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru			
		↑ paritaprevīrs	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
Fluvastatīns Mehānisms: paritaprevīrs inhibē OATP1B/ KVRP. Pitavastatīns Mehānisms: paritaprevīrs inhibē OATP1B.	Viekirax kopā ar dasabuvīru vai bez tā	Nav pētīts: Paredzams: ↑ fluvastatīns ↑ pitavastatīns			Vienlaicīga fluvastatīna un pitavastatīna lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktā). Viekirax lietošanas laikā fluvastatīna un pitavastatīna īslaicīga lietošana ir jāatliek. Ja statīna ārstēšana ir nepieciešama terapijas periodā, jāpāriet uz zemāku pravastatīna vai rosuvastatīna devu.	
Lovastatīns Simvastatīns Atorvastatīns Mehānisms: inhibē CYP3A4/ OATP1B.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ lovastatīns, simvastatīns, atorvastatīns			Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).	
IMŪNSUPRESANTI						
Ciklosporīns 30 mg vienu reizi dienā ³ Mehānisms:	Viekirax + dasabuvīrs	↑ ciklosporīns	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,81-18,09)	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu ar Viekirax, jālieto viena piektā daļa no kopējās ciklosporīna dienas devas vienu reizi dienā kopā ar
		↔ ombitasvīrs	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
ciklosporīnu ietekmē ritonavīra izraisīta CYP3A4 inhibīcija, un paritaprevīra iedarbības intensitāte var palielināties ciklosporīna izraisītas OATP/KVRP/P-gp inhibīcijas dēļ.	Viekirax bez dasabuvīra	↑ paritaprevīrs	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	Viekirax. Kontrolējiet ciklosporīna līmeni un pielāgojiet devu un/vai lietošanas biežumu, pēc nepieciešamības. Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↓ dasabuvīrs	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↑ ciklosporīns	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru			
Takrolims Viena 2 mg deva ⁴ Mehānisms: takrolīmu ietekmē ritonavīra izraisīta CYP3A4 inhibīcija.	Viekirax + dasabuvīrs	↑ takrolims	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5- 1,7)	16,6 (13,0-21,2)	Uzsākot vienlaicīgu lietošanu ar Viekirax, jālieto 0,5 mg takrolīma vienreiz nedēļā. Jāuzrauga takrolīma līmeņi un jāpielāgo devas un/vai devu biežums atbilstoši nepieciešamībai.
		↔ ombitasvīrs	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevīrs	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvīrs	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
	Viekirax bez dasabuvīra	↑ takrolims	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ ombitasvīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru			
		↓ paritaprevīrs				
INHALĒTIE BETA-AGONISTI						
Salmeterols Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ salmeterols				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
INSULĪNA SEKRĒCIJU VEICINOŠI LĪDZEKĻI						
Repaglinīds Mehānisms: paritaprevīrs inhibē OATP1B1.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ repaglinīds				Repaglinīdu jālieto ievērojot uzmanību un, iespējams, jāsamazina repaglinīda devas, kad lietots kopā ar Viekirax ar vai bez dasabuvīra.
MIORELAKSANTI						
Karisoprodols viena 250 mg deva Mehānisms: ritonavīrs inducē	Viekirax ar dasabuvīru	↓ karisoprodols	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Karisoprodola devas pielāgošana nav nepieciešama, deva jāpalielina atbilstoši klīniskajām indikācijām.
		↔ ombitasvīrs	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔	0,88	0,96	1,14	

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
CYP2C19		paritaprevīrs	(0,75-1,03)	(0,85-1,08)	(1,02-1,27)	
		↔ dasabuvīrs	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax un dasabuvīru.				
Ciklobenzaprīns viena 5 mg deva Mehānisms: vājāka iedarbība, iespējams, tādēļ, ka ritonavīrs inducē CYP1A2	Viekirax ar dasabuvīru	↓ ciklobenzaprīns	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Ciklobenzaprīna devas nav pielāgošana nav nepieciešama, deva jāpalielina atbilstoši klīniskajām indikācijām.
		↔ ombitasvīrs	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevīrs	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ dasabuvīrs	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax un dasabuvīru.				
NARKOTISKIE ANALĢĒTISKIE LĪDZEKĻI						
Paracetamols (lietojot fiksētu hidrokodona un paracetamola devu) Viena 300 mg deva	Viekirax ar dasabuvīru	↔ paracetamols	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, vienlaicīgi lietota paracetamola devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ ombitasvīrs	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevīrs	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		↔ dasabuvīrs	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax un dasabuvīru.				
Hidrokodons (lietojot fiksētu hidrokodona un paracetamola devu) Viena 5 mg deva Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax ar dasabuvīru	↑ hidrokodons	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NP	Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, jāapsver hidrokodona devas samazināšana par 50% un/vai klīniska uzraudzība.
	Viekirax bez dasabuvīra	Ombitasvīra, paritaprevīra un dasabuvīra iedarbības pārmaiņas atbilst tām, kas jau aprakstītas saistībā ar paracetamolu. Nav pētīts. Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax un dasabuvīru.				
OPIOĪDI						
Metadons 20-120 mg vienu reizi dienā ⁵	Viekirax + dasabuvīrs	↔ R-metadons	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Metadona un Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ S-metadons	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevīrs/ombitasvīrs/dasabuvīrs (pamatojas uz				

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
		krustenisko pētījumu salīdzinājuma)				
	Viekirax bez dasabuvīra	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru.				
Buprenorfīns/ naloksons 4-24 mg/1-6 mg vienu reizi dienā ⁵ Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4, un paritaprevīrs, ombitasvīrs un dasabuvīrs inhibē UGT.	Viekirax + dasabuvīrs	↑ buprenorfīns	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Buprenorfīna/ naloksona un Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↑ norbuprenorfīns	2,07 (1,43-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ naloksons	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	N/A	
		↔ ombitasvīrs/paritaprevīrs/ dasabuvīrs (pamatojas uz krustenisko pētījumu salīdzinājumu)				
	Viekirax bez dasabuvīra	↑ buprenorfīns	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	
		↑ norbuprenorfīns	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax + dasabuvīru			
		↔ naloksons				
		↔ ombitasvīrs/ paritaprevīrs (pamatojas uz krustenisko pētījumu salīdzinājumu)				
FOSFODIESTERĀZES (PDE5) INHIBITORI						
Sildenafilis (kad lietots tikai pulmonālas arteriālas hipertensijas (PAH) ārstēšanai) Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ sildenafilis				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
PROTONU SŪKŅA INHIBITORI						
Omeprazols 40 mg vienu reizi dienā Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19.	Viekirax + dasabuvīrs	↓ omeprazols	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	N/A	Ja klīniski nepieciešams, jālieto lielākas omeprazola devas. Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ ombitasvīrs	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevīrs	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
		↔ dasabuvīrs	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax bez dasabuvīra	↓ omeprazols	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	N/A	
		↔ ombitasvīrs	Mijiedarbības apjoms bija līdzīgs tam, kas novērots ar Viekirax +			

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪBA	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
		↔ paritaprevīrs	dasabuvīru			
Esomeprazols Lansoprazols Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19.	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↓ esomeprazols, lansoprazols				Ja klīniski nepieciešams, jālieto lielākas esomeprazola/ lansoprazola devas.
SEDATĪVIE/HIPNOTISKIE LĪDZEKĻI						
Zolpidēms Viena 5 mg deva	Viekirax + dasabuvīrs	↔ zolpidēms	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Zolpidēma devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ ombitasvīrs	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↓ paritaprevīrs	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
		↔ dasabuvīrs	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts: Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax + dasabuvīru.				
Alprazolāms Viena 0,5 mg deva Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4.	Viekirax + dasabuvīrs	↑ alprazolāms	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	Ir ieteicama pacientu klīniska novērošana. Pamatojoties ar klīnisko atbildes reakciju, var apsvērt alprazolāma devas samazināšanu. Viekirax lietojot ar vai bez dasabuvīra, devas pielāgošana nav nepieciešama.
		↔ ombitasvīrs	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevīrs	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		↔ dasabuvīrs	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts: Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax + dasabuvīru.				
Perorāli lietots Midazolāms Triazolāms Mehānisms: ritonavīrs inhibē CYP3A4	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ midazolāms vai triazolāms				Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja parenterāli lietotu midazolāmu lieto kopā ar Viekirax ar vai bez dasabuvīra, jānodrošina rūpīga klīniskā novērošana vai nerodas elpošanas nomākums un/vai ilgstoša sedācija. Jāapsver devas pielāgošana.
Diazepāms	Viekirax ar dasabuvīru	↓diazepāms	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NP	Diazepāma devas pielāgošana nav

Zāles un iespējamais mijiedarbības mehānisms	LIETO KOPĀ AR	IEDARBĪB A	C _{max}	AUC	C _{trough}	Klīniskie komentāri
Viena 2 mg deva		↓ nordiazepāms	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NP	nepieciešama, deva jāpalielina atbilstoši klīniskajām indikācijām.
Mehānisms: ritonavīrs inducē CYP2C19		↔ ombitasvīrs	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevīrs	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvīrs	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams līdzīgs efekts kā novērots ar Viekirax un dasabuvīru.				

VAIROGDZIEDZERA HORMONI

Levotiroksīns	Viekirax ar vai bez dasabuvīra	Nav pētīts. Paredzams: ↑ levotiroksīns	Var būt nepieciešama klīniskā novērošana un levotiroksīna devas pielāgošana.			
Mehānisms: paritaprevīrs, ombitasvīrs un dasabuvīrs inhibē UGT1A1.						

1. Lopinavīrs/ritonavīrs 800/200 mg vienreiz dienā (vakarā) ir lietots arī kopā ar Viekirax (kopā ar dasabuvīru vai bez tā). Ietekme uz DAA un lopinavīra un C_{max} un AUC bija līdzīga tai, kas novērota pēc lopinavīra/ritonavīra 400/100 mg divas reizes dienā lietojot kopā ar Viekirax (kopā ar dasabuvīru vai bez tā).
2. Divās pētījuma grupās rilpivirīns kopā ar Viekirax un dasabuvīrs tika lietots arī vakarā kopā ar ēdienu un vakarā četras stundas pēc vakariņām. Ietekme uz rilpivirīna iedarbības intensitāti bija līdzīga tai, kas novērota pēc tam, kad tas no rīta bija lietots kopā ar ēdienu, Viekirax un dasabuvīru (skatīt tabulu iepriekš).
3. Ciklosporīns pa 100 mg tika lietots monoterapijas veidā, pa 10 mg kopā ar Viekirax un pa 30 mg kopā ar Viekirax un dasabuvīru. Norādītas normalizētas ciklosporīna devas mijiedarbības ar Viekirax ar vai bez dasabuvīra dēļ.
4. Takrolims pa 2 mg tika lietots monoterapijas veidā, 0,5 mg kopā ar Viekirax, un pa 2 mg kopā ar Viekirax un dasabuvīru. Norādītas normalizētas takrolima devas mijiedarbības ar Viekirax ar vai bez dasabuvīra dēļ.
5. Ziņotas metadona, buprenorfīna un naloksona normalizētās devas.

Piebilde: kopā ar Viekirax un dasabuvīru tika lietotas šādas devas: ombitasvīrs 25 mg, paritaprevīrs 150 mg, ritonavīrs 100 mg vienu reizi dienā, un dasabuvīrs 400 mg vai 250 mg divas reizes dienā. Dasabuvīra iedarbība ir līdzīga 400 mg formulējumam un 250 mg tabletei. Visos zāļu mijiedarbības pētījumos tika lietotas atkārtotas Viekirax devas (kopā ar dasabuvīru vai bez tā). Izņēmums bija pētījums par mijiedarbību ar karbamazepīnu, gemfibrozilu, ketokonazolu un sulfametoksazola un trimetoprīma kombināciju.

Pediātriskā populācija

Zāļu mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/ kontracepcija sievietēm un vīriešiem

Lietojot Viekirax kopā ar ribavirīnu jāievēro ārkārtīga piesardzība, lai izvairītos no nevēlamas grūtniecības pacientēm sievietēm un sieviešu kārtas partnerēm pacientiem vīriešiem. Visām dzīvnieku sugām, kas pakļautas ribavirīna iedarbībai, ir pierādīta būtiska teratogēna un/vai embriotoksiska iedarbība, tādēļ ribavirīns ir kontrindicēts sievietēm, kuras ir grūtnieces un pacientiem vīriešiem, kuru partneres ir grūtnieces. Sīkāku informāciju skatīt ribavirīna zāļu aprakstā.

Pacientes: sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst lietot ribavirīnu, ja vien viņas terapijas laikā ar ribavirīnu un 4 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas nelieto efektīvu kontracepcijas metodi. Etinilestradiols ir kontrindicēts kombinācijā ar Viekirax (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pacienti un viņu partneres: pacientiem vai viņu reproduktīvā vecuma partnerēm ribavirīna terapijas laikā un 7 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par Viekirax lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ļoti ierobežoti. Pētījumos ar ombitasvīru un paritaprevīru/ritonavīru dzīvniekiem parādās malformācijas (skatīt 5.3. apakšpunktā). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms. Viekirax nedrīkst lietot grūtniecības laikā vai sievietes reproduktīvajā vecumā, neizmantojot efektīvu kontracepciju.

Ja ribavirīnu lieto vienlaicīgi ar Viekirax, tad ir spēkā kontrindikācijas par ribavirīna lietošanu grūtniecības laikā (skatīt arī ribavirīna zāļu aprakstu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai paritaprevīrs/ritonavīrs vai ombitasvīrs un to metabolīti izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamiskie dati dzīvniekiem liecina par aktīvās vielas un metabolītu izdalīšanos pienā (sīkāku informāciju skatīt 5.3. apakšpunktā). Tā kā zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, ir iespējamās zāļu blakusparādības, lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt terapiju ar Viekirax, jāpieņem, izvērtējot ieguvumu no terapijas sievietei. Informāciju par pacientiem, kuri saņem ribavirīnu, jāskatās arī ribavirīna zāļu apraksts.

Fertilitāte

Nav pieejami dati cilvēkam par Viekirax ietekmi uz fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktā).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti jāinformē, ka terapijas laikā ar Viekirax kombinācijā ar dasabuvīru un ribavirīnu ir ziņots par nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Drošuma kopsavilkums pamatots ar 2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu kopējiem datiem vairāk nekā 2600 cilvēkiem, kuri saņēma Viekirax un dasabuvīru ar vai bez ribavirīna.

Pacientiem, kuri saņem Viekirax un dasabuvīru kopā ar ribavirīnu, visbiežāk ziņotās blakusparādības (vairāk nekā 20% pacientu) bija nogurums un slikta dūša. Procentuālais pacientu skaits, kuri neatgriezeniski pārtrauca ārstēšanos, saistībā ar blakusparādībām bija 0,2% (5/2044) un 4,8% (99/2044) pacientu, tika samazināta ribavirīna deva, saistībā ar blakusparādībām.

Pacientiem, kuri saņem Viekirax un dasabuvīru bez ribavīrīna, blakusparādības, kas parasti tiek saistītas ar ribavīrīnu (piemēram, slikta dūša, bezmiegs, anēmija) tika novērotas retāk un neviens pētījuma dalībnieks (0/588) pilnībā nepārtrauca ārstēšanu nevēlamu blakusparādību dēļ.

Viekirax un dasabuvīru kombinācijas drošuma profils bija līdzīgs pacientiem bez aknu cirozes, un ar kompensētu aknu cirozi, izņemot pārejošas hiperbilirubinēmijas palielinātu sastopamības biežumu, kad ribavīrīns bija daļa no ārstēšanas shēmas.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā ir uzskaitītas blakusparādības, kuru cēloņsakarība ar paritaprevīra/ombitasvīra/ritonavīra un dasabuvīra un/vai ribavīrīna kombinācijas lietošanu ir vismaz pamatota iespējamība. Vairums 3. tabulā minēto blakusparādību pēc Viekirax un dasabuvīra shēmu lietošanas bija 1. smaguma pakāpes.

Nevēlamās blakusparādības norādītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un sastopamības biežumu. Sastopamības biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) vai ļoti reti ($< 1/10\,000$).

3.tabula. Ar Viekirax novērotās blakusparādības kombinācijā ar dasabuvīru un ribavīrīnu vai bez tā.

Biežums	Viekirax un dasabuvīrs + ribavīrīns* N = 2,044	Viekirax un dasabuvīrs N = 588
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>		
Bieži	Anēmija	
<i>Psihiskie traucējumi</i>		
Ļoti bieži	Bezmiegs	
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>		
Ļoti bieži	Slikta dūša	
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
Ļoti bieži	Nieze	
Bieži		Nieze
Reti	Angioedēma	Angioedēma
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>		
Ļoti bieži	Astēnija Nogurums	

*dati satur informāciju par 2. un 3. fāzes klīniskiem pētījumiem visiem pacientiem, kas inficēti ar 1 tipa genotipu, tai skaitā pacientiem ar cirozi.

Piebilde. Laboratorisko izmeklējumu rezultātu anomālijas skatīt 4. tabulā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Laboratorisko rādītāju novirzes

Noteiktu laboratorisko rādītāju izmaiņas ir atspoguļotas 4.tabulā. Lai vienkāršotu izklāstu, ir sniegta blakus tabula; starp pētījumiem, kas atšķiras pēc pētījuma dizaina, tiešu salīdzinājumu nevar izdarīt.

4.tabula. Noteiktas ārstēšanas rezultātā radušās laboratorisko rādītāju novirzes

Laboratoriskie rādītāji	<i>SAPPHIRE I un II</i>	<i>PEARL II, III, un IV</i>	<i>TURQUOISE II</i> (pacienti ar cirozi)
	Viekirax un dasabuvīrs + ribavīrīns 12 nedēļas N = 770 n (%)	Viekirax un dasabuvīrs 12 nedēļas N = 509 n (%)	Viekirax un dasabuvīrs + ribavīrīns 12 vai 24 nedēļas N = 380 n (%)
ALAT			
>5-20 × NAR* (3. pakāpe)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × NAR (4. pakāpe)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
Hemoglobīns			
<100-80 g/L (2.pakāpe)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/L (3.pakāpe)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/L (4.pakāpe)	0	0	1/380 (0,3%)
Kopējais bilirubīns			
>3-10 × NAR (3.pakāpe)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × NAR (4.pakāpe)	1/765 (0,1%)	0	0
*NAR: Normas augšējā robeža			

ALAT palielināšanās serumā

Saskaņā ar apvienotajiem klīnisko pētījumu rezultātiem par Viekirax un dasabuvīra lietošanu kopā ar ribavīrīnu vai bez tā 1% pētījumu dalībnieku pēc terapijas sākšanas ALAT līmenis serumā paaugstinājās līdz līmenim, kas > 5 reizes augstāks par normas augšējo robežu (NAR). Tā kā šādas paaugstināšanās sastopamība starp sievietēm, kas vienlaicīgi lietoja etinilestradiolu saturošas zāles, bija 26%, šo zāļu lietošana vienlaicīgi ar Viekirax (kopā ar dasabuvīru vai bez tā) ir kontrindicēta. ALAT līmeņa paaugstināšanās netika novērota, lietojot citus estrogēnus (piemēram, estradiolu un konjugētos estrogēnus), kas parasti tiek lietoti hormonu aizstājterapijai. ALAT līmeņa paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska, parasti radās terapijas pirmajās četrās nedēļās (vidēji pēc 20 dienām, amplitūda — pēc 8–57 dienām), un vairumā gadījumu izzuda, turpinot terapiju. Paaugstināta ALAT līmeņa dēļ Viekirax un dasabuvīra lietošanu pārtrauca divas patientes, un viena no viņām lietoja etinilestradiolu. Trīs patientes Viekirax un dasabuvīra lietošanu pārtrauca uz 1–7 dienām, un viena no viņām lietoja etinilestradiolu. Vairums šo ALAT līmeņa paaugstināšanās gadījumu bija pārejoši un novērtēti kā saistīti ar zālēm. ALAT līmeņa paaugstināšanās parasti nebija saistīta ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos. Aknu ciroze nebija ALAT līmeņa paaugstināšanās riska faktors (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bilirubīna līmeņa palielināšanās serumā

Pārejoša bilirubīna līmeņa palielināšanās serumā (galvenokārt netiešā) tika novērota pacientiem, kuri saņēma Viekirax un dasabuvīru kopā ar ribavīrīnu, kas saistīta ar bilirubīna transportieru OATP1B1/1B3 nomākumu ar paritaprevīru un ribavīrīna inducēto hemolīzi. Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās radās pēc terapijas uzsākšanas, sasniedzot maksimumu 1 pētījuma nedēļā, un parasti izzuda, terapiju turpinot. Bilirubīna līmeņa palielināšanās netika saistīta ar aminotransferāžu līmeņa palielināšanos. Netiešā bilirubīna līmeņa biežuma palielināšanās bija mazāka pacientiem, kuri nesaņēma ribavīrīnu.

Aknu transplantu recipientiem

Ar CHV inficētajiem transplantu recipientiem, kas papildus imūnsupresantiem saņēma Viekirax, dasabuvīru un ribavīrīnu, novēroto blakusparādību veidi bija līdzīgi tiem, kas 3. fāzes pētījumos novēroti ar Viekirax, dasabuvīru un ribavīrīnu ārstētajiem pacientiem, tomēr dažu gadījumu veidu sastopamība bija lielāka. 10 dalībniekiem (29,4%) pēc pētījuma sākuma hemoglobīna līmenis bija < 10 g/dl. 10 no 34 dalībniekiem (29,4%) hemoglobīna līmeņa pazemināšanās dēļ tika mainīta ribavīrīna deva un 2,9% (vienam no 34)

ribavirīna lietošana tika uz laiku pārtraukta. Ribavirīna devas pielāgošana neietekmēja SVR sastopamību. Pieciem dalībniekiem bija jāievada eritropoetīns, un visiem šiem pacientiem ārstēšana bija sākta ar 1000–1200 mg lielu ribavirīna dienas devu. Nevienam dalībniekam netika pārlietas asinis.

Pacienti ar vienlaicīgu CHV un HIV-1 infekciju

Kopējās drošuma īpašības dalībniekiem ar vienlaicīgu CHV un HIV-1 infekciju bija līdzīgas tām, kas novērotas dalībniekiem, kam bija tikai CHV infekcija. 17 dalībniekiem (27,0%) bija pārejoša kopējā (galvenokārt netiešā) bilirubīna līmeņa paaugstināšanās $> 3 \times \text{NAR}$. 15 no šiem dalībniekiem bija saņēmuši atazanavīru. Nevienam no dalībniekiem, kam bija hiperbilirubinēmija, nebija vienlaicīgas aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās.

Blakusparādības, par kurām ziņots pēc tirdzniecības uzsākšanas

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi: Ir novērota aknu dekompensācija, aknu mazspēja Viekirax ar vai bez dasabuvīru ar vai bez ribavirīna lietošanas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šo blakusparādību biežums nav zināms.

Pediatriskā populācija

Viekirax lietošanas drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav noteikta. Dati nav pieejami.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Augstākā dokumentētā viena reizes deva, ko lietojuši veseli brīvprātīgie bija 400 mg paritaprevīra (ar 100 mg ritonavīra), 200 mg ritonavīra (ar 100 mg paritaprevīra) un 350 mg ombitasvīra. Nevienā pētījumā nav novērotas ar paritaprevīru, ritonavīru vai ombitasvīru saistītas blakusparādības. Pēc vislielāko paritaprevīra/ritonavīra devu lietošanas ir novērota pārejoša netiešā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Pārdozēšanas gadījumā rekomendē pacientu novērošanu, vai nerodas jebkādas blakusparādību pazīmes vai simptomi, vai iedarbība, tad nekavējoties jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā darbība: pretvīrusu līdzeklis sistēmiskai lietošanai; tiešas darbības pretvīrusu līdzeklis, ATĶ kods: J05AX67

Darbības mehānisms

Viekirax lietošana kopā ar dasabuvīru ļauj kombinēt trīs tiešas darbības pretvīrusu līdzekļus, kam ir atšķirīgs darbības mehānisms vairākos vīrusa dzīvescikla posmos un kuru rezistences profili pret mērķa CHV nepārklājas. Informāciju par dasabuvīra farmakoloģiskajām īpašībām skatīt tā zāļu aprakstā.

Ritonavīrs

Ritonavīrs nav aktīvs pret CHV. Ritonavīrs ir CYP3A inhibitors, kas palielina CYP3A substrāta paritaprevīra sistēmiskās iedarbības intensitāti.

Ombitasvīrs

Ombitasvīrs ir vīrusa replikācijai obligāti nepieciešamā CHV NS5A inhibitors.

Paritaprevīrs

Paritaprevīrs ir CHV NS3/4A proteāzes inhibītors, un šī proteāze ir nepieciešama CHV kodētā poliproteīna proteolītiskai šķelšanai (par NS3, NS4A, NS4B, NS5A un NS5B funkcionāliem proteīniem) un obligāti nepieciešama vīrusa replikācijai.

Aktivitāte šūnu kultūrā un/vai bioķīmiskos pētījumos

Ombitasvīrs

Ombitasvīra EC_{50} pret 1.a-H77 un 1b-Con1 genotipa celmiem CHV replikona šūnu kultūras testā bija attiecīgi 14,1 un 5 pM. Ja vidē bija 40% cilvēka plazmas, ombitasvīra aktivitāte samazinājās 11-13 reizes. CHV replikona šūnu kultūras testā ombitasvīra vidējā EC_{50} pret replikoniem, kas saturēja NS5A no terapijai nepakļautu 1.a un 1.b genotipa izolātu izlases, bija attiecīgi 0,66 pM (intervāls no 0,35 līdz 0,88 pM; n=11) un 1,0 pM (intervāls no 0,74 līdz 1,5 pM; n=11). Ombitasvīra EC_{50} vērtības pret replikona šūnu līnijām, kas bija konstruētas, izmantojot NS5A no 2.a, 2.b, 3.a, 4.a, 5.a un 6.a genotipu pārstāvošiem atsevišķiem izolātiem, bija attiecīgi 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2 un 366 pM.

Paritaprevīrs

Paritaprevīra EC_{50} pret 1.a-H77 un 1b-Con1 genotipa celmiem CHV replikona šūnu kultūras testos bija attiecīgi 1,0 un 0,21 nM. Ja vidē bija 40% cilvēka plazmas, paritaprevīra aktivitāte samazinājās 24-27 reizes. CHV replikona šūnu kultūras testā paritaprevīra vidējā EC_{50} pret replikoniem, kas saturēja NS3 no terapijai nepakļautu 1.a un 1.b genotipa izolātu izlases, bija attiecīgi 0,86 nM (intervāls no 0,43 līdz 1,87 nM; n=11) un 0,06 nM (intervāls no 0,03 līdz 0,09 nM; n=9). Paritaprevīra EC_{50} vērtība pret 2a-JFH-1 replikona šūnu līniju bija 5,3 nM, bet EC_{50} vērtība pret replikona šūnu līnijām, kas bija konstruētas, izmantojot NS3 no 3a, 4a un 6a genotipu pārstāvošiem atsevišķiem izolātiem, bija attiecīgi 19, 0,09 un 0,68 nM. Ritonavīram netika konstatēta tieša pretvīrusu ietekme pret CHV subgenomisko replikonu replikāciju, un ritonavīra klātbūtne vidē neietekmēja paritaprevīra pretvīrusu aktivitāti *in vitro*.

Rezistence

Šūnu kultūrā

1. genotipa vīruss

Šūnu kultūrā atlasītā vai 2.b un 3. fāzes klīniskajos pētījumos atklātā rezistence pret paritaprevīru un ombitasvīru vai rezistence, ko rada attiecīgi NS3 un NS5A varianti, fenotipiski tika raksturota atbilstošos 1.a vai 1.b genotipa replikonos.

Jutību pret paritaprevīru samazināja 1.a genotipa CHV NS3 substitūcijas F43L, R155K, A156T un D168A/F/H/V/Y. 1.a genotipa replikonā substitūcijas F43L, R155K un A156T paritaprevīra aktivitāti samazināja attiecīgi 20, 37 un 17 reizes. Substitūcija D168V paritaprevīra aktivitāti samazināja 96 reizes, bet pārējās D168 substitūcijas – 50 līdz 219 reizes. Paritaprevīra aktivitāti pret 1.a genotipa vīrusu nozīmīgi neietekmēja (aktivitāte samazinājās ne vairāk par 3 reizēm) vienkāršās substitūcijas V36A/M, V55I, Y56H, Q80K vai E357K. Salīdzinot ar vienkāršām substitūcijām R155K vai D168, divkārtšie varianti – V36LM, F43L, Y56H, Q80K vai E357K kopā ar R155K vai D168 substitūciju – paritaprevīra aktivitāti samazināja vēl papildus 2 līdz 3 reizes. CHV1.b genotipa replikonā substitūcijas D168A, D168H, D168V UN D168Y paritaprevīra aktivitāti samazināja attiecīgi 76, 159 un 337 reizes. Tikai Y56H substitūcijas ietekmi nebija iespējams noteikt sliktās replikācijas spējas dēļ, taču substitūciju Y56H un D168A/V/Y kombinācija paritaprevīra aktivitāti samazināja 700–4118 reizi.

Jutību pret ombitasvīru samazināja 1.a genotipa CHV NS5A substitūcijas M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N un M28T/V + Q30R. 1.a genotipa replikonā substitūcijas M28V un H58D samazināja ombitasvīra aktivitāti attiecīgi 896, 58 un 243 reizes, bet substitūcijas Q30E/R, L31V un Y93C/H/N – attiecīgi 1326, 800, 155 un 1675–66740 reizes. Y93H, Y93N vai M28V kombinācijā ar Q30R ombitasvīra aktivitāti samazināja vairāk nekā 42 802 reižu. Jutību pret ombitasvīru samazināja 1.b genotipa CHV NS5A substitūcijas L28T, L31F/V, kā arī Y9H viena pati vai kombinācijā ar L28M, R30Q, L31F/M/V vai P58S. 1.b genotipa replikonā 30. un 31. pozīcijas aminoskābju varianti ombitasvīra aktivitāti samazināja mazāk nekā 10 reizes. Ombitasvīra aktivitāte pret 1.b genotipa vīrusu ar substitūciju Y93H, R30Q kombinācijā ar L28T, Y93H vai L31M kombinācijā ar Y93H samazinājās attiecīgi 661, 77, 284 un 142 reizes. Visas pārējās divkārtšās substitūcijas – Y93H kombinācijas ar substitūciju 28., 31. vai 58. pozīcijā – ombitasvīra aktivitāti samazināja vairāk nekā 400 reižu.

4. genotipa vīruss

4.a genotipa vīrusa gadījumā šūnu kultūrā atlasītā rezistence pret paritaprevīru vai ombitasvīru, ko radīja attiecīgi NS3 vai NS5A varianti, tika raksturota fenotipiski. Jutību pret paritaprevīru CHV NS3 substitūcijas R155C, A156T/V un D168H/V samazināja 40 līdz 323 reizes. Jutību pret ombitasvīru NS5A substitūcija L28V samazināja 21 reizi.

Pirmsterapijas CHV substitūciju/polimorfismu ietekme uz terapijas iznākumu

Lai noskaidrotu jau pirms terapijas esošo NS3/4A, NS5A vai NS5B aminoskābju substitūciju/polimorfismu saistību ar ieteiktās terapijas shēmas iznākumu, tika veikta apvienota analīze par pētījuma dalībniekiem ar 1. genotipa CHV infekciju 2.b un 3. fāzes klīniskajos pētījumos, kuri bija ārstēti ar ombitasvīru, paritaprevīru un nenukleotīdu tipa NS5B inhibitoru dasabuvīru (kopā ar ribavīrīnu vai bez tā).

Šajā analīzē, kas tika veikta par vairāk nekā 500 1.a genotipa paraugiem pirms terapijas sākuma, visbiežāk atklātie ar rezistenci saistītie varianti bija NS5A variants M28V (7,4%) un NS5B variants S556G (2,9%). NS3 variants Q80K, lai arī tas ir ļoti bieži sastopams polimorfisms (41,2% paraugu), rada minimālu rezistenci pret paritaprevīru. Ar rezistenci saistītie NS3 varianti aminoskābju pozīcijās R155 un D168 pirms terapijas bija sastopami reti (mazāk nekā 1% paraugu). Šajā analīzē, kas tika veikta par vairāk nekā 200 1.b genotipa paraugiem pirms terapijas sākuma, visbiežāk atklātie ar rezistenci saistītie varianti bija NS5A variants Y93H (7,5%) un NS5B varianti C316N (17,0%) un S556G (15%). Tā kā, lietojot ieteicamās terapijas shēmas, neveiksmīgas pretvīrusu terapijas biežums ar 1.a un 1.b genotipa CHV inficētiem pacientiem bija mazs, pirms terapijas sastopamiem vīrusa variantiem ir maza ietekme uz noturīgas virusoloģiskās atbildes reakcijas (*sustained virological response* – SVR) sasniegšanas iespēju.

Klīniskos pētījumos

No 2510 ar 1. genotipa CHV inficētiem 2.b un 3. fāzes klīnisko pētījumu dalībniekiem, kuri bija ārstēti, izmantojot ombitasvīra, paritaprevīra un dasabuvīra shēmas kopā ar ribavīrīnu vai bez tā (8, 12 vai 24 nedēļu garumā), neveiksmīga pretvīrusu terapija (galvenokārt slimības recidīvs pēc terapijas beigām) bija 74 pētījuma dalībniekiem (3%). Terapijas izraisītie vīrusa varianti un to izplatība pacientiem ar neveiksmīgu pretvīrusu terapiju raksturoti 5. tabulā. Ar 1.a genotipa vīrusu inficētiem 67 pētījumu dalībniekiem NS3 varianti tika atklāti 50 pētījumu dalībniekiem, NS5A varianti tika atklāti 46 pētījumu dalībniekiem, NS5B varianti tika atklāti 37 pētījumu dalībniekiem, bet ar terapiju saistīti vīrusa varianti visos trīs terapijas mērķproteīnos tika atklāti 30 pētījumu dalībniekiem. Ar 1.b genotipa vīrusu inficētiem 7 pacientiem ar terapiju saistīti NS3 varianti tika atklāti 4 pētījuma dalībniekiem, NS5A varianti tika atklāti 2 pētījuma dalībniekiem, bet gan NS3, gan NS5A variants tika atklāts 1 pētījuma dalībniekam. Nevienam ar 1.b genotipa vīrusu inficētam pētījuma dalībniekam netika atklāti terapijas izraisīti vīrusa varianti visos 3 terapijas mērķproteīnos.

5. tabula. Terapijas izraisītās aminoskābju substitūcijas apvienotajā Viekirax un dasabuvīra analizē RBV saturošas un RBV nesaturošas terapijas shēmas grupās 2.b un 3. fāzes klīniskajos pētījumos (N=2 510)

Mērķ-proteīns	Radušās aminoskābju substitūcijas^a	1.a genotips N=67^b % (n)	1.b genotips N=7 % (n)
NS3	V55I ^c	6 (4)	-
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	-
	R155K	13,4 (9)	-
	D168A	6 (4)	-
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	-
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5%	-
NS5A	M28T	20,9 (14)	-
	M28V ^e	9 (6)	-
	Q30R ^e	40,3 (27)	-
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5%	-
NS5B	A553T	6,1 (4)	
	S556G	33,3 (22)	
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	

- Novērotas vismaz 2 pētījuma dalībniekiem ar viena apakštipa vīrusu.
- NS5B mērķproteīnam N=66.
- Substitūcijas tika novērotas kombinācijā ar citām terapijas izraisītām substitūcijām NS3 pozīcijā R155 vai D168.
- Novērota kombinācijā 1.b genotipa vīrusu inficētiem pētījuma dalībniekiem.
- Novērota kombinācijā 6% (4/67) pētījuma dalībnieku.

Piezīme: sekojošie varianti tika atlasīti šūnu kultūrā, bet nebija radušies pēc terapijas sākuma: NS3 varianti – 1.a genotipa vīrusam A156T un 1.b genotipa vīrusam R155Q un D168H; NS5A varianti – 1.a genotipa vīrusam Y93C/H un 1.b genotipa vīrusam L31F/V vai Y93H kombinācijā ar L28M, L31F/V vai P58S; un NS5B varianti – 1.a genotipa vīrusam Y448H un 1.b genotipa vīrusam M414T un Y448H.

Ar rezistenci saistīto substitūciju persistence

Ar rezistenci pret paritaprevīru, ombitasvīru un dasabuvīru saistīto attiecīgi NS3, NS5A un NS5B aminoskābju substitūciju pastāvība ar 1.a genotipa vīrusu inficētiem pētījuma dalībniekiem tika pētīta 2.b fāzes klīniskajos pētījumos. Paritaprevīra lietošanas izraisītie NS3 varianti V36A/M, R155K vai D168V tika atklāti 47 pētījumu dalībniekiem. Ombitasvīra lietošanas izraisītie NS5A varianti M28T, M28V vai Q30R tika atklāti 32 pētījumu dalībniekiem. Dasabuvīra lietošanas izraisītie NS5B varianti M414T, G554S, S556G, G558R vai D559G/N tika atklāti 34 pētījumu dalībniekiem.

NS3 varianti V36A/M un R155K, kā arī NS5B varianti M414T un S556G vēl arvien tika novēroti 48. nedēļā pēc terapijas beigām, savukārt NS3 variants D168V un visi pārējie NS5B varianti 48. nedēļā pēc terapijas beigām vairs netika novēroti. Visi zāļu lietošanas izraisītie NS5A varianti vēl arvien bija novērojami 48. nedēļā pēc terapijas beigām. Tā kā ar 1.b genotipa vīrusu inficēto pacientu grupā bija augsts SVR biežums, terapijas izraisīto vīrusa variantu pastāvības tendences ar šī genotipa vīrusu inficēto pacientu grupā nebija iespējams noskaidrot.

Fakts, ka nav atklāts vīruss, kam ir ar rezistenci saistīta substitūcija, nelielina, ka tas vairs nav sastopams klīniski nozīmīgā līmenī. Ar rezistenci pret Viekirax un dasabuvīru saistītas substitūcijas saturoša vīrusa rašanās vai pastāvības ilglaicīga klīniskā ietekme uz turpmāko ārstēšanu nav zināma.

Krusteniskā rezistence

Ir sagaidāma krusteniska rezistence pret NS5A inhibitoriem, NS3/4A proteāzes inhibitoriem un nenuklozīdu NS5B inhibitoriem farmakoterapeitiskās grupas ietvaros. Ombitasvīra, paritaprevīra vai dasabuvīra iepriekšējās lietošanas ietekme uz citu NS5A inhibitoru, NS3/4A proteāzes inhibitoru vai NS5B inhibitoru efektivitāti nav pētīta.

Klīniskā efektivitāte un drošība

Klīniskie pētījumi, kuros piedalījās pacienti ar 1. genotipa C hepatīta vīrusa infekciju

Viekirax efektivitāte un drošība kombinācijā ar dasabuvīru un kopā ar ribavirīnu vai bez tā tika vērtēts septiņos 3. fāzes klīniskajos pētījumos, tai skaitā divos pētījumos, kuros piedalījās tikai pacienti ar aknu cirozi (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), un kopā šajos pētījumos piedalījās vairāk nekā 2360 pacientu ar 1. genotipa C hepatīta vīrusa hronisku infekciju, kā redzams 6. tabulā.

6. tabula. 3. fāzes, globāli, daudzcentru pētījumi par Viekirax un dasabuvīra kombinācijas lietošanu kopā ar ribavirīnu (RBV) vai bez tā

Pētījums	Terapiju saņēmušo pacientu skaits	CHV genotips (GT)	Kopsavilkums par pētījuma plānojumu
Iepriekš neārstēti pacienti, bez aknu cirozes			
SAPPHIRE I	631	GT1	A grupa: Viekirax un dasabuvīrs + RBV B grupa: placebo
PEARL III	419	GT1b	A grupa: Viekirax un dasabuvīrs + RBV B grupa: Viekirax un dasabuvīrs
PEARL IV	305	GT1.a	A grupa: Viekirax un dasabuvīrs + RBV B grupa: Viekirax un dasabuvīrs
Ar peginterferonu un ribavirīnu ārstēti pacienti bez aknu cirozes			
SAPPHIRE II	394	GT1	A grupa: Viekirax un dasabuvīrs + RBV B grupa: placebo
PEARL II (atklāts pētījums)	179	GT1b	A grupa: Viekirax un dasabuvīrs + RBV B grupa: Viekirax un dasabuvīrs
Iepriekš neārstēti un ar peginterferonu un ribavirīnu iepriekš ārstēti pacienti ar kompensētu aknu cirozi			
TURQUOISE II (atklāts pētījums)	380	GT1	A grupa: Viekirax un dasabuvīrs + RBV (12 nedēļas) B grupa: Viekirax un dasabuvīrs + RBV (24 nedēļas)
TURQUOISE III (atklāts pētījums)	60	GT1b	Viekirax un dasabuvīrs (12 nedēļas)

Visos septiņos pētījumos Viekirax deva bija pa 25 mg/150 mg/100 mg vienu reizi dienā un dasabuvīra deva bija pa 250 mg divas reizes dienā. Pētījuma dalībniekiem, kuri lietoja ribavirīnu, tā deva bija 1000 mg dienā pētījuma dalībniekiem, kuru ķermeņa masa bija mazāka par 75 kg, vai 1200 mg dienā pētījuma dalībniekiem, kuru ķermeņa masa bija vismaz 75 kg.

Primārais mērķa kritērijs, lai noteiktu CHV izārstēšanas rādītāju, 3. fāzes pētījumos bija noturīga virusoloģiskā atbildes reakcija (SVR), kas tika definēta kā nekvantitējams vai nenosakāms CHV RNS līmenis 12 nedēļas pēc terapijas beigām (SVR12). Terapijas ilgums visos klīniskajos pētījumos bija noteikts, un tas nebija atkarīgs no pētījuma dalībnieka CHV RNS līmeņa (netika ievērots no atbildes reakcijas atkarīgs algoritms). CHV RNS līmenis plazmā klīniskajos pētījumos tika noteikts, izmantojot COBAS TaqMan CHV testu (2.0 versija), kas paredzēts lietošanai ar *High Pure* sistēmu. Testa metodes zemākais kvantitatīvais līmenis (LLOQ) bija 25 SV/ml.

Klīniskie pētījumi, kuros piedalījās iepriekš neārstēti pieaugušie

SAPPHIRE-I – 1. genotipa vīruss, iepriekš neārstēti pacienti bez aknu cirozes

Dizains: nejaušināts, globāls, daudzcentru, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums

Zāles: Viekirax un dasabuvīrs kopā ar ribavīrīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 nedēļas

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N=631) vidējais vecums bija 52 gadi (intervāls: no 18 līdz 70 gadu vecumam); 54,5% dalībnieku bija vīrieši; 5,4% dalībnieku bija melnādaini; 15,2% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 79,1% dalībnieku pirms terapijas sākšanas CHV RNS līmenis bija vismaz 800 000 SV/ml; 15,4% dalībnieku bija portālā fibroze (F2), bet 8,7% dalībnieku bija tiltveida fibroze (F3); 67,7% pētījuma dalībnieku bija 1.a genotipa CHV infekcija; 32,3% dalībnieku bija 1.b genotipa CHV infekcija.

7. tabula. SVR12 rādītājs 1. genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem SAPPHIRE-I pētījumā

Terapijas iznākums	Viekirax un dasabuvīrs kopā ar RBV 12 nedēļas		
	n/N	%	95% TI
SVR12 visā pētījumā	456/473	96,4	94,7; 98,1
CHV 1.a genotips	308/322	95,7	93,4; 97,9
CHV 1.b genotips	148/151	98,0	95,8; 100,0
Galarezultāts pētījuma dalībniekiem, kas nerasniedza SVR12			
NPVT terapijas laikā ^a	1/473	0,2	
Recidīvs	7/463	1,5	
Cits ^b	9/473	1,9	

a. Pierādīts CHV RNS līmenis ≥ 25 SV/ml pēc tam, kad terapijas laikā panāktais CHV RNS līmenis bija < 25 SV/ml, pierādīts CHV RNS līmeņa paaugstinājums par 1 log₁₀ SV/ml, salīdzinot ar zemāko līmeni, vai CHV RNS pastāvīgi ≥ 25 SV/ml vismaz 6 terapijas nedēļas.

b. Cits ietver agrīnu zāļu lietošanas pārtraukšanu, kas nav saistīta ar neveiksmīgu pretvīrusu terapiju un trūkstošas CHV RNS līmeņa vērtības SVR12 perioda laikā..

Nevienam pētījuma dalībniekam ar 1.b genotipa CHV infekciju nebija neveiksmīgas pretvīrusu terapijas ārstēšanas laikā, un vienam pētījuma dalībniekam ar 1.b genotipa CHV infekciju radās slimības recidīvs.

PEARL-III – 1.b genotipa vīruss, iepriekš neārstēti pacienti bez aknu cirozes

Dizains: nejaušināts, globāls, daudzcentru, dubultmaskēts, ar terapijas shēmu kontrolēts pētījums

Zāles: Viekirax un dasabuvīrs bez ribavīrīna vai kopā ar ribavīrīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 nedēļas

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N=419) vidējais vecums bija 50 gadi (intervāls: no 19 līdz 70 gadu vecumam); 45,8% dalībnieku bija vīrieši; 4,8% dalībnieku bija melnādaini; 9,3% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 73,3% dalībnieku pirms terapijas sākšanas CHV RNS līmenis bija vismaz 800 000 SV/ml; 20,3% dalībnieku bija portālā fibroze (F2), bet 10,0% dalībnieku bija tiltveida fibroze (F3).

8. tabula. SVR12 rādītājs 1.b genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš neārstētiem pacientiem PEARL III pētījumā

Terapijas iznākums	Viekirax un dasabuvīrs 12 nedēļas					
	Kopā ar RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% TI	n/N	%	95% TI
SVR12 visā pētījumā	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nerasniedza SVR12						
NPVT terapijas laikā	1/210	0,5		0/209	0	
Recidīvs	0/210	0		0/209	0	
Cits	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV– 1.a genotipa vīruss, iepriekš neārstēti pacienti bez aknu cirozes

Dizains: nejaušināts, globāls, daudzcentru, dubultmaskēts, ar terapijas shēmu kontrolēts pētījums

Zāles: Viekirax un dasabuvīrs bez ribavirīna vai kopā ar ribavirīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 nedēļas

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N=305) vidējais vecums bija 54 gadi (intervāls: no 19 līdz 70 gadu vecumam); 65,2% dalībnieku bija vīrieši; 11,8% dalībnieku bija melnādaini; 20,7% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 86,6% dalībnieku pirms terapijas sākšanas CHV RNS līmenis bija vismaz 800 000 SV/ml; 18,4% dalībnieku bija portālā fibroze (F2) un 17,7% dalībnieku bija tiltveida fibroze (F3).

9. tabula. SVR12 rādītājs 1.a genotipa vīrusa inficētiem iepriekš neārstētiem pacientiem PEARL IV pētījumā

Terapijas iznākums	Viekirax un dasabuvīrs 12 nedēļas					
	Kopā ar RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% TI	n/N	%	95% TI
SVR12 visā pētījumā	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nerasniedza SVR12						
NPVT terapijas laikā	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidīvs	1/98	1,0		10/194	5,2	
Cits	1/100	1,0		4/205	2,0	

Klīniskie pētījumi, kuros piedalījās ar peginterferonu un ribavirīnu ārstēti pieaugušie

SAPPHIRE-II – 1. genotipa vīruss, ar pegIFN un RBV ārstēti pacienti bez aknu cirozes

Dizains: nejaušināts, globāls, dubultmaskēts, placebo kontrolēts daudzcentru pētījums

Zāles: Viekirax un dasabuvīrs ar ribavirīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 nedēļas

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N=394) vidējais vecums bija 54 gadi (intervāls: no 19 līdz 71 gada vecumam); 49,0% pacientu nebija atbildes reakcijas pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV; 21,8% pacientu bija daļēja atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV, bet 29,2% pacientu bija recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV; 57,6% dalībnieku bija vīrieši; 8,1% dalībnieku bija melnādaini; 20,6% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 87,1% dalībnieku pirms terapijas sākšanas CHV RNS līmenis bija vismaz 800 000 SV/ml; 17,8% dalībnieku bija portālā fibroze (F2), bet 14,5% dalībnieku bija tiltveida fibroze (F3); 58,4% pētījuma dalībnieku bija 1.a genotipa CHV infekcija; 41,4% dalībnieku bija 1.b genotipa CHV infekcija.

10. tabula. SVR12 rādītājs 1. genotipa vīrusu inficētiem, ar peginterferonu un ribavīrīnu ārstētiem pacientiem SAPPHIRE-II pētījumā

Terapijas iznākums	Viekirax un dasabuvīrs kopā ar RBV 12 nedēļas		
	n/N	%	95% TI
SVR12 visā pētījumā	286/297	96,3	94,1; 98,4
1.a genotipa CHV	166/173	96,0	93,0; 98,9
Nulles atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Daļēja atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
1.b genotipa CHV	119/123	96,7	93,6; 99,9
Nulles atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Daļēja atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nerasniedza SVR12			
NPVT terapijas laikā	0/297	0	
Recidīvs	7/293	2,4	
Cits	4/297	1,3	

Nevienam pētījuma dalībniekam ar 1.b genotipa CHV infekciju nebija neveiksmīga pretvīrusu terapijas ārstēšanas laikā, un 2 pētījuma dalībniekiem ar 1.b genotipa CHV infekciju radās recidīvs.

PEARL-II – 1.b genotipa vīruss ar pegIFN un RBV ārstēti pacienti bez aknu cirozes

Dizains: nejaušināts, globāls, atklāts daudzcentru pētījums

Zāles: Viekirax un dasabuvīrs bez ribavīrīna vai kopā ar ribavīrīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 nedēļas

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N=179) vidējais vecums bija 57 gadi (intervāls: no 26 līdz 70 gadu vecumam); 35,2% pacientu nebija atbildes reakcijas pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV; 28,5% pacientu bija daļēja reakcija pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV, bet 36,3% pacientu bija recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV; 54,2% dalībnieku bija vīrieši; 3,9% dalībnieku bija melnādaini; 12,8% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 87,7% dalībnieku pirms terapijas sākšanas CHV RNS līmenis bija vismaz 800 000 SV/ml; 17,9% dalībnieku bija portālā fibroze (F2) un 14,0% dalībnieku bija tiltveida fibroze (F3).

11. tabula. SVR12 1.b genotipa vīrusu inficētiem, ar peginterferonu un ribavīrīnu ārstētiem pacientiem PEARL II pētījumā

Terapijas iznākums	Viekirax un dasabuvīrs 12 nedēļas					
	Kopā ar RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% TI	n/N	%	95% TI
SVR12 visā pētījumā	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Nulles atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Daļēja atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nerasniedza SVR12						
NPVT terapijas laikā	0/88	0		0/91	0	
Recidīvs	0/88	0		0/91	0	
Cits	2/88	2,3		0/91	0	

Klīniskais pētījums, kurā piedalījās pacienti ar kompensētu aknu cirozi

TURQUOISE-II– iepriekš neārstēti vai ar pegIFN un RBV ārstēti pacienti ar kompensētu aknu cirozi

Dizains: nejaušināts globāls, atklāts daudzcentru pētījums

Zāles: Viekirax un dasabuvīrs kopā ar ribavīrīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 vai 24 nedēļas

Terapiju saņēmušo pētījuma dalībnieku (N=380) vidējais vecums bija 58 gadi (intervāls: no 21 līdz 71 gada vecumam); 42,1% pētījuma dalībnieku bija iepriekš neārstēti; 36,1% pacientu nebija atbildes reakcijas pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV; 8,2% pacientu bija daļēja atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV, bet 13,7% pacientu bija recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV; 70,3% dalībnieku bija vīrieši; 3,2% dalībnieki bija melnādaini; 14,7% dalībnieku trombocītu skaits bija mazāks par $90 \times 10^9/l$; 49,7% dalībnieku albumīna līmenis bija zemāks par 40 g/l; 86,1% dalībnieku pirms terapijas sākšanas CHV RNS līmenis bija vismaz 800 000 SV/ml; 24,7% pacientu anamnēzē bija depresija vai bipolāri traucējumi; 68,7% dalībnieku bija 1.a genotipa CHV infekcija; 31,3% dalībnieku bija 1.b genotipa CHV infekcija.

12. tabula. SVR12 rādītājs 1.genotipa vīrusu inficētiem pacientiem ar kompensētu aknu cirozi, kuri bija iepriekš neārstēti vai bija iepriekš ārstēti ar pegIFN/RBV

Terapijas iznākums	Viekirax un dasabuvīru kopā ar RBV					
	12 nedēļas			24 nedēļas		
	n/N	%	TI ^a	n/N	%	TI ^a
SVR12 visā pētījumā	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
1.a genotipa CHV	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Iepriekš neārstēti	59/64	92,2		53/56	94,6	
Nulles atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Daļēja atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
1.b genotipa CHV	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Iepriekš neārstēti	22/22	100		18/18	100	
Nebija atbildes reakcijas pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Daļēja atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Recidīvs pēc iepriekšējās terapijas ar pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nesasniedza SVR12						
NPVT terapijas laikā	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidīvs	12/203	5,9		1/164	0,6	
Cits	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. Primārās efektivitātes mērķa kritērijiem (kopējais SVR12 rādītājs) ir izmantoti 97,5% ticamības intervāli; efektivitātes papildu mērķa kritērijiem (SVR12 rādītājs ar 1.a genotipa un 1.b genotipa CHV inficētiem pētījuma dalībniekiem) izmantoti 95% ticamības intervāli.

Pētījuma dalībniekiem ar cirozi un ar 1.a genotipa infekciju recidīvu biežums atbilstoši sākotnējā stāvokļa rādītāju laboratoriskām vērtībām attēlots 13. tabulā.

13. tabula TURQUOISE-II: Recidīvu biežums atbilstoši sākotnējā stāvokļa rādītāju laboratoriskām vērtībām pēc 12. un 24. nedēļu ārstēšanas pētījuma dalībniekiem ar Genotipa 1.a infekciju un kompensētu cirozi.

	Viekirax un dasabuvīrs ar RBV 12. nedēļu grupa	Viekirax un dasabuvīrs ar RBV 24. nedēļu grupa
Pētījuma dalībnieku skaits terapijas beigās	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombocīti $\geq 90 \times 10^9/l$, UN albumīns ≥ 35 g/l pirms ārstēšanas		
Jā (visiem iepriekš minētiem parametriem)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Nē (jebkuram no iepriekš minētiem parametriem)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= alfa fetoproteīns		

Pētījuma dalībniekiem ar visām trim atbilstošām sākotnējā stāvokļa laboratoriskām vērtībām (AFP* < 20 ng/ml, trombocīti $\geq 90 \times 10^9/l$, albumīns ≥ 35 g/l) recidīvu biežums bija līdzīgs kā pacientiem pēc 12. un 24. nedēļu ārstēšanas.

TURQUOISE-III: iepriekš neārstēti vai ar pegIFN un RBV ārstēti pacienti ar kompensētu aknu cirozi

Dizains: globāls, atklāts daudzcentru pētījums

Zāles: Viekirax un dasabuvīrs bez ribavīrīna 12 nedēļas

60 pacienti tika nejaušināti atlasīti un ārstēti, un 60 no 60 (100%) sasniedza SVR12. Galvenie raksturlielumi ir parādīti zemāk.

14. tabula. Pētījuma TURQUOISE-III galvenie demogrāfiskie dati

Raksturlielumi	N = 60
Vecums, mediānais (vecums) gados	60,5 (26-78)
Vīriešu dzimuma pārstāvji, n (%)	37 (61)
Iepriekšēja CHV terapija:	
neārstēti, n (%)	27 (45)
ar pegIFN/RBV ārstēti, n (%)	33 (55)
Albumīna līmenis, mediānais g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Trombocītu skaits, mediānais ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Klīnisko pētījumu apvienotās analīzes

Reakcijas noturība

Kopumā CHV RNS līmeņa noteikšanas rezultāti gan SVR12, gan SVR24 laika punktos 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos tika iegūti par 660 pētījumu dalībniekiem. Šiem pacientiem SVR12 pozitīvā prognostiskā vērtība, paredzot SVR24, bija 99,8%.

Apvienotā efektivitātes analīze

3. fāzes klīniskajos pētījumos 1075 pētījumu dalībnieki ar 1. genotipa CHV infekciju (tai skaitā 181 pacients ar kompensētu aknu cirozi) saņēma ieteicamo terapijas shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu). 15. tabulā redzams SVR dati šiem pētījumu dalībniekiem.

No pētījumu dalībniekiem, kuri saņēma ieteicamo terapijas shēmu, 97% pacientu sasniedza SVR (un no 181 pētījumu dalībnieka ar kompensētu aknu cirozi 97% pacientu sasniedza SVR), savukārt 0,5% pacientu bija viroloģisks uzlabojums, bet 1,2% pacientu radās recidīvs pēc terapijas beigām.

15. tabula. SVR12 rādītājs pēc ieteicamās terapijas shēmas atkarībā no pacientu grupas

Ārstēšanas ilgums	1.b genotipa CHV Viekirax un dasabuvīrs		1.a genotipa CHV Viekirax un dasabuvīrs ar RBV	
	Bez aknu cirozes	Ar kompensētu aknu cirozi	Bez aknu cirozes	Ar kompensētu aknu cirozi
	12 nedēļas	12 nedēļas	12 nedēļas	24 nedēļas*
Iepriekš neārstēti	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Iepriekš ārstēti ar pegIFN + RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Recidīvs pēc iepriekšējās terapijas	100% (33/33)	100% 3/3	94% (47/50)	100% (13/13)
Daļēja atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju	100% (26/26)	10% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Nulles atbildes reakcija pret iepriekšējo terapiju	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Citi pegIFN/RBV terapijas neveiksmīgi iznākumi	0	100% (18/18) ⁺	0	0
KOPĀ	100% (301/301)	99% (67/68)	96% (569/593)	95% (115/121)

+Cita veida pegIFN/RBV terapijas neveiksmīgi iznākumi ietver sliktāk dokumentētus atbildes reakcijas neesamības gadījumus, recidīvus/uzliesmojumus terapijas laikā vai cita veida pegIFN terapijas neveiksmīgus iznākumus.

2. fāzes klīniskajos pētījumos M13-393 (PEARL-I) un M12-536 pētījumos tika izvērtēta Viekirax lietošana bez ribavirīna un bez dasabuvīra 1.b genotipa inficētiem pētījuma dalībniekiem. PEARL I tika veikts ASV un Eiropā, M12-536 Japānā. Iepriekš ārstētiem pētījuma dalībniekiem nebija atbildes reakcijas pret iepriekšējo terapiju ar pegIFN/RBV. Ombitasvīra, paritaprevīra, ritonavīra devas bija 25 mg, 150 mg, 100 mg vienu reizi dienā PEARL-I pētījumā, kamēr M12-536 pētījumā paritaprevīra deva bija 100 mg vai 150 mg. Ārstēšanas ilgums bija 12.nedēļas iepriekš neārstētiem pētījuma dalībniekiem, 12 līdz 24 nedēļas ārstēšana iepriekš ārstētiem pētījuma dalībniekiem un 24 nedēļas pētījuma dalībniekiem ar cirozi. Visumā, 107 no 113 pētījuma dalībniekiem bez cirozes un 147 no 155 pētījuma dalībniekiem ar cirozi sasniedza SVR12 pēc 12 līdz 24 nedēļu ārstēšanas.

2. fāzes klīniskajās pētījumā M11-652 (AVIATOR) Viekirax ar ribavirīnu un bez dasabuvīra tika pētīts 12 nedēļas 1. genotipa iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem bez aknu cirozes pētījuma dalībniekiem. Paritaprevīra deva bija 100 mg vai 200 mg un ombitasvīra deva 25 mg. Ribavirīna deva bija atkarīga no pētījuma dalībnieka ķermeņa svara (1000 mg - 1200 mg dienā). Visumā, 72 no 79 iepriekš neārstētiem (45 no 52 1.a genotipa un 27 no 27 1.b genotipa) pētījuma dalībniekiem un 40 no 45 iepriekš ārstētiem pētījuma dalībniekiem (21 no 26 1.a genotipa un 19 no 19 1.b genotipa) sasniedza SVR12 pēc 12 nedēļu ārstēšanas.

Ribavirīna devas pielāgošanas ietekme uz SVR iespēju

3. fāzes klīniskajos pētījumos ribavirīna devas pielāgošana terapijas laikā nebija vajadzīga 91,5% pētījumu dalībnieku. 8,5% pētījumu dalībnieku, kuriem terapijas laikā tika pielāgota ribavirīna deva, SVR rādītājs (98,5%) bija līdzīgs kā pētījumu dalībniekiem, kuriem visā terapijas laikā sākotnējā ribavirīna deva saglabājās nemainīga.

TURQUOISE-I: iepriekš neārstēti vai ar pegIFN un RBV ārstēti pacienti ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju, bet bez aknu cirozes vai ar kompensētu aknu cirozi

Dizains: nejaušināts, globāls, atklāts daudzcentru pētījums

Zāles: Viekirax un dasabuvīrs kopā ar ribavirīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 vai 24 nedēļas

Ieteicamās devas pacientiem ar vienlaicīgu CHV un HIV-1 infekciju skatīt 4.2. apakšpunktā. Pacientiem bija ordinēta stabila HIV-1 pretretrovīrusu terapijas shēma ar ritonavīru kombinācijā ar atazanavīru vai raltegravīru, kas tika lietots tenofovīra un emtricitabīna vai lamivudīna fona.

Ārstēto dalībnieku (n = 63) vidējais vecums bija 51 gads (31–69). 24% dalībnieku bija melnādaini, 19% pacientu bija kompensēta aknu ciroze, 67% dalībnieku CHV infekcija vēl nebija ārstēta, 33% dalībnieku iepriekš bija nesekmīgi ārstēti ar pegIFN/RBV, 89% dalībnieku bija 1.a genotipa CHV infekcija.

16. tabula. Pētījumā TURQUOISE-1 novērotais SVR12 dalībniekiem ar vienlaicīgu HIV-1 infekciju

Mērķa kritērijs	Viekirax un dasabuvīrs kopā ar RBV	
	A grupa 12 nedēļas n = 31	B grupa 24 nedēļas n = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Iznākums dalībniekiem bez SVR12		
Viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā ^a	0	1
Recidīvs pēc ārstēšanas ^b	1	2 ^c
Cits ^d	1	0

- a. Pamatojoties uz analīžu rezultātiem pētījuma sākumā un paraugu analīzes rezultātiem pēc viroloģiskās neveiksmes, tās iemesls ir atkārtota infekcija.

Pētījumā TURQUOISE-I SVR12 sastopamība dalībniekiem ar vienlaicīgu CHV un HIV-1 infekciju atbilda SVR12 sastopamībai 3. fāzes pētījumos, kuru dalībniekiem bija tikai CHV infekcija. SVR12 sasniedza visi septiņi dalībnieki, kam bija 1.b genotipa infekcija, un 51 no 56 dalībniekiem, kam bija 1.a genotipa infekcija. Visās grupās pieci no sešiem dalībniekiem, kam bija kompensēta aknu ciroze, sasniedza SVR12.

CORAL-I: neārstēti vai ar pegIFN un RBV ārstēti pacienti vismaz 12 mēnešus pēc aknu transplantācijas

Dizains: nejaušināts, globāls, atklāts daudzcentru pētījums

Zāles: Viekirax un dasabuvīrs kopā ar pētnieka izvēlētām ribavirīna devām 24 nedēļas

Ribavirīna deva tika noteikta individuāli pēc pētnieka ieskatiem, un lielākā daļa pacientu saņēma 600–800 mg lielu sākumdevu (vairums pacientu šādu devu saņēma arī pētījuma beigās).

Trīsdesmit četri no iekļautajiem dalībniekiem (29 ar 1.a genotipa CHV infekciju un pieci ar 1.b genotipa CHV infekciju) pēc transplantācijas CHV infekcija nebija ārstēta, un viņu fibrozes vērtējums pēc METAVIR skalas bija F2 vai mazāks. 33 no 34 dalībniekiem (97,1%) sasniedza SVR12 (96,6% dalībnieku ar 1.a genotipa infekciju un visi dalībnieki ar 1.b genotipa infekciju). Vienam dalībniekam ar 1.a genotipa CHV infekciju pēc ārstēšanas bija recidīvs.

Klīniskais pētījums ar pacientiem, kas saņem aizstājterapiju ar opioīdiem

2. fāzes daudzcentru nemaskētā pētījumā ar vienu grupu 38 vēl neārstēti vai ar pegIFN/RBV ārstēti dalībnieki bez aknu cirozes, kuriem bija 1. genotipa vīrusu infekcija un kuri lietoja stabilas metadona devas (n = 19) vai buprenorfīna devas kopā ar naloksonu vai bez tā (n = 19), 12 nedēļu garumā saņēma Viekirax, dasabuvīru un ribavirīnu. Ārstēto dalībnieku vidējais vecums bija 51 gads (26–64). 65,8% bija vīrieši, un 5,3% bija melnādaini. Vairumam (86,8%) sākotnējais CHV RNS līmenis bija vismaz 800 000 SV/ml un vairumam (84,2%) bija 1.a genotipa infekcija, 15,8% bija portāla fibroze (F2), 5,3% bija tiltveida fibroze (F3), un 94,7% CHV infekcija vēl nebija ārstēta.

Kopumā SVR sasniedza 37 (97,4%) no 38 dalībniekiem. Nevienam dalībniekam nebija viroloģiskas neveiksmes ārstēšanas laikā vai recidīva.

Klīniskie pētījumi, kuros piedalījās pacienti ar 4. genotipa C hepatīta vīrusa hronisku infekciju

PEARL- I – 4. genotipa vīruss, iepriekš neārstēti vai ar pegIFN un RBV ārstēti pacienti bez aknu cirozes

Dizains: nejaušināts, globāls, atklāts daudzcentru pētījums

Zāles: iepriekš neārstētiem pacientiem: Viekirax bez ribavirīna vai kopā ar ribavirīna devām, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 nedēļas

ar pegIFN un RBV ārstētiem pacientiem: Viekirax un ribavirīna devas, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 nedēļas

Pētījuma dalībnieku (N=135) vidējais vecums bija 51 gads (intervāls: no 19 līdz 70 gadu vecumam); 63,7% vēl nebija ārstēti, 17,0% nebija reaģējuši uz ārstēšanu ar pegIFN/RBV, 6,7% bija daļēji reaģējuši uz ārstēšanu ar pegIFN/RBV, 12,6% bija recidīvs pēc ārstēšanas ar pegIFN/RBV, 65,2% dalībnieku bija vīrieši; 8,9% dalībnieku bija melnādaini; 69,6% dalībnieku pirms terapijas sākšanas CHV RNS līmenis bija vismaz 800 000 SV/ml; 6,7% dalībnieku bija tiltveida fibroze (F3).

17. tabula. SVR12 dati 4. genotipa vīrusu inficētiem, iepriekš neārstētiem vai ar pegIFN/RBV ārstētiem pacientiem PEARL I pētījumā

Terapijas iznākums	Ombitasvīrs + paritaprevīrs + ritonavīrs*					
	12 nedēļas					
	Neārstēti,		Neārstēti,		Ārstēti ar pegIFN + RBV, kopā ar RBV	
	kopā ar RBV		bez RBV			
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
SVR12 visā pētījumā	42/42	100%	40/44	90,9%	49/49	100%
Iznākums pētījuma dalībniekiem, kuri nesaņiedza SVR12						
NPVT terapijas laikā	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0
Recidīvs	0/42	0	2/44	4,5%	0/49	0
Cits	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0

* Ombitasvīra tabletes, paritaprevīra tabletes un ritonavīra kapsulas lietotas atsevišķi.

AGATE-1 – iepriekš neārstēti vai ar pegIFN un RBV ārstēti pacienti ar kompensētu aknu cirozi

Dizains: nejaušināts, globāls, atklāts daudzcentru pētījums

Zāles: Viekirax un ribavirīna devas, kas atkarīgas no ķermeņa masas, 12 vai 16 nedēļas

Pētījuma dalībnieku vecuma mediāna bija 56 gadi (32 līdz 81), 50% bija iepriekš neārstēti, 28% nebija reaģējuši uz ārstēšanu ar pegIFN/RBV, 10% bija daļēji reaģējuši uz ārstēšanu ar pegIFN/RBV, 13% bija recidīvs pēc ārstēšanas ar pegIFN/RBV, 70% bija vīrieši; 17% bija melnādaini, 73% sākotnējais HCV RNS līmenis bija vismaz 800 000 SV/ml, 17% trombocītu skaits bija mazāks par $90 \times 10^9/l$, un 4% albumīnu līmenis bija mazāks par 3,5 mg/dl.

18. tabula. SVR12 pētījuma dalībniekiem ar 4. genotipa HCV infekciju un kompensētu aknu cirozi

	Ombitasvīra+ paritaprevīra + ritonavīra un RBV kombinācija	
	Pēc 12 nedēļām	Pēc 16 nedēļām
SVR12 % (n/N)	97% (57/59)	98% (60/61)
Iznākums pacientiem bez SVR12		
Viroloģiska neveiksme ārstēšanas laikā	2 (1/59)	0 (0/61)
Recidīvs pēc ārstēšanas	0 (0/57)	0 (0/59)
Cits	2 (1/59)	2 (1/61)

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi Viekirax vienā vai vairākās shēmās pētījumu rezultātu iesniegšanu pediatriskās populācijas hroniska C hepatīta ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Viekirax un dasabuvīra kombinācijas farmakokinētiskās īpašības tika izvērtētas veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem un pētījumu dalībniekiem ar hronisku C hepatītu. 19. tabulā redzamas Viekirax pa 25 mg/150 mg/100 mg vienu reizi dienā un dasabuvīra pa 250 mg divreiz dienā lietošanas panāktās vidējās C_{max} un AUC vērtības pēc vairākkārtīgas devu lietošanas kopā ar pārtiku veseliem brīvprātīgajiem.

19. tabula. Ģeometriski vidējā C_{max} , AUC pēc Viekirax pa 150 mg/100 mg/25 mg vienu reizi dienā un dasabuvīra pa 250 mg divreiz dienā vairāku devu lietošanas kopā ar pārtiku veseliem brīvprātīgajiem

	C_{max} (ng/ml) (% CV)	AUC (ng*h/ml) (% CV)
Ombitasvīrs	127 (31)	1420 (36)
Paritaprevīrs	1470 (87)	6990 (96)
Ritonavīrs	1600 (40)	9470 (41)

Uzsūkšanās

Ombitasvīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcās, un vidējais T_{max} bija aptuveni 4 līdz 5 stundas. Ombitasvīra kopējā iedarbība palielinājās proporcionāli devai, bet paritaprevīra un ritonavīra kopējā iedarbība palielinājās intensīvāk nekā tieši proporcionāli devai. Ombitasvīra uzkrāšanās bija minimāla, bet ritonavīra un paritaprevīra uzkrāšanās bija aptuveni 1,5 līdz 2 reizes lielāka. Kombinācijas farmakokinētiskais līdzsvars tika sasniegts aptuveni pēc 12 dozēšanas dienām.

Absolūtā ombitasvīra un paritaprevīra biopieejamība bija aptuveni 50%, kad lietots kā Viekirax ar pārtiku.

Paritaprevīra/ritonavīra ietekme uz ombitasvīru un dasabuvīru

Paritaprevīra/ritonavīra klātbūtnē dasabuvīra iedarbības intensitāte samazinājās par aptuveni 50–60%, bet ombitasvīra iedarbības intensitāte palielinājās par 31–47%.

Ombitasvīra ietekme uz paritaprevīru/ritonavīru un dasabuvīru

Ombitasvīra klātbūtnē paritaprevīra iedarbības intensitāti ietekmēja minimāli (par 5–27%), bet dasabuvīra iedarbības intensitāte palielinājās par aptuveni 30%.

Dasabuvīra ietekme uz paritaprevīru/ritonavīru un ombitasvīru

Dasabuvīra klātbūtnē paritaprevīra iedarbības intensitāte palielinājās par 50–65%, bet ombitasvīra iedarbības intensitāte nemainījās.

Pārtikas ietekme

Ombitasvīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs jālieto kopā ar pārtiku. Visos veiktajos klīniskajos pētījumos ombitasvīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs ir lietots kopā ar ēdienu.

Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, pārtika palielināja ombitasvīra, paritaprevīra un ritonavīra kopējo iedarbību (AUC) par attiecīgi 82%, 211% un 49%. Kopējās iedarbības palielinājums bija līdzīgs neatkarīgi no maltītes veida (piemēram, ļoti trekna maltīte, salīdzinot ar vidēji treknu maltīti) vai kaloriju daudzuma (aptuveni 600 kcal, salīdzinot ar aptuveni 1000 kcal). Lai panāktu maksimālu uzsūkšanos, Viekirax jālieto kopā ar pārtiku neatkarīgi no tauku vai kaloriju satura tajā.

Izplatīšanās organismā

Ombitasvīrs, paritaprevīrs un ritonavīrs stipri saistās pie plazmas proteīniem. Saistīšanās pie plazmas proteīniem pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav būtiski atšķirīga. Koncentrāciju attiecība asinīs un plazmā cilvēkam bija robežās no 0,6 līdz 0,8, un tas liecina, ka ombitasvīrs un paritaprevīrs izplatās galvenokārt ar asins plazmu. Cilvēka plazmas proteīniem bija saistījušies aptuveni 99,9% ombitasvīra. Paritaprevīra saistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem bija aptuveni 97 līdz 98,6%. Ar cilvēka plazmas proteīniem bija saistījušies vairāk nekā 99% ritonavīra.

In vitro dati liecina, ka paritaprevīrs ir cilvēka aknu uzņemšanas transportproteīnu OATP1B1 un OATP1B3 substrāts.

Biotransformācija

Ombitasvīrs

Ombitasvīra metabolisms notiek ar amīda hidrolīzi, kam seko oksidatīvais metabolisms. Pēc vienreizējas 25 mg tikai ¹⁴C-ombitasvīra devas nemainīta zāļu viela veidoja 8,9% visas radioaktivitātes cilvēka plazmā; cilvēka plazmā tika atklāti kopumā 13 metabolīti. Uzska, ka šiem metabolītiem nav pretvīrusu aktivitātes vai farmakoloģiskās aktivitātes pret citiem farmakoloģiskajiem receptoriem.

Paritaprevīrs

Paritaprevīrs metabolizējas galvenokārt caur CYP3A4, bet mazākā pakāpē – arī caur CYP3A5. Pēc vienreizējas 200 mg/100 mg ¹⁴C-paritaprevīra/ritonavīra devas iekšķīgas lietošanas cilvēkiem pamatsavienojums bija galvenais asinsritē esošais savienojums, kas atbilda aptuveni 90% radioaktivitātes plazmā. Asinsritē atklāti vismaz 5 nenozīmīgāki paritaprevīra metabolīti, kas atbilda aptuveni 10% radioaktivitātes plazmā. Uzska, ka šiem metabolītiem nav pretvīrusu aktivitātes.

Ritonavīrs

Ritonavīru metabolizē galvenokārt CYP3A, bet mazākā pakāpē – CYP2D6. Pēc vienreizējas 600 mg ¹⁴C-ritonavīra devas lietošanas iekšķīgi lietojama šķīduma formā cilvēkiem gandrīz visa radioaktivitāte plazmā tika saistīta ar nemainītu ritonavīru.

Eliminācija

Ombitasvīrs

Pēc ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra lietošanas kopā ar dasabuvīru vai bez tā, ombitasvīra vidējais plazmas pusperiods bija aptuveni 21–25 stundas. Pēc 25 mg lielas ¹⁴C-ombitasvīra no izkārnījumiem tika

atgūti aptuveni 90% radioaktivitātes, un no urīna tika atgūta radioaktivitātes daudzums (2%). 88% kopējā no izkārnījumiem atgūtā radioaktivitātes daudzuma attiecās uz neizmainītu cilmjvielu, un tas norāda, ka ombitasvīra ekskrecija galvenokārt notiek kopā ar žulti.

Paritaprevīrs

Pēc ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra dozēšanas kopā ar dasabuvīru vai bez tā paritaprevīra vidējais plazmas eliminācijas pusperiods bija aptuveni 5,5 stundas. Pēc 200 mg ¹⁴C-paritaprevīra devas lietošanas kopā ar 100 mg ritonavīra aptuveni 88% radioaktivitātes tika atklāta fēcēs, bet ierobežota radioaktivitāte (8,8%) tika konstatēta urīnā. Metabolisms tāpat kā cilmjvielu izvadīšana notiek kopā ar žulti kas veicina paritaprevīra izvadi.

Ritonavīrs

Pēc ombitasvīra/paritaprevīra/ritonavīra dozēšanas ritonavīra vidējais plazmas eliminācijas pusperiods bija aptuveni 4 stundas. Pēc 600 mg ¹⁴C-ritonavīra devas lietošanas iekšķīgi lietojama šķīduma formā 86,4% radioaktivitātes tika atklāta fēcēs, bet 11,3% devas tika izvadīti ar urīnu.

In vitro mijiedarbības dati

Ombitasvīrs un paritaprevīrs *in vivo* neinhibē organisko anjonu transportvielu OAT1, un nav paredzams, ka šīs vielas klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibēs organisko katjonu transportvielu OCT1 un OCT2, organisko anjonu transportvielu OAT3 un vairāku zāļu vai toksīnu izvadīšanas proteīnu MATE1 un MATE2K. Ritonavīra neinhibē OAT1 un nav paredzams, ka šīs vielas klīniski nozīmīgā koncentrācijā inhibēs OCT2, OAT3, MATE1 un MATE2K.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datu analīzi 3. fāzes klīniskajos pētījumos, 10 gadu palielinājums vai samazinājums no 54 gadu vecuma (vidējais vecums 3. fāzes pētījumos) varētu izraisīt ombitasvīra iedarbības izmaiņas par <10%, un paritaprevīra iedarbības izmaiņas par ≤ 20%. Nav farmakokinētiskas informācija par pacientiem, kas vecāki par 75 gadu vecumu.

Dzimums vai ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datu analīzi 3. fāzes klīniskajos pētījumos, ombitasvīra iedarbība sievietēm varētu būt aptuveni par 55%, paritaprevīra iedarbība par 100% un ritonavīra iedarbība par 15% izteiktāka nekā vīriešiem. Ķermeņa masas izmaiņas par 10 kg, sākot no 76 kg (vidējais svars 3. fāzes pētījumos) varētu izraisīt ombitasvīra iedarbības izmaiņas par <10%, un bez izmaiņām paritaprevīra iedarbībā. Ķermeņa svars nav būtisks faktors ritonavīra iedarbības intensitātē.

Rase vai etniskā grupa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas datu analīzi 3. fāzes klīniskajos pētījumos, mongoloīdās rases pārstāvjiem ombitasvīra iedarbība bija par 18% līdz 21% s intensitātē, un paritaprevīra iedarbība bija par 37% līdz 39% izteiktāka nekā pārējiem. Ritonavīra iedarbības intensitāte bija līdzīga mongoloīdās rases pārstāvjiem un pārējiem.

Nieru darbības traucējumi

Ombitasvīra, paritaprevīra un ritonavīra kopējās iedarbības izmaiņas pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Ierobežotie dati par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā liecina, ka arī šajā pacientu grupā nenotiek klīniski nozīmīgas iedarbības intensitātes izmaiņas. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru

darbības traucējumiem vai dializējamiem pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā Viekirax ar vai bez dasabuvīra devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

25 mg ombitasvīra, 150 mg paritaprevīra un 100 mg ritonavīra kombinācijas farmakokinētika, lietojot to kopā ar 400 mg dasabuvīra vai bez tā, tika pētīta pacientiem ar viegliem (CrCl: 60 līdz 89 ml/min), vidēji smagiem (CrCl: 30 līdz 59 ml/min) un smagiem (CrCl: 15 līdz 29 ml/min) nieru darbības traucējumiem.

Pēc Viekirax un dasabuvīra lietošanas

Salīdzinot pētījuma dalībniekus ar normālu nieru darbību, ombitasvīra iedarbība bija līdzīga ar pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem. Salīdzinot pētījuma dalībniekus ar normālu nieru darbību, paritaprevīra vidējās C_{max} vērtības bija līdzīgas, bet un AUC vērtības bija par līdz 19%, 33% un 45% lielākas atbilstoši ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem. Ritonavīra koncentrācija plazmā palielinājās, kad nieru darbība samazinājās: ritonavīra vidējās C_{max} un AUC vērtības bija par 26% līdz 42% lielākas, 48% līdz 80% lielākas, un 66% līdz 114 lielākas atbilstoši, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pēc Viekirax

Pēc Viekirax lietošanas ombitasvīra, paritaprevīra un ritonavīra kopējās iedarbības izmaiņas pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem bija līdzīgas izmaiņām, kādas tika novērotas pēc Viekirax lietošanas kopā ar dasabuvīru, un tās neuzskata par klīniski nozīmīgām.

Aknu darbības traucējumi

Pēc Viekirax un dasabuvīra lietošanas

25 mg ombitasvīra, 200 mg paritaprevīra un 100 mg ritonavīra un 400 mg dasabuvīra kombinācijas farmakokinētika tika pētīta pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klaiifikācijas) un smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem paritaprevīra, ritonavīra un ombitasvīra vidējās C_{max} un AUC vērtības bija attiecīgi par 29% līdz 48%, par 34% līdz 38% un par līdz 8% mazākas nekā pētījumu dalībniekiem ar normālu aknu darbību.

Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ombitasvīra un ritonavīra vidējās C_{max} un AUC vērtības bija attiecīgi par 29% līdz 30% un par 30% līdz 33% mazākas, bet paritaprevīra vidējā C_{max} un AUC vērtība bija par 26% līdz 62% lielāka nekā pētījumu dalībniekiem ar normālu aknu darbību (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem paritaprevīra vidējās C_{max} un AUC vērtības bija palielinājušās 3,2 līdz 9,5 reizes, ritonavīra vidējās C_{max} vērtības bija par 35% mazākas, bet AUC vērtības – par 13% lielākas, savukārt ombitasvīra vidējās C_{max} un AUC vērtības bija par attiecīgi 68% un 54% mazākas nekā pētījumu dalībniekiem ar normālu aknu darbību, tādēļ pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem Viekirax nedrīkst lietot (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pēc Viekirax lietošanas

25 mg ombitasvīra, 200 mg paritaprevīra un 100 mg ritonavīra farmakokinētika pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem nav pētīta. 25 mg ombitasvīra, 200 mg paritaprevīra un 100 mg ritonavīra un 400 mg dasabuvīra kombinācijas farmakokinētikas izpētes rezultātus var ekstrapolēt uz 25 mg ombitasvīra, 200 mg paritaprevīra un 100 mg ritonavīra kombināciju.

Viekirax farmakokinētika bērniem nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Ombitasvīrs

Standarta *in vitro* un *in vivo* testu grupā, tai skaitā baktēriju mutagenitātes testā, cilvēka perifēro asiņu limfocītu hromosomu aberācijas testā un *in vivo* žurku mikrokodolu testā, ombitasvīrs un tā galvenie neaktīvie metabolīti cilvēka ķermenī (M29, M36) nebija genotoksisks.

Ombitasvīrs nebija kancerogēns 6 mēnešus ilgā transgēno peļu pētījumā, lietojot to līdz lielākajai pārbaudītajai devai (150 mg/kg/dienā), kuras panāktā ombitasvīra AUC kopējā iedarbība aptuveni 26 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam pēc ieteicamās klīniskās devas 25 mg lietošanas.

Līdzīgi, ombitasvīrs nebija kancerogēns 2 gadu ilgā žurku pētījumā, lietojot to līdz lielākajai pārbaudītajai devai (30 mg/kg dienā), kuras panāktā ombitasvīra iedarbība aptuveni 16 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam pēc 25 mg devas lietošanas.

Ombitasvīrs radīja malformāciju trušiem ar maksimālo iedarbību 4 reizes augstāku kā AUC iedarbību ar ieteicamo klīnisko devu. Malformācijas retāka saslimšana tika novērota galvenokārt acīs (mikroftalmija) un zobiem (priekšzobu iztrūkums). Pielielināts saslimstības skaits ar atvērtā acu plakstiņu peļu augļiem, kurām lietots ombitasvīrs; tomēr saistība ar ombitasvīra terapiju nav skaidra. Galvenie neaktīvie cilvēkam atklātie ombitasvīra metabolīti nebija teratogēni pelēm, ja to kopējā iedarbība bija aptuveni 26 reizes lielāka nekā kopējā iedarbība cilvēkam pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas. Ombitasvīram nebija ietekme uz fertilitāti, kad tika pētīts pelēm.

Nemainīts ombitasvīrs bija galvenais savienojums žurku pienā laktācijas periodā, taču neietekmēja mazuļus. Ombitasvīra metabolīti grūsnām žurkām cauri placentai tika pārnesti minimālā daudzumā.

Paritaprevīrs/ritonavīrs

In vitro cilvēka hromosomu aberācijas testā paritaprevīram bija pozitīvi rezultāti. Baktēriju mutāciju testā, kā arī divos *in vivo* ģenētiskās toksikoloģijas testos (žurkas kaulu smadzeņu mikrokodolu un žurku aknu Comet testā) paritaprevīram bija negatīvi rezultāti.

Paritaprevīrs/ritonavīrs nebija kancerogēns 6 mēnešus ilgā transgēno peļu pētījumā, lietojot to līdz lielākajai pārbaudītajai devai (300 mg/30 mg/kg/dienā), kuras panāktā paritaprevīra AUC kopējā iedarbība aptuveni 38 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam pēc ieteicamās devas 150 mg lietošanas. Tāpat paritaprevīrs/ritonavīrs nebija kancerogēns 2 gadus ilgā žurku pētījumā, lietojot to līdz lielākajai pārbaudītajai devai (300 mg/30 mg/kg/dienā), kuras panāktā paritaprevīra AUC kopējā iedarbība aptuveni 8 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam pēc ieteicamās devas 150 mg lietošanas.

Paritaprevīrs/ritonavīrs radīja zemu malformācijas (atvērts acs plakstiņš) saslimšanu pelēm 32/8 reizes augstāku kā cilvēkiem ar ieteicamo klīnisko devu. Paritaprevīram/ritonavīram nebija ietekmes uz embriju un augļu dzīvotspēju vai uz fertilitāti žurkām ar iedarbību 2 līdz 8 reizes lielāku nekā kopējā iedarbība cilvēkam pēc ieteicamās klīniskās devas lietošanas.

Paritaprevīra un tā hidrolīzes produkts M13 bija galvenie savienojumi žurku pienā laktācijas periodā, taču neietekmēja mazuļus. Paritaprevīra metabolīti grūsnām žurkām cauri placentai tika pārnesti minimālā daudzumā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kopovidons

E vitamīna polietilēnglikola sukcināts

Propilēnglikola monolaurāts

Sorbitāna monolaurāts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Nātrijs stearilfumarāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts (E1203)

Polietilēnglikols 3350

Talks (E553b)

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PHTFE alumīnija folijas blisteriepakojumi. 56 tabletes (multipakas iepakojums, kas satur 4 iekšējos iepakojumus pa 14 tabletēm katrā).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AbbVie Ltd

Maidenhead

SL6 4UB

Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(

EU/1/14/982/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 15. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas. Turpmāk reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

• Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai vērtētu ar Viekirax saistītas hepatocelulāras karcinomas recidīvu rašanos, reģistrācijas apliecības īpašniekam, pamatojoties uz apstiprināto protokolu un izmantojot labi definētas pacientu grupas kohortas datus, jāveic prospektīvs drošuma pētījums un jāiesniedz tā rezultāti. Pētījuma gala ziņojums jāiesniedz līdz:	2021. gada 2. ceturksnim

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējais multipakas kartona iepakojums 56 (4 iepakojumi pa 14) apvalkotām tabletēm – ar *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viekirax 12,5 mg/ 75 mg/ 50 mg apvalkotās tabletes
Ombitasvirum / paritaprevīrum / ritonavīrum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 12,5 mg ombitasvīra, 75 mg paritaprevīra un 50 mg ritonavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Multipaka: 56 (4 iepakojumi pa 14) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Lietot **divas** tabletes no rīta.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/982/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

viekirax

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Multipakas iekšējais kartona iepakojums ar 14 apvalkotām tabletēm – bez *blue box*

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viekirax 12,5 mg/ 75 mg/ 50 mg apvalkotās tabletes
Ombitasvirum / paritaprevīrum / ritonavīrum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 12,5 mg ombitasvīra, 75 mg paritaprevīra un 50 mg ritonavīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
Multipakas sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Lietot **divas** tabletes no rīta.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Lielbritānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/982/001

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

viekirax

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

FOLIJA BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg tabletes
Ombitasvirum / paritaprevīrums / ritonavīrums

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AbbVie Ltd

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp:

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot:

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg apvalkotās tabletes

Ombitasvirum/paritaprevirum/ritonavirum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Viekirax un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Viekirax lietošanas
3. Kā lietot Viekirax
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Viekirax
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Viekirax un kādam nolūkam tās lieto

Viekirax ir pretvīrusu zāles, lai ārstētu pieaugušos ar hronisku (ilgstošu) C hepatītu (infekcijas slimību, kas skar aknas, un ko izraisa C hepatīta vīruss). Tās satur aktīvo vielu ombitasvīru, paritaprevīru un ritonavīru.

Trīs aktīvo vielu kombinētā iedarbība aptur C hepatīta vīrusa vairošanos un spēju inficēt jaunas šūnas, attīrot Jūsu asinis no vīrusa ilgākā laika periodā. Ombitasvīrs un paritaprevīrs sadarbojas, bloķējot divas dažādas olbaltumvielas, kas vīrusam nepieciešamas, lai vairotos. Ritonavīrs darbojas kā „pastiprinātājs”, lai paildzinātu paritaprevīra darbību ķermenī.

Viekirax tabletes lieto kopā ar citām pretvīrusu zālēm, tādām kā dasabuvīrs un ribavīrīns. Ārsts izstāstīs Jums, kuras no šīm zālēm Jums jālieto kopā ar Viekirax.

Ir ļoti svarīgi, ka Jūs izlasītu arī citu pretvīrusu zāļu lietošanas instrukcijas, kuras Jūs lietosiet kopā ar Viekirax. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, lūdz, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms Viekirax lietošanas

Nelietojiet Viekirax šādos gadījumos:

- Ja Jums ir alerģija pret ombitasvīru, paritaprevīru, ritonavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, kas nav saistīti ar C hepatītu.
- Ja Jūs lietojat jebkuras zāles, kas norādītas nākamajā tabulā. Tas ir tādēļ, ka lietojot Viekirax kopā ar šīm zālēm, var rasties nopietnas, dzīvībai bīstamas blakusparādības. Šīs zāles var ietekmēt veidu, kādā darbojas Viekirax, un Viekirax var ietekmēt veidu, kādā darbojas šīs citas zāles.

Zāles, kuras nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Viekirax	
Zāles vai aktīvās vielas	Zāļu lietošanas mērķis
Alfuzosīns	Palielinātas prostatas ārstēšanai.
Amiodarons, dronedarons	Lieto, lai novērstu sirdsdarbības ritma traucējumus.
Astemizols, terfenadīns	Alerģijas simptomu ārstēšanai. Šīs zāles var būt pieejamas bez receptes.
Atorvastatīns, lovastatīns, simvastatīns	Holesterīna līmeņa asinīs samazināšanai.
Karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls	Epilepsijas ārstēšanai.
Cisapīrīds	Lieto dažādām kuņģa problēmām.
Klaritromicīns, fuzidīnskābe, rifampicīns, telitromicīns	Bakteriālu infekciju ārstēšanai.
Kolhicīns pacientiem ar smagiem nieru un aknu darbības traucējumiem	Lieto podagras saasinājumiem.
Konivaptāns	Lieto nātrija līmeņa normalizēšanai asinīs.
Efavirenzs, etravirīns, lopinavīrs/ritonavīrs, sahinavīrs, tipranavīrs, nevirapīns, indinavīrs, kobicistats	HIV infekcijas ārstēšanai.
Enzalutamīds	Prostata vēža ārstēšanai.
Ergotamīns, dihidroergotamīns	Migrēnas galvassāpju ārstēšanai.
Ergonovīns, metilergometrīns	Lieto pie dzemdībām.
Etinilestradiolu saturošas zāles, piemēram, tās, kas ir lielākās daļas kontracepcijas tablešu un vaginālo kontracepcijas gredzenu sastāvā	Kontracepcijai.
Itrakonazols, ketokonazols, posakonazols, vorikonazols	Sēnīšu infekcijas ārstēšanai.
Midazolāms, triazolāms (kad lieto iekšķīgi)	Trauksmes vai miega traucējumu ārstēšanai.
Mitotāns	Lieto ļaundabīgiem virsnieru audzēja simptomiem.
Pimozīds, lurazidons	Šizofrēnijas ārstēšanai.
Kvetiapīns	Šizofrēnijai, bipolāriem traucējumiem un smagām depresijas epizodēm.
Hinidīns	Lieto, lai novērstu sirdsdarbības ritma traucējumus vai malārijas ārstēšanai.
Ranolazīns	Hroniskai stenokardijai (sāpes krūškurvī).
Salmeterols	Astmas ārstēšanai
Sildenafilis	Ja to lieto, lai ārstētu sirds un plaušu slimību, ko sauc par pulmonālu hipertensiju.
Divšķautņu asinszāle (<i>hypericum perforatum</i>)	Augu izcelsmes zāles, ko lieto trauksmes vai vieglas depresijas ārstēšanai. Šīs zāles ir pieejamas bez receptes.
Tikagrelors	Novērš asins sarecēšanu.

Nelietojiet Viekirax, ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, pirms Viekirax lietošanas, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms Viekirax lietošanas, ja Jums:

- ir kāda aknu slimība, izņemot C hepatītu;
- pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi B hepatīta vīrusinfekcija, jo šajā gadījumā ārsts, iespējams, Jūs vēlēsies novērot stingrāk.

Lietojot Viekirax ar dasabuvīru, pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir šādi simptomi, jo tie var būt aknu darbības traucējumu pasliktināšanās pazīmes:

- Slikta dūša, vemšana vai ēstgribas zudums;

- pamanāt ādas vai acu dzelti;
- Jūsu urīns ir tumšāks nekā parasti;
- apjukums;
- pamanāt pietūkumu Jūsu vēdera zonā.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), pirms Viekirax lietošanas, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Asins analīzes

Pirms terapijas uzsākšanas ar Viekirax, terapijas laikā un pēc tās, ārsts Jums veiks asins analīzes. Tas ir tādēļ, lai ārsts varētu:

- Izlemt, kādas citas zāles Jums jālieto kopā ar Viekirax un cik ilgi.
- Apstiprināt, vai ārstēšana ir efektīva un, vai Jums vairs nav hepatīta C vīrusa.
- Pārbaudīt, vai Jums nav ar Viekirax vai citām pretvīrusu zālēm, ko ārsts Jums izrakstījis lietošanai kopā ar Viekirax (piemēram, dasabuvīru un ribavirīnu), saistītas blakusparādības.

Bērni un pusaudži

Nedodiet Viekirax bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Viekirax lietošana bērniem un pusaudžiem līdz šim nav pētīta.

Citas zāles un Viekirax

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis un pirms sākat lietot.

Ir dažas zāles, ko Jūs **nedrīkstat** lietot kopā ar Viekirax, skatīt iepriekš minēto tabulu „Zāles, kuras nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Viekirax”.

Ja Jūs lietojat jebkādas zāles, kas minētas tālāk pievienotajā tabulā, pirms Viekirax lietošanas **konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu**. Ārstam var būt nepieciešams mainīt šo zāļu devas. Pirms Jūs lietojat Viekirax, pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat arī hormonālās kontracepcijas līdzekļus. Skatīt sadaļu par kontracepciju.

Zāles, par kuru lietošanu Jums jāpastāsta ārstam pirms Viekirax lietošanas uzsākšanas	
Zāles vai aktīvās vielas	Zāļu lietošanas mērķis
Alprazolāms, diazepāms	Trauksmes, panikas lēkmju un miega traucējumu ārstēšanai.
Ciklosporīns, takrolīms	Imūnsistēmas nomākšanai.
Ciklobenzaprīns, karisoprodols	Pret muskuļu spazmām.
Kolhicīns pacientiem ar normāliem nieru un aknu darbības analīžu rezultātiem	Lieto pret podagras saasinājumiem vai ģimenei raksturīgu Vidusjūras drudzi.
Digoksīns, amlodipīns, nifedipīns, valsartāns, diltiazems, verapamils, kandesartāns, losartāns	Sirds slimību vai augsta asinsspiediena ārstēšanai.
Furosemīds	Liekā šķidruma izvadīšanai no organisma.
Hidrokodons	Sāpju novēršanai.
Levotiroksīns	Vairogdziedzera slimību ārstēšanai.
Rilpirivīns, darunavīrs, atazanavīrs	HIV infekcijas ārstēšanai.
Omeprazols, lansoprazols, esomeprazols	Kuņģa čūlas un citu kuņģa saslimšanu ārstēšanai.
Imatinibs	Dažu asins vēžu ārstēšanai.
Fluvastatīns, pitavastatīns, pravastatīns, rosuvastatīns	Lai samazinātu holesterīna līmeni asinīs.
Dabigatrāns	Asins šķīdīšanai.
Feksofenadīns	Lieto siena drudzim.
S-mefenitoīns	Lieto epilepsijai.
Sulfasalazīns	Iekaisīgu zarnu slimību ārstēšanai.
Repaglinīds	Lieto cukura līmeņa asinīs pazemināšanai.
Eritromicīns	Bakteriālu infekciju ārstēšanai.
Steroīdi vai kortikosteroīdi līdzekļi (piemēram, flutikazons)	Daudzu dažādu traucējumu ārstēšanai, tai skaitā, smagu slimību un alerģiju ārstēšanai.
Trazodons	Spriedzes un depresijas ārstēšanai
Varfarīns un citas līdzīgas zāles, ko sauc par K vitamīna antagonistiem*	Asins šķīdīšanai.

*Jūsu ārstam var nākties biežāk lūgt Jums veikt asinsanalīzes, lai pārbaudītu asins recēšanas spēju.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai, ja neesat pārliecināts), pirms Viekirax lietošanas, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un kontracepcija

Viekirax ietekme uz grūtniecību nav zināma. Viekirax nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietes reproduktīvā vecumā, neizmantojot efektīvas kontracepcijas metodes.

- Jums vai Jūsu partnerim ārstēšanas laikā ir jālieto efektīva kontracepcijas metode. Etinilestradiolu saturošus kontracepcijas līdzekļus nedrīkst lietot vienlaikus ar Viekirax. Vaicāriet ārstam, kādas kontracepcijas metodes Jums ir vispiemērotākās.

Papildus piesardzība ir nepieciešama, ja Viekirax tiek lietota kopā ar ribavirīnu. Ribavirīns var izraisīt iedzimtus defektus. Ribavirīns paliek organismā vēl ilgu laiku pēc tā lietošanas pārtraukšanas, tāpēc jālieto efektīva kontracepcijas metode gan ārstēšanas laikā, gan pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

- Ja sievietei, lietojot ribavirīnu, iestājas grūtniecība, pastāv iedzimtu defektu risks bērniem.
- Arī tām sievietēm, kurām iestājas grūtniecība no partnera, kurš lieto ribavirīnu, pastāv iedzimtu defektu risks bērniem.
- Izlasiet ribavirīna lietošanas instrukcijā punktu „Kontracepcija”. Ir svarīgi, ka gan vīrieši, gan sievietes izlasa šo informāciju.

- Ja Jums vai Jūsu partnerei iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā ar Viekirax un ribavirīnu, vai nākamās mēnešos pēc ārstēšanas pārtraukšanas, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu.

Barošana ar krūti

Viekirax lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Viekirax aktīvās vielas (ombitasvīrs, paritaprevīrs un rītonavīrs), izdalās cilvēka pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Daži pacienti pēc Viekirax un citu C hepatīta ārstēšanai paredzēto zāļu vienlaicīgas lietošanas ir sūdzējušies par stipru noguruma sajūtu. Ja jūtaties noguris, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet nekādus mehānismus.

3. Kā lietot Viekirax

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Viekirax tabletes parasti tiek lietotas kopā ar citām pretvīrusu zālēm – dasabuvīru un ribavirīnu.

Cik daudz tablešu Jums jālieto

Ieteicamā deva ir divas tabletes, ko lieto kopā no rītiem.

Kā lietot

- Lietojiet tabletes no rītiem kopā ar uzturu. Uztura veids nav svarīgs.
- Tabletes jānorij veselas.
- Nekošļājiet, nesasmalciniet vai nesadaliet tabletes, jo tās var būt rūgtas.

Cik ilgi jālieto Viekirax

Jums būs jālieto Viekirax 12 vai 24 nedēļas. Ārsts Jums pateiks, cik ilga būs Jūsu ārstēšana. Nepārtrauciet Viekirax lietošanu, ja vien ārsts nav Jums to teicis. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pabeigtu pilnu ārstēšanas kursu. Tas dos lielāku iespēju zālēm izārstēt C hepatīta vīrusa infekciju.

Ja esat lietojis Viekirax vairāk nekā noteikts

Ja Jūs nejauši lietojāt vairāk nekā ieteicamo devu, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu vai jādodas uz tuvāko slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai varētu paskaidrot, kādas zāles esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot Viekirax

Ir svarīgi neaizmirst lietot šo zāļu devu. Ja Jūs aizmirsāt lietot devu un tas ir:

- **Vairāk nekā 12 stundas** līdz Jūsu nākamajai devai – lietojiet aizmirsto devu kopā ar uzturu, cik ātri vien iespējams.
- **Mazāk nekā 12 stundas** līdz Jūsu nākamajai devai – nelietojiet aizmirsto devu, bet parastā laikā lietojiet nākamo devu kopā ar uzturu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jums rodas šādas blakusparādības

Blakusparādības, kas rodas lietojot Viekirax kopā ar dasabuvīru:

Bieži: var ietekmēt līdz pat 1 cilvēku no 10

- Nieze.

Reti: var ietekmēt līdz pat 1 cilvēku no 1000

- ādas slāņu pietūkums, kas var rasties jebkurā ķermeņa daļā, tai skaitā sejā, mēlē un rīklē un var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu (angioedēma).

Blakusparādības, kas rodas lietojot Viekirax kopā ar dasabuvīru un ribavīrīnu:

Ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 cilvēku no 10

- Izteikta noguruma sajūta (vājums)
- Slikta dūša
- Nieze
- Miega traucējumi (bezmiegs)
- Vājuma sajūta vai enerģijas trūkums (astēnija).

Bieži: var ietekmēt līdz pat 1 cilvēku no 10

- Anēmija (zems sarkano asins ķermenīšu daudzums).

Reti: var ietekmēt līdz pat 1 cilvēku no 1000

- ādas slāņu pietūkums, kas var rasties jebkurā ķermeņa daļā, tai skaitā sejā, mēlē un rīklē un var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu (angioedēma).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Viekirax

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Viekirax satur

Katra apvalkotā tablete satur 12,5 mg ombitasvīra, 75 mg paritaprevīra un 50 mg ritonavīra.

- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: kopovidons, E vitamīna polietilēnglikola sukcināts, propilēnglikola monolaurāts, sorbitāna monolaurāts, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551), nātrija stearilfumarāts.
 - Tabletes apvalks: polivinilspirts (E1203), polietilēnglikols 3350, talks (E553b), titāna dioksīds (E171) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Viekirax ārējais izskats un iepakojums

Viekirax tabletes ir rozā krāsā, ovālas apvalkotās tabletes, izmērs 18,8 mm x 10,0 ar iegravējumu „AV1” vienā pusē. Viekirax tabletes ir iepakotas folijas blisteros pa 2 tabletēm. Katrs iepakojums satur 56 tabletes (multipakas iepakojums, kas satur 4 iekšējos iepakojumus pa 14 tabletēm katrā).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Lielbritānija

Ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Suomi/ Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.