

Prodott medičinali ji m'għadux awtorizzat

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Viekirax 12.5 mg/75 mg/50 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 12.5 mg ta' ombitasvir, 75 mg ta' paritaprevir u 50 mg ta' ritonavir.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli roża, tawwalin, bikonvessi, miksijin b'rita b'daqx ta' 18.8mm x 10.0mm, imnaqqxa fuq naħa waħda b'AV1'.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Viekirax huwa indikat f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn għall-kura tal-epatit C kronika (CHC) f'adulti (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.1).

Għall-attività speċifika marbuta mal-ġenotip tal-virus ta' epatite C (HCV), ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura bi Viekirax għandha tinbeda u tiġi sorveljata minn tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' epatite C kronika.

Pożoloġija

Id-doża orali rrakkomandata ta' Viekirax hi ta' żewġ 12.5mg/75mg/50mg pilloli darba kuljum mal-ikel.

Viekirax m'għandux jingħata bħala monoterapija, Viekirax għandu jintuża f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn għat-trattament ta' HCV (ara Tabella 1).

Tabella 1 Prodott(i) mediċinali rrakkomandati amministrati fl-istess hin u t-tul ta' żmien tat-trattament għal Viekirax ibbażat fuq il-popolazzjoni tal-pazjenti.

Popolazzjoni ta' pazjenti	Trattament	Perjodu
Ġenotip 1b minghajr jew b'ċirrożi kkompensata	Viekirax + dasabuvir	12-il ġimgħa 8 ġimgħat jistgħu jiġu kkunsidrati f'pazjenti infettati f'ġenotip 1b b'fibrożi minima sa moderata li ma kienux għadhom ġew ittrattati ** (ara sezzjoni 5.1, studju GARNET)
Ġenotip 1a minghajr ċirrożi	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	12-il ġimgħa
Ġenotip 1a b'ċirrożi kkompensata	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	12-il ġimgħa 24-il ġimgħa (ara sezzjoni 5.1)
Ġenotip 4, minghajr ċirrożi jew b'ċirrożi kkompensata	Viekirax + ribavirin	12-il ġimgħa
*Nota: Segwi r-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ tal-ġenotip 1a f'pazjenti b'sottotip ta' ġenotip 1 mhux magħruf jew b'infazzjoni ta' ġenotip 1 imħallta. ** Meta tiġi vvalutata s-severità tal-marda tal-fwied b'użu ta' metodi mhux invażivi, b'taħlita ta' bijomarkaturi tad-demem jew il-kombinazzjoni ta' kejl tal-ebusija tal-fwied u test tad-demem itejjeb il-preċiżjoni u għandhom isiru qabel it-8 ġimgħa tat-trattament fil-pazjenti kollha bi fibrożi moderata.		

Għal struzzjonijiet speċifiċi dwar id-dożaġġ għal dasabuvir u ribavirin, inkluz modifika fid-doża, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rispettiv ta' ribavirin.

Doża Maqbuża

F'każ li doża ta' Viekirax tkun imqabżet, id-doża preskritta tista' tittiehed fi żmien 12-il siegħa. Jekk ikunu għaddew iktar minn 12-il siegħa minn meta normalment jittiehed Viekirax, id-doża maqbuża M'GHANDHIEX tittiehed u l-pazjent għandu jiehu d-doża li jmiss tiegħu skont l-iskeda ta' dożaġġ. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjoni biex ma jieħdux doża doppja.

Popolazzjonijiet speċjali

HIV-1 koinfezzjoni

Ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ f'Tabella 1 għandhom jiġu segwiti. Għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma' prodotti mediċinali antivirali għal HIV, irreferi għas-sezzjonijiet 4.4 u 4.5. Ara s-sezzjonijiet 4.8 u 5.1 għal aktar informazzjoni.

Reċipjenti ta' trapjant tal-fwied

Viekirax u dasabuvir f'kombinazzjoni ma' ribavirin huma rrakkomandati għal 24 ġimgħat f'reċipjenti ta' trapjant tal-fwied b'HCV ġenotip 1 infazzjoni. Viekirax flimkien ma' ribavirin huwa rrakkomandat f'ġenotip 4 infazzjoni. Doża iktar baxxa fil-bidu tista' tkun xierqa. Fl-studju li sar wara t-trapjant tal-fwied,

id-dożaġġ ta' ribavirin kien individwalizzat u ħafna mill-individwi rċevew 600 sa 800mg kuljum (ara sezzjoni 5.1). Għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma' inibituri ta' calcineurin ara sezzjoni 4.5.

Anzjani

Ma hemm bżonn ta' Viekirax ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament tad-doża ta' Viekirax f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat, jew sever jew pazjenti fuq dijaliżi li għandhom mard renali fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2). Għal pazjenti li jehtiegu ribavirin, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin għal tagħrif dwar l-użu f'pazjenti b'indeboliment renali.

Indeboliment epatiku

Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament tad-doża ta' Viekirax f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh A). Viekirax huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat għal sever (Child-Pugh B jew C) (ara sezzjoni 4.3 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Viekirax fi tfal li għandhom inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli miksijin b'rita huma għal użu orali. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjoni biex jibilgħu il-pilloli sħaħ (eż. il-pazjenti ma għandhomx pazjenti m'għandhomx jomogħdu, ikissru jew iħollu l-pillola). Biex jiġi massimizzat l-assorbiment, pilloli ta' Viekirax għandhom jittiehdu mal-ikel, irrISPettivament mill-ammont ta' xaham u l-kontenut kalorifiku tagħhom (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment epatiku moderat għal sever (Child-Pugh B jew C) (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta' prodotti mediċinali li fihom ethinylestradiol bħal dawk li jinsabu f'ħafna kontraċettivi orali kombinati jew ċrieki vaginali kontraċettivi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Prodotti mediċinali li huma dipendenti ħafna fuq CYP3A għat-tneħħija u għal liema livelli elevati fil-plażma huma assoċjati ma' avvenimenti serji m'għandhomx jingħataw flimkien ma' Viekirax. (ara sezzjoni 4.5). Eżempji huma pprovduti hawn taht.

Substrati ta' CYP3A4:

- alfuzosin hydrochloride
- amiodarone, disopyramide, dronedarone, quinidine, ranolazine
- astemizole, terfenadine

- cisapride
- colchicine f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergometrine
- fusidic acid
- Lomitapide
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidone
- oral midazolam, triazolam
- pimozone
- quetiapine
- salmeterol
- sildenafil (meta jintuża għall-kura ta' ipertensjoni arterjali tal-pulmuni)
- ticagrelor

Għoti flimkien ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir ma' prodotti mediċinali li huma indutturi b'saħħitom jew moderati ta' indutturi ta' enzimi hija mistennija li tnaqqas il-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' ombitasvir, paritaprevir, u ritonavir u tnaqqas l-effett terapewtiku tagħhom u m'għandhomx jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.5). Eżempji ta' indutturi b'saħħitom jew moderati ta' enzimi li huma kontraindikati huma pprovduti hawn taħt.

Indutturi ta' enzimi :

- carbamazepine, phenytoin, phenobarbital
- efavirenz, nevirapine, etravirine
- apalutamide, enzalutamide
- rifampicin
- Fexfiex (Hypericum perforatum)

L-għoti flimkien ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir ma' prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija ta' CYP3A4 huwa mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' paritaprevir u m'għandhomx jingħataw flimkien ma' Viekirax (ara sezzjoni 4.5). Eżempji ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 li huma kontraindikati huma pprovduti hawn taħt.

Inibituri ta' CYP3A4:

- cobicistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir,
- itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole
- clarithromycin, telithromycin
- conivaptan

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Viekirax mhux rrakkomandat għal amministrazzjoni bħala monoterapija u għandu jiġi użat biex jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura ta' infezzjoni tal-epatite Ċ (ara sezzjoni 4.2 u 5.1).

Riskju ta' dikumpens epatiku u insuffiċjenza tal-fwied f'pazjenti b'ċirrozi

Dikompensazzjoni tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied, inkluż trapjant tal-fwied jew riżultati fatali, kienu irrapportati wara t-tqeghid fuq is-suq f'pazjenti ttrattati b'Viekirax bi u mingħajr dasabuvir u bi u mingħajr ribavirin. Hafna mill-pazjenti b'dawn ir-riżultati severi kellhom evidenza ta' ċirrozi avanzat jew dekompensata qabel ma tinbeda t-terapija. Għalkemm huwa diffiċli li tistabbilixxi l-kawża minhabba mard avanzat tal-fwied fl-isfond, ma tistax tiġi eskluża l-possibbiltà ta' riskju.

Viekirax m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat għal serju (Child-Pugh B jew C) (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3, 4.8 u 5.2).

Għal pazjenti b'ċirrozi:

- Għandha ssir sorveljanza għal sinjali kliniċi u sintomi ta' dikompensazzjoni epatika (bħal axxite, enċefalopatija epatika, emorraġija *variceal*).
- Ittestjar tal-fwied fil-laboratorju inkluż livelli tal-bilirubin dirett għandhom jitwettqu fil-linja bażi, matul l-ewwel 4 ġimgħat mill-bidu tat-trattament u kif klinikament indikat wara.
- It-trattament għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw evidenza ta' dekompensazzjoni epatika.

Elevazzjonijiet fl-ALT

Waqt il-provi kliniċi b'Viekirax u dasabuvir b'ribavirin jew mingħajru, elevazzjonijiet temporanji ta' ALT iktar minn 5 darbiet tal-limitu massimu normali sehhew f' madwar 1% tal-individwi (35 minn 3,039). Dawn l-elevazzjonijiet kienu bla sintomi, u ġeneralment sehhew waqt l-ewwel 4 ġimgħat tat-trattament, mingħajr elevazzjonijiet konkomitanti tal-bilirubin, u naqqsu fi żmien ta' madwar ġimgħatejn mill-bidu ma' dożaġġ kontinwu Viekirax u dasabuvir b'ribavirin jew mingħajru.

Dawn l-elevazzjonijiet ta' ALT kienu sinifikament aktar frekwenti fis-sottogrupp ta' individwi li kienu qed jirċievu prodotti mediċinali li fihom ethinyloestradiol bħal kontraċettivi orali kkombinati jew ċrieki vaġinali kontraċettivi (6 minn 25 individwi); (ara sezzjoni 4.3). B'kuntrast, ir-rata ta' elevazzjonijiet ta' ALT f'individwi li jużaw tipi oħra ta' estrogeni kif tipikament jiġu użati fit-terapija bl-ormoni, bħala sostitut (jiġifieri oestradiol orali u topiku u estrogeni konjugat) kien simili għar-rata osservata f'pazjenti li ma kinux jużaw prodotti li fihom estrogeni (madwar 1% f'kull grupp).

Pazjenti li qed jiehdu prodotti mediċinali li fihom ethinyloestradiol (jiġifieri hafna mill-kontraċettivi orali kkombinati jew ċrieki vaġinali kontraċettivi) għandhom jaqilbu għal metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni (pereżempju, kontraċezzjoni li tinvolvi progestin biss jew metodi li m'humiex ormonali) qabel tinbeda terapija b'Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Għalkemm elevazzjonijiet ta' ALT assoċjati ma' Viekirax u dasabuvir kienu asintomatiċi, il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex josservaw sinjali bikrija ta' twissija ta' infjammazzjoni tal-fwied, bħal gheja, dghjufija, nuqqas ta' aptit, dardir u remettar, kif ukoll sinjali suċċessivi bħas suffejra u ppurgar bla kulur, u biex jikkonsultaw tabib minnufih jekk isehhu dawn is-sintomi. M'huwiex meħtieġ monitoraġġ ta' rutina ta' enzimi tal-fwied f'pazjenti li ma jkollhomx ċirrozi (għal ċirrotiċi, ara hawn fuq). It-twaqqif bikri jista' jirriżulta f'reżistenza għall-mediċina imma implikazzjonijiet għall-terapija fil-futur m'humiex magħrufa.

Tqala u użu konkomitanti ma' ribavirin

Ara wkoll sezzjoni 4.6.

Għandha tintuża kawtela estrema biex tiġi evitata tqala f'pazjenti femminili u fil-partner femminili ta' pazjenti maskili meta Viekirax jintuża flimkien ma' ribavirin, ara sezzjoni 4.6 u rreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin għal informazzjoni addizzjonali.

Użu ma' tacrolimus, sirolimus u everolimus

Għoti flimkien ta' Viekirax u dasabuvir ma' tacrolimus, sirolimus jew everolimus sistemiċi iżid il-konċentrazzjonijiet tal-immunosoppressant minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir (ara sezzjoni 4.5). Avvenimenti serji u/jew theddida għall-ħajja ġew osservati bl-għoti ta' Viekirax u dasabuvir ma' tacrolimus sistemiku, u riskju simili jista' jkun mistenni ma' sirolimus u everolimus.

Evita l-użu fl-istess ħin ta' tacrolimus jew sirolimus ma' Viekirax u dasabuvir sakemm il-benefiċċji jegħlbu r-riskji. Jekk tacrolimus jew sirolimus huma wżati flimkien ma' Viekirax u dasabuvir, għandha tittiehed kawtela, u doži rrakkomandati u l-istrategiji ta' monitoraġġ jistgħu jinstabu fit-taqsima 4.5. Everolimus ma jistax jintuża minhabba nuqqas ta' ammonti ta' doži xierqa għal aġġustamenti tad-doża.

Konċentrazzjonijiet ta' sirolimus jew tacrolimus fid-demem shiħ għandhom jiġu mmonitorjati fil-bidu u matul l-amministrazzjoni ta' Viekirax flimkien ma' dasabuvir u d-doża u/jew il-frekwenza tad-doża għandhom jiġu aġġustati kif meħtieġ. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati ta' spiss għal xi bidliet fil-funzjoni renali jew reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tacrolimus jew sirolimus. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' tacrolimus jew sirolimus għall-istruzzjonijiet addizzjonali tad-doża għal monitoraġġ.

Attività speċifika għall-ġenotip

Rigward korsijiet rrakkomandati b'ġenotipi differenti ta' HCV, ara sezzjoni 4.2. Rigward attività klinika u viroloġika speċifika għall-ġenotip, ara sezzjoni 5.1.

L-effikaċja ta' Viekirax ma ġietx stabbilita f'pazjenti b' ġenotipi HCV 2, 3, 5 u 6; għalhekk Viekirax m'għandux jintuża biex jittrata pazjenti infettati b'dawn il-ġenotipi.

Għoti flimkien ma' antivirali b'azzjoni diretta oħra kontra HCV

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Viekirax ma ġiex stabbilita f'kombinazzjoni ma' dasabuvir u/jew ribavirin. L-għoti flimkien ta' Viekirax ma' antivirali oħra ma ġiex studjati u għalhekk ma jistax jiġi rrakkomandat.

Kura mill-ġdid

L-effikaċja ta' Viekirax bħala parti minn kors ta' kura mill-ġdid f'pazjenti b'esponiment preċedenti għal Viekirax jew għal prodotti mediċinali ta' l-istess klassi ta' Viekirax (inibituri ta' NS3/4A jew NS5A) ma ntwerietx. Dwar reżistenza inkroċjata, ara wkoll sezzjoni 5.1.

L-użu ma' glukokortikoidi metabolizzati permezz ta' CYP3A (eż. fluticasone)

Oqgħod attent meta tagħti Viekirax ma' fluticasone jew glukokortikoidi oħra li huma metabolizzati permezz ta' CYP3A4. L-użu konkometanti ta' glukokortikoidi li jittiehdu man-nifs, metabolizzati b'CYP3A jista' jżid l-espożizzjonijiet sistemiċi tal-glukokortikoidi, u kienu rrapportati każijiet ta' sindromu ta' Cushing u suppressjoni adrenali sussegwenti f'korsijiet li fihom ritonavir. L-użu konkometanti ta' Viekirax u glukokortikoidi, b'mod partikolari l-użu fit-tul, għandu jinbeda biss jekk il-benefiċċju potenzjali tal-kura jaqbeż ir-riskju ta' effetti sistemiċi tal-kortikosterojdi (ara sezzjoni 4.5).

Użu ma' colchicine

L-interazzjoni bejn Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir u colchicine ma gietx evalwata. Tnaqqis fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni tat-trattament ta' colchicine huwa rrakkomandat f'pazjenti b'funzjoni normali renali jew epatika jekk it-trattament ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir huwa mehtieg (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku l'użu ta' colchicine ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir huwa kontraindikati (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Użu ma' statins

Simvastatin, lovastatin u atorvastatin huma kontraindikati (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Rosuvastatin

Viekirax ma' dasabuvir huwa mistenni li jżid l-espożizzjoni għal rosuvastatin b'aktar minn 3 darbiet. Jekk it-trattament b'rosuvastatin huwa mehtieg waqt il-perjodu ta' trattament, id-doża massima ta' kuljum ta' rosuvastatin għanda tkun ta' 5 mg (ara sezzjoni 4.5, Tabella 2). Iż-żieda fil-rosuvastatin meta kkombinata ma' Viekirax mingħajr dasabuvir hija inqas qawwija. F'din il-kombinazzjoni, id-doża massima ta' kuljum ta' rosuvastatin għandha tkun ta' 10 mg (ara sezzjoni 4.5, Tabella 2).

Pitavastatin u fluvastatin

L-interazzjonijiet ma' pitavastatin u fluvastatin u Viekirax ma' gewx investigati. Teoretikament, Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir huwa mistenni li jżid l-espożizzjoni għall-pitavastatin u fluvastatin. Sospensjoni temporanja ta' pitavastatin/fluvastatin hija rrakkomandat għat-tul tat-trattament b'Viekirax. Jekk it-trattament bi statin huwa mehtieg waqt il-perjodu tat-trattament, bidla għal doża mnaqqsa ta' pravastatin / rosuvastatin huwa possibbli (ara sezzjoni 4.5, Tabella 2).

Trattament ta' pazjenti b'ko-infezzjoni ta' HIV

Doża baxxa ta' ritonavir, li hija parti mill-kombinazzjoni ta' doża fissa ta' Viekirax, tista' tagħżel għal reżistenza tal-PI f'pazjenti ko-infettati bl-HIV mingħajr terapija antiretrovirali kontinwa. Pazjenti ko-infettati bl-HIV mingħajr terapija antiretrovirali soppressiva m'għandhomx jiġu kkurati Viekirax.

Interazzjonijiet tal-medicina għandhom jitqiesu b'attenzjoni fil-każ ta' ko-infezzjoni bl-HIV (għad-dettalji ara sezzjoni 4.5, Tabella 2).

Atazanavir jista' jintuża f'kombinazzjoni ma' Viekirax u dasabuvir, jekk amministrati fl-istess hin. Ta' min jinnota, li atazanavir għandhu jittiehed mingħajr ritonavir, peress li 100 mg ritonavir darba kuljum huwa pprovdut bħala parti minn Viekirax. Il-kombinazzjoni għorr riskju akbar għall-iperbilirubinimja (inkluż ikterus okulari), b'mod partikolari meta ribavirin huwa parti mill-kors ta' epatite C.

Darunavir, mogħti 800 mg darba kuljum, jekk amministrat fl-istess hin ta' Viekirax u dasabuvir, jista' jintuża fin-nuqqas ta' reżistenza estensiva ta' PI (l-esponiment ta' darunavir titbaxxa). Ta' min jinnota, darunavir għandhu jittiehed mingħajr ritonavir, peress li ritonavir 100 mg darba kuljum huwa pprovdut bħala parti minn Viekirax.

Inibituri tal-protease tal-HIV minbarra atazanavir u darunavir (e.ż. indinavir, saquinavir, tipranavir, lopinavir / ritonavir) huma kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

L-espożizzjoni ta' raltegravir tiżdied sostanzjalment (2 darbiet). Il-kombinazzjoni ma' kienitx marbuta ma' xi kwistjonijiet partikolari ta' sigurtà f'sett limitat ta' pazjenti ttrattati għal 12-24 ġimgħa.

L-espożizzjoni ta' rilpivirine tiżdied sostanzjalment (3 darbiet) meta rilpivirine jingħata kkombinat ma' Viekirax u dasabuvir, bi potenzjal konsegwenti għat-titwil tal-QT. Jekk inibitur ta' HIV protease huwa

miżjud (atazanavir, darunavir), l-espożizzjoni ta' rilpivirine tista' tiżdid anke aktar u għalhekk mhux rrakkomandat. Rilpivirine għandu jintuża b'kawtela, flimkien ma' monitoraġġ ta' l-ECG ripetut.

NNRTIs minbarra rilpivirine (efavirenz, etravirine u nevirapine) huma kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

Riattivazzjoni tal-virus tal-Epatite B

Każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV, hepatitis B virus), xi whud minnhom fatali, ġew irrapportati matul jew wara trattament bi prodotti mediċinali antivirali li jaħdmu b' mod dirett. Għandu jsir eżami għal HBV fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament. Pazjenti infettati bl-HBV/HCV f'daqqa qegħdin f'riskju għal attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV, u għalhekk għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont il-linji gwida kliniċi kurrenti.

Dipressjoni jew mard psikjatriku

Każijiet ta' dipressjoni u aktar rari ta' hsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju ġew irrapportati b' Viekirax bi jew mingħajr trattament b' dasabuvir flimkien ma' ribavirin fil-maġġoranza tal-każijiet. Għalkemm xi każijiet kellhom passat storiku ta' dipressjoni, mard psikjatriku u/jew abbuż mid-droga, relazzjoni kawżali ma' Viekirax bi jew mingħajr trattament ta' dasabuvir ma tistax tiġi eskluża. Għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti bi storja ta' dipressjoni jew mard psikjatriku pre-eżistenti. Il-pazjenti u dawk li jiehdu hsiebhom għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jinnotifikaw lil min jippreskrivi dwar kwalunkwe tibdil fl-imġieba jew il-burdata u ta' kwalunkwe ideat suwiċidali.

Użu f'pazjenti diġabetiċi

Id-diġabetiċi jistgħu jesperjenzaw kontroll imtejjeb tal-glukożju, li potenzjalment jirriżulta f'ipoglaċemija sintomatika, wara li tingħata l-bidu l-kura b'antivirali HCV li jaġixxi direttament. Il-livelli ta' glukożju ta' pazjenti diġabetiċi li qed jibdwu it-terapija b' b'antivirali li jaġixxi direttament għandhom ikunu sorveljati mill-qrib, partikolarment fl-ewwel 3 xhur, u l-prodotti mediċinali għad-diġabete tagħhom modifikati meta jkun meħtieġ. It-tabib inkarigat mill-kura diġabetika tal-pazjent għandu jkun infurmat meta tinbeda t-terapija b' b'antivirali li jaġixxi direttament.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Viekirax jista' jingħata bi jew mingħajr dasabuvir. Meta jingħataw flimkien ikollhom effett reċiproku fuq xulxin (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, il-profil ta' interazzjoni tal-prodotti għandha tiġi kkunsidrata bħala kombinazzjoni.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

L-ġhoti flimkien ma' indutturi ta' enzimi jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi u elevazzjonijiet ta' ALT (ara Tabella 2). L-ġhoti flimkien ma' oetinylestradiol jistgħu jżidu r-riskju ta' elevazzjonijiet ta' ALT (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Eżempji ta' indutturi ta' enzimi li huma kontraindikati huma pprovduti f'sezzjoni 4.3.

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Potenzjal ta' Viekirax li jaffetwa il-farmakokinetiċi ta' prodotti tal-mediċini oħra

Studji *in vivo* li jinvolvu l-interazzjoni tal-mediċina evalwaw l-effett nett tat-trattament f' kombinazzjoni. inkluż ritonavir.

It-taqsimha li ġejja tiddeskrivi t-trasportaturi speċifiċi u l-enzimi metabolizzanti li huma affettwati mill-dasabuvir. Ara Tabella 2 għall-gwida dwar interazzjonijiet potenzjali ma' prodotti mediċinali u rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A4

Ritonavir huwa inibitur qawwi ta' CYP3A. L-ġhotti flimkien ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir ma' prodotti mediċinali primarjament metabolizzati minn CYP3A jista' jirriżulta f'żieda ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn il-prodotti mediċinali. Prodotti mediċinali li huma li huma dipendenti hafna fuq CYP3A għat-tneħħija u li għalihom il-livelli fil-plażma elevati huma assoċjati mal-avvenimenti serji huma kontraindikata (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 2).

Substrati ta' CYP3A evalwati fi studji ta' interazzjoni ta' mediċina li jistgħu jeħtieġu aġġustament fid-doża u/ jew monitoraġġ kliniku jinkludu (ara Tabella 2) ciclosporin, sirolimus, tacrolimus, amlodipine, rilpivirine u alprazolam. Eżempji ta' substrati ta' CYP3A4 oħra li jistgħu jeħtieġu aġġustament fid-doża u / jew monitoraġġ kliniku jinkludu imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju (Eż nifedipine), u trazodone. Għalkemm buprenorphine u zolpidem huma metabolizzati wkoll minn CYP3A, studji ta' interazzjoni ta' mediċina jindikaw li mhux meħtieġa l-ebda aġġustament fid-doża meta qed tagħti dawn il-prodotti mediċinali flimkien ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir (ara Tabella 2).

Prodotti mediċinali trasportati mill-familja tal-OATP u OCT1

Paritaprevir huwa inibitur ta' trasportaturi tat-teħid epatiku ta' OATP1B1 u OATP1B3 u paritaprevir u ritonavir huma inibituri ta' OATP2B1. Ritonavir huwa inibitur *in vitro* ta' OCT1, iżda r-rilevanza klinika mhix magħrufa. L-ġhotti ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 jew OCT1 jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' dawn it-trasportaturi substrati, potenzjalment jeħtieġu aġġustament fid-doża / monitoraġġ kliniku. Prodotti mediċinali bħal dawn jinkludu xi statins (ara Tabella 2), fexofenadine, repaglinide u antagonisti tar-riċettur tal-angiotensin II (eż. valsartan).

Substrati ta' OATP1B1/3 evalwati fi studji ta' interazzjonijiet li jinkludu pravastatin, rosuvastatin u cyclosporine (ara Tabella 2).

Prodotti mediċinali li huma trasportati minn BCRP

Paritaprevir, ritonavir u dasabuvir huma inibituri ta' BCRP *in vivo*. L-ġhotti flimkien ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir flimkien ma' prodotti mediċinali li huma substrati ta' BCRP jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' dawn is-substrati ta' trasportaturi, potenzjalment jeħtieġu aġġustament fid-doża/ monitoraġġ kliniku. Prodotti mediċinali bħal dawn jinkludu sulfasalazine, imatinib u wħud mill-statins (ara Tabella 2).

Substrati ta' BCRP evalwati fi studji ta' interazzjoni tal-mediċina jinkludu rosuvastatin (ara Tabella 2).

Prodotti mediċinali trasportati minn P-gp fil-musrana

Filwaqt li paritaprevir, ritonavir u dasabuvir huma inibituri *in vitro* ta' P-gp, ma giet osservata ebda bidla sinifikanti fl-espożizzjoni tas-substrat ta' P-gp digoxin meta jingħata ma' Viekirax u dasabuvir. Madankollu, l-ġhotti flimkien ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir jista' jirriżulta b'żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma (ara Tabella 2). Viekirax jista' jżid l-espożizzjoni tal-plażma ta' prodotti mediċinali li huma sensittivi għall-bidla fl-attività intestinali ta' P-gp (bħal dabigatran etexilate).

Prodotti mediċinali metabolizzati minn glukuronidazzjoni (UGT1A1)

Paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir huma inibituri ta' UGT1A1. L-ġhotti flimkien ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir ma' prodotti mediċinali li huma primarjament metabolizzati minn UGT1A1 jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' prodotti mediċinali bħal dawn; monitoraġġ kliniku ta' rutina

huwa rrakkomandat għal prodotti mediċinali li għandhom indiċi terapewtiku dejqa (jiġifieri, levothyroxine). Ara wkoll Tabella 2 għal parir speċifiku dwar raltegravir u buprenorphine li ġew evalwati fi studji interazzjoni tal-mediċina .

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C19

L-ġhoti flimkien ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir jistgħu jnaqqsu espożizzjonijiet ta' prodotti mediċinali li huma metabolizzati minn CYP2C19 (e.ż. lansoprazole, esomeprazole, s-mephenytoin) li jistgħu jehtieġu aġġustament fid-doża /monitoraġġ kliniku. Substrati ta' CYP2C19 evalwati fi studji ta' interazzjoni ta' mediċina jinkludu omeprazole u escitalopram (ara Tabella 2).

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2C9

Viekirax amministrat bi jew mingħajr dasabuvir ma affettwatx l-espożizzjoni tas-substrat tal- CYP2C9, warfarin. Substrati oħra ta' CYP2C9 (NSAIDs (eż ibuprofen), antidijabetiċi (eż glimepiride, glipizide) mhumiex mistennija li jehtieġu aġġustamenti fid-doża.

Prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP2D6 jew CYP1A2

Viekirax amministrat bi jew mingħajr dasabuvir ma affettwatx l-espożizzjoni tas-substrat tal- CYP2D6 / CYP1A2, duloxetine. Espożizzjonijiet ta' cyclobenzaprine, substrat ta' CYP1A2, kienu imnaqs. Monitoraġġ kliniku u l-aġġustament fid-doża jista' jkun mehtieġ għall-substrati oħra ta' CYP1A2 (eż ciprofloxacin, cyclobenzaprine, theophylline u kaffeina). Substrati ta' CYP2D6 (e.ż. desipramine, metoprolol u dextromethorphan) mhumiex mistennija li jehtieġu aġġustamenti fid-doża.

Prodotti mediċinali eliminati mill-kliwi permezz ta' proteini tat-trasport .

Ombitasvir, paritaprevir, u ritonavir ma jimpedixxux trasportatur tal-anjonu organiku (OAT1) *in vivo* kif inhu muri min-nuqqas ta' interazzjoni ma' tenofovir (substrat ta' OAT1). Studji *in vitro* juru ombitasvir, paritaprevir, u ritonavir m'humiex inibituri tat-trasportaturi tal-ketaljin organika (OCT2), trasportaturi tal-anjonu organiku (OAT3), jew għal diversi medicini u proteini li jestrudutossini (MATE1 u MATE2K) f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Għalhekk Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir mhux mistenni li jaffettwa prodotti mediċinali li huma primarjament eliminati mill-kliwi permezz ta' dawn it-trasportaturi(ara sezzjoni 5.2).

Potenzjal għal prodotti mediċinali oħra biex jaffettwaw il-farmakokinetiċi ta' ombitasvir paritaprevir, u dasabuvir

Prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A4

L-ġhoti flimkien ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir ma' inibituri qawwija ta' CYP3A jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' paritaprevir (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 2).

Indutturi ta' enzimi

L-ġhoti flimkien ta' Viekirax u dasabuvir ma' prodotti mediċinali li huma indutturi moderati jew qawwija ta' enzimi huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' ombitasvir, paritaprevir ritonavir u dasabuvir u jonqsu l-effett terapewtiku tagħhom. Indutturi ta' enzimi kontraindikati huma pprovduti f'sezzjoni 4.3 u tabella 4.2.

Prodotti mediċinali li jinibixxu CYP3A4 u proteini tat-trasport

Paritaprevir jiġi eliminat permezz ta' metabolizmu medjat ta' CYP3A4 u eliminazzjoni biljari (substrat ta' l-trasportaturi epatiċi OATP1B1, P-gp u BCRP). Kawtela hija rrakkomandata jekk il-ko-amministrazzjoni ta' Viekirax ma' prodotti mediċinali li huma inibituri moderati ta' CYP3A4 u inibituri ta' trasportaturi multipli (P-gp, BCRP u / jew OATP1B1 / OATP1B3). Dawn il-prodotti mediċinali jistgħu juru żidiet

klunikament rilevanti fil-espożizzjonijiet ta' paritaprevir (eż ritonavir ma' atazanavir, erythromycin, diltiazem jew verapamil).

Prodotti mediċinali li jinibixxu proteini tat-trasport

Inibituri qawwija ta' P-gp, BCRP, OATP1B1 u / jew OATP1B3 għandhom il-potenzjal li jridu l-espożizzjoni għal paritaprevir. Inibizzjoni ta' dawn it-trasportaturi mhux mistennija li juru żidiet klinikament rilevanti fil-espożizzjonijiet ta' ombitasvir u dasabuvir.

Pazjenti trattati b'antagonisti tal-vitamina K

Hekk kif l-funzjoni tal-fwied jista' jinbidel waqt it-trattament bi Viekirax amministrat bi jew mingħajr dasabuvir, monitoraġġ mill-qrib tal-valuri tal-International Normalised Ratio (INR) hu rrakkomandat.

Studji ta' interazzjoni tal-prodotti mediċinali

Rakkomandazzjonijiet għall-ko-amministrazzjoni ta' Viekirax ma' dasabuvir jew mingħajru għal numru ta' prodotti mediċinali huma pprovduti f'Tabella 2.

Jekk pazjent ikun diġà qed jiehu prodott(i) mediċinali jew jibda prodott mediċinal meta jkun qiegħed jirċievi Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir li għalihom ikun mistenni potenzjal għal interazzjoni tal-prodotti mediċinali, għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' medikazzjoni(jiet) konkomitanti jew sorveljanza klinika xierqa (Tabella 2).

Jekk l-aġġustamenti fid-doża ta' prodotti mediċinali konkomitanti jsiru minhabba l-kura b'Viekirax jew Viekirax ma' dasabuvir, id-doži għandhom jiġu aġġustati mill-ġdid wara li jitlesta l-ġoti ta' Viekirax jew Viekirax ma' dasabuvir.

Tabella 2 tipprovdi l-effett tal-Anqas Proporzjon tal-Mezzi Kwadrati (90% ta' Intervall ta' Kunfidenza) fuq il-konċentrazzjoni ta' Viekirax ma' dasabuvir jew mingħajru u u prodotti mediċinali konkomitanti. Id-daqs tal-interazzjoni meta jingħata ma' prodotti mediċinali elenkati fit-Tabella 2 huma simili (differenza ta' 25% fil-proporzjon tal-Anqas Mezzi Kwadri) għal Viekirax ma' dasabuvir jew mingħajru, sakemm ma jkunx indikat mod ieħor. L-interazzjonijiet tal-mediċini kienu evalwati għar-reġimi b'Viekirax u dasabuvir, iżda mhux għal reġim ta' Viekirax mingħajr dasabuvir, ma' carbamazepine, furosemide, zolpidem, darunavir darbtejn kuljum, darunavir (għoti filgħaxija), atazanavir (għoti filgħaxija), rilpivirine, abacavir/lamivudine, dolutegravir, metformin, sulfamethoxazole/trimethoprim, cyclobenzaprine, carisoprodol, hydrocodone/ paracetamol or diazepam. Għalhekk, għal dawn il-prodotti mediċinali, ir-riżultati u r-rakkomandazzjonijiet għad-dożaġġ tar-reġim ta' Viekirax u dasabuvir jistgħu jiġu estrapolati għal Viekirax mingħajr dasabuvir.

Id-direzzjoni tal-vleġġa tindika d-direzzjoni tal-bidla fl-espożizzjonijiet (C_{max} , u AUC,) in ABT-450, ombitasvir, dasabuvir u l-prodott mediċinal mogħtija b'mod kongunt ($\uparrow$ = *żieda (aktar minn 20%)*, $\downarrow$ = *tnaqqis (ta' aktar minn 20%)*, $\leftrightarrow$ = *l-ebda bidla jew bidla ta' anqas minn 20%*).

Din mhix lista mhux esklussiva.

Tabella 2 Interazzjonijiet bejn Viekirax ma' dasabuvir jew mingħajru u prodotti mediċinali ohra

Prodotti Mediċinali/ Mekkaniżmu ta'	MOGHT I MA'	B'EFFETT	C_{max}	AUC	C_{trough}	Kummenti Kliniċi/

Interazzjoni Possibbli						
ANTAGONIST TAL-ALPHA 1-ADRENORECEPTER						
Alfuzosin Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni ↑ alfuzosin				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
AMINOSALICYLATE						
Sulfasalazine Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' BCRP minn paritaprevir, ritonavir u dasabuvir.	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ sulfasalazine				Għandha tintuża kawtela meta sulfasalazine huwa ko-amministrat ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir
IMBLOKKATUR TAR-RIĊETTUR TA' ANGIO TENSIN						
Valsartan Losartan Candesartan Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 u/jew OATP1B minn paritaprevir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ valsartan ↑ losartan ↑ candesartan				Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku u tnaqqis fid-doża għall-imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin meta jiġu ko-amministrati ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir
ANTIANGINA/ANTIARRITMIĊI						
Amiodarone Disopyramide Dronedarone Quinidine Ranolazine Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ amiodarone ↑ disopyramide ↑ dronedarone ↑ quinidine ↑ ranolazine				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Digoxin Doża waħda ta' 0.5 mg	Viekirax + dasabuvir	↑ digoxin ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1.15 (1.04-1.27) 1.03 (0.97 – 1.10) 0.92 (0.80-1.06)	1.16 (1.09-1.23) 1.00 (0.98 – 1.03) 0.94 (0.81-1.08)	1.01 (0.97-1.05) 0.99 (0.96 – 1.02) 0.92 (0.82-1.02)	Filwaqt li mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal digoxin, hija rakkomandata sorveljanza xierqa ta' livelli ta' digoxin fis-serum.

Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' P-gp minn dasabuvir, paritaprevir, ritonavir u dasabuvir		↔ dasabuvir	0.99 (0.92 – 1.07)	0.97 (0.91 – 1.02)	0.99 (0.92 – 1.07)	Naqqas id-doża ta' digoxin bi 30-50%. Hija rrakkomandata sorveljanza xierqa ta' livelli ta' digoxin fis-serum.
	Viekirax mingħajr dasabuvir	↑ digoxin	1.58 (1.43-1.73)	1.36 (1.21-1.53)	1.24 (1.07-1.43)	
		↔ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
ANTIBIJOTIĊI (AMMINISTRAZZJONI SISTEMIKA)						
Clarithromycin	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni:				Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Telithromycin		↑ clarithromycin				
Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4/P-gp minn clarithromycin u ritonavir		↑ telithromycin				
		↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				
Erythromycin	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni:				Amministrazzjoni ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir ma' erythromycin jista' jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' erythromycin u paritaprevir. Kawtela hija rrakkomandata.
Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4/P-gp minn erythromycin, paritaprevir, ritonavir u dasabuvir.		↑ erythromycin				
		↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				
Fusidic Acid	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni:				Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir		↑ fusidic acid				
Sulfameth-oxazole, Trimethoprim 800/160 mg darbtejn kuljum Mekkaniżmu: Żieda f'dasabuvir possibilmint minhabba l' inibizzjoni ta'	Viekirax + dasabuvir	↑ Sulfameth-oxazole,	1.21 (1.15-1.28)	1.17 (1.14-1.20)	1.15 (1.10-1.20)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↑ trimethoprim	1.17 (1.12-1.22)	1.22 (1.18-1.26)	1.25 (1.19-1.31)	
		↔ ombitasvir	0.88 (0.83-0.94)	0.85 (0.80-0.90)	NA	
		↓ paritaprevir	0.78 (0.61-1.01)	0.87 (0.72-1.06)	NA	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Mhux studjat: Effett simili mistennija kif osservat ma' Viekirax + dasabuvir.				

CYP2C8 minn trimethoprim			
AĠENTI KONTRA L-KANĊER/INIBITURI TA' KINASE			
Encorafenib Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ encorafenib	Ko-amministrazzjoni tista' tirriżulta f' riskju aktar għoli għal reazzjonijiet avversi. Irreferi għall-informazzjoni dwar kif encorafenib jiġi preskritt għal dettalji dwar ko-amministrazzjoni ma' inibituri ta' CYP3A b'saħħithom.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Apalutamid Enzalutamide Mitotane Mekkaniżmu: induzzjoni induzzjoni ta’ CYP3A4 minn apalutamide, enzalutamide jew mitotane.	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir	Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).			
Fostamatinib Mekkaniżmu: inibizzjoni ta’ CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ fostamatinib	Ko-amministrazzjoni tista’ tirriżulta f’riskju aktar għoli għal avvenimenti avversi. Irreferi għall-infomazzjoni dwar kif fostamatinib jiġi preskritt għal dettalji dwar ko-amministrazzjoni ma’ inibituri ta’ CYP3A b’saħħithom.			
Ibrutinib Mekkaniżmu: inibizzjoni ta’ CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ ibrutinib	Ko-amministrazzjoni tista’ tirriżulta f’riskju aktar għoli għal reazzjonijiet avversi. Irreferi għall- infomazzjoni dwar kif irutinib jiġi preskritt għal dettalji dwar ko- amministrazzjoni ma’ inibituri ta’ CYP3A b’saħħithom.			
Imatinib Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta’ BCRP minn paritaprevir, ritonavir u dasabuvir.	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ imatinib	Monitoraġġ kliniku u doži aktar baxxi ta ' imatinib huma rrakkomandati .			
ANTIKOAGULANTI						
Warfarin Doża waħda ta’ 5 mg u antagonisti	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarin	1.05 (0.95-1.17)	0.88 (0.81-0.95)	0.94 (0.84-1.05)	Filwaqt li ebda bidla fil- farmakokinetika ta’ warfarin hu mistenni, hija rrakkomandata sorveljanza mill-qrib tal- INR bl- antagonisti kollha tal- vitamina K. Dan huwa dovut għall-bidliet tal- funzjoni tal-fwied waqt it-
		↔ S-warfarin	0.96 (0.85-1.08)	0.88 (0.81-0.96)	0.95 (0.88-1.02)	
		↔ ombitasvir	0.94 (0.89 – 1.00)	0.96 (0.93 – 1.00)	0.98 (0.95 – 1.02)	
		↔ paritaprevir	0.98 (0.82-1.18)	1.07 (0.89-1.27)	0.96 (0.85-1.09)	
		↔	0.97	0.98	1.03	

oħra tal-vitamina K		dasabuvir	(0.89 – 1.06)	(0.91 – 1.06)	(0.94 – 1.13)	trattament b’Viekirax ± dasabuvir.
	Viekirax mingħajr dasabuvir	↔ R-warfarin	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b’Viekirax + dasabuvir.			
		↔ S-warfarin				
		↔ paritaprevir				
		↔ ombitasvir				
Dabigatran etexilate Mekkaniżmu: Inibizzjoni intestinali ta' P-gp minn paritaprevir u ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjajt. Mistenni: ↑ dabigatran etexilate				Viekirax mingħajr dasabuvir jista’ jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' dabigatran etexilate. Uża b'kawtela.
ANTITKONVULSANTI						
Carbamazepine 200 mg darba kuljum segwita minn 200 mg darbtejn kuljum Mekkaniżmu: Induzzjoni ta’ CYP3A4 minn carbamazepine	Viekirax + dasabuvir	↔ carbamazepine	1.10 (1.07-1.14)	1.17 (1.13-1.22)	1.35 (1.27-1.45)	L-użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
		↓ carbamazepine 10, 11-epoxide	0.84 (0.82-0.87)	0.75 (0.73-0.77)	0.57 (0.54-0.61)	
		↓ ombitasvir	0.69 (0.61 – 0.78)	0.69 (0.64 – 0.74)	Mhux magħruf	
		↓ paritaprevir	0.34 (0.25-0.48)	0.30 (0.23-0.38)	Mhux magħruf	
		↓ dasabuvir	0.45 (0.41 – 0.50)	0.30 (0.28 – 0.33)	Mhux magħruf	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġiex studjat. Mistenni: Effetti simili mistenni kif osservati b’ Viekirax + dasabuvir.				
Phenobarbital Mekkaniżmu: Induzzjoni ta’ CYP3A4 minn phenobarbital.	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjajt. Mistenni: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Phenytoin Mekkaniżmu: Induzzjoni ta’ CYP3A4 minn phenytoin.	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjajt. Mistenni: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).

S-mephenytoin Mekkaniżmu: Induzzjoni ta' CYP2C19 minn ritonavir.	Viekirax bi jew minghajr dasabuvir	Mhux studjajt. Mistenni: ↓ S-mephenytoin				Monitoraġġ kliniku u aġġustament fid-doża jista' jkun meħtieġ għall-s-mephenytoin.	
ANTIDEPRESSANTI							
Escitalopram 10 mg doża wahda	Viekirax + dasabuvir	↓ es-citalopram	1.00 (0.96-1.05)	0.87 (0.80-0.95)	Mhux magħruf	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-escitalopram	
		↔ S-Desmethyl citalopram	1.15 (1.10-1.21)	1.36 (1.03-1.80)	Mhux magħruf		
		↔ ombitasvir	1.09 (1.01 – 1.18)	1.02 (1.00 – 1.05)	0.97 (0.92 – 1.02)		
		↔ paritaprevir	1.12 (0.88-1.43)	0.98 (0.85-1.14)	0.71 (0.56-0.89)		
		↔ dasabuvir	1.10 (0.95 – 1.27)	1.01 (0.93 – 1.10)	0.89 (0.79 – 1.00)		
	Viekirax minghajr dasabuvir	↓ es-citalopram	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
		↔ S-Desmethyl citalopram	1.17 (1.08-1.26)	1.07 (1.01-1.13)	Mhux magħruf		
		↔ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
		↔ ombitasvir					
		↔ paritaprevir					
Duloxetine 60 mg doża wahda	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetine	0.79 (0.67-0.94)	0.75 (0.67-0.83)	Mhux magħruf	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal duloxetine Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew minghajr dasabuvir.	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.88 – 1.08)	1.00 (0.95 – 1.06)	1.01 (0.96 – 1.06)		
		↔ paritaprevir	0.79 (0.53-1.16)	0.83 (0.62-1.10)	0.77 (0.65-0.91)		
		↔ dasabuvir	0.94 (0.81 – 1.09)	0.92 (0.81 – 1.04)	0.88 (0.76 – 1.01)		
		↔ duloxetine	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
	Viekirax minghajr dasabuvir	↔ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir	1.07 (0.63-1.81)	0.96 (0.70-1.32)	0.93 (0.76-1.14)		
		↔ duloxetine					
		↔ ombitasvir					
		↔ paritaprevir					
Trazodone Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew minghajr dasabuvir	Mhux studjajt. Mistenni: ↑ trazodone				Trazodone għandu jintuża' b'kawtela u doża aktar baxxa ta' trazodone tista' tiġi kkunsidrati.	
ORMON ANTI-DIJURETIKU							
Conivaptan Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta'	Viekirax bi jew	Mhux studjajt. Mistenni: ↑ conivaptan ↑ paritaprevir				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).	

CYP3A4/P-gp minn conivaptan u paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	mingħajr dasabuvir	↑ dasabuvir					
ANTIFUNGALI							
Ketoconazole 400 mg darba kuljum	Viekirax ma' dasabuvir	↑ ketoconazole	1.15 (1.09-1.21)	2.17 (2.05-2.29)	Mhux magħruf	Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).	
Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4/P-gp minn ketoconazole u dasabuvir, paritaprevir/ritonavir/ombitasvir		↔ ombitasvir	0.98 (0.90-1.06)	1.17 (1.11-1.24)	Mhux magħruf		
		↑ paritaprevir	1.37 (1.11-1.69)	1.98 (1.63-2.42)	Mhux magħruf		
		↑ dasabuvir	1.16 (1.03-1.32)	1.42 (1.26-1.59)	--		
	Viekirax mingħajr dasabuvir	↑ ketoconazole	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
		↑ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
		↑ paritaprevir	1.72 (1.32-2.26)	2.16 (1.76-2.66)	Mhux magħruf		
Itraconazole Posaconazole	Viekirax + dasabuvir	Mhux studjat . mistenni : ↑ itraconazole ↑ posaconazole ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir					Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4/ jew P-gp minn itraconazole, posaconazole u dasabuvir, paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax mingħajr dasabuvir						
	Voriconazole	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni fil-metabolizzaturi estensivi ta' CYP2C19: ↓ voriconazole ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Mekkaniżmu: Induzzjoni ta' CYP2C19 minn ritonavir u inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Mhux studjat. Mistenni fil-metabolizzaturi hżiena ta' CYP2C19: ↑ voriconazole ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir						
	ANTI-GOTTA						
Colchicine	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat . Mistenni:				Tnaqqis fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni tat-trattament ta' colchicine huwa	
Mekkaniżmu: inibizzjoni ta'		↑ colchicine					

CYP3A4 minn ritonavir						rrakkomandat f'pazjenti b'funzjoni renali jew epatika normal, jekk it-trattament ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir huwa meħtieġ. Użu ta' colchicine hu kontraindikat b'Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4)
ANTISTAMINI						
Astemizole Terfenadine Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ astemizole/terfenadine				Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Fexofenadine Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' OATP1B1 minn paritaprevir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ fexofenadine				Għandha tintuża kawtela meta Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir jingħata flimkien ma' fexofenadine.
ANTIIPERLIPIDEMIĊI						
Gemfibrozil 600 mg darbtejn kuljum Mekkaniżmu: Żieda fl-espożizzjoni ta' dasabuvir minhabba l-inibizzjoni ta' CYP2C8 minn gemfibrozil. Żieda fi paritaprevir possibbilment minhabba inibizzjoni ta' OATP minn gemfibrozil.	Viekirax + dasabuvir	↑ paritaprevir	1.21 (0.94-1.57)	1.38 (1.18-1.61)	Mhux magħruf	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' Viekirax ma' dasabuvir.
		↑ dasabuvir	2.01 (1.71-2.38)	11.25 (9.05-13.99)	Mhux magħruf	L-użu konkomitanti ta' Viekirax ma' dasabuvir huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
		Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġiex studjat L-ebda interazzjoni mhux mistennija meta gemfibrozil jintuża flimkien ma' Viekirax mingħajr dasabuvir.			
Lomitapide Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ lomitapide				Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
ANTIMIKOBATTERJALI						

Rifampicin	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni:				Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Mekkaniżmu: induzzjoni ta' CYP3A4/CYP2C8 minn rifampicin		↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				
ANTIPSIKOTIĊI						
Lurasidone Pimozide Quetiapine	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni:				Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir		↑ pimozide ↑ quetiapine ↑ lurasidone				
AĠENTI ANTIPLEJTILITS						
Ticagrelor	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni:				Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir		↑ ticagrelor				
BIGUANIDE ANTI-IPERGLIĊEMIĊI ORALI						
Metformin 500 mg doża wahda	Viekirax + dasabuvir	↓ metformin	0.77 (0.71-0.83)	0.90 (0.84-0.97)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal metformin meta jiġi ko-amministrat ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0.92 (0.87-0.98)	1.01 (0.97-1.05)	1.01 (0.98-1.04)	
		↓ paritaprevir	0.63 (0.44-0.91)	0.80 (0.61-1.03)	1.22 (1.13-1.31)	
		↔ dasabuvir	0.83 (0.74-0.93)	0.86 (0.78-0.94)	0.95 (0.84-1.07)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Mhux studjat: Effett simili mistennija kif osservat ma' Viekirax + dasabuvir.				
IMBLOKKATUR TAL-KANAL TAL-KALĊJU						
Amlodipine 5 mg doża wahda Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipine	1.26 (1.11-1.44)	2.57 (2.31-2.86)	Mhux magħruf	Naqqas fid-doża ta' amlodipine b'50% u ssorvelja l-pazjenti għal effett kliniku
		↔ ombitasvir	1.00 (0.95-1.06)	1.00 (0.97-1.04)	1.00 (0.97-1.04)	
		↓ paritaprevir	0.77 (0.64-0.94)	0.78 (0.68-0.88)	0.88 (0.80-0.95)	
		↔ dasabuvir	1.05 (0.97-1.14))	1.01 (0.96-1.06)	0.95 (0.89-1.01)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġiex studjat Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
Diltiazem Verapamil	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni:				Hija rrakkomandata kawtela minhabba ż-żieda mistennija fil-esponimenti ta' paritaprevir.
		↑ diltiazem, verapamil ↑ paritaprevir				

Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4/P-gp		↑/↔ dasabuvir				Tnaqqis fid-doża u monitoraġġ kliniku tal-imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju lija rrakkomandata meta jingħataw flimkien ma' Viekirax bi u mingħajr dasabuvir.
Nifedipine Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ nifedipine				Tnaqqis fid-doża u monitoraġġ kliniku tal-imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju huwa rrakkomandat meta jingħataw flimkien ma' Viekirax bi u mingħajr dasabuvir.
KONTRAĊETTIVI						
Ethinyl oestradiol/ norgestimate 0.035/0.25 mg darba kuljum Mekkaniżmu: possibbiment minhabba l-inibizzjoni ta' UGT b' paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	↔ ethinyloestra diol	1.16 (0.90-1.50)	1.06 (0.96-1.17)	1.12 (0.94-1.33)	Kontraċettivi orali li fihom ethinyloestradiol huma kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Metaboliti ta' norgestimate:						
↑ norgestrel		2.26 (1.91-2.67)	2.54 (2.09-3.09)	2.93 (2.39-3.57)		
↑ nor-elgestromine		2.01 (1.77-2.29)	2.60 (2.30-2.95)	3.11 (2.51-3.85)		
↔ ombitasvir		1.05 (0.81-1.35)	0.97 (0.81-1.15)	1.00 (0.88-1.12)		
↓ paritaprevir		0.70 (0.40-1.21)	0.66 (0.42-1.04)	0.87 (0.67-1.14)		
↓ dasabuvir		0.51 (0.22-1.18)	0.48 (0.23-1.02)	0.53 (0.30-0.95)		
Nor-ethindrone (pillola ta' progestin biss) 0.35 mg darba kuljum	Viekirax + dasabuvir	↔ nor-ethindrone	0.83 (0.69-1.01)	0.91 (0.76-1.09)	0.85 (0.64-1.13)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal norethindrone jew Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↔ ombitasvir r	1.00 (0.93-1.08)	0.99 (0.94-1.04)	0.97 (0.90-1.03)	
		↑ paritaprevir	1.24 (0.95-1.62)	1.23 (0.96-1.57)	1.43 (1.13-1.80)	
		↔ dasabuvi	1.01 (0.90-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	0.95 (0.80-1.13)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġiex studjat Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
DIJURETICI						
Furosemide 20 mg doża waħda Mekkaniżmu: possibbiment minhabba l-inibizzjoni ta' UGT1A1 minn	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemide	1.42 (1.17-1.72)	1.08 (1.00-1.17)	Mhux magħruf	Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati għal effetti kliniċi; tnaqqis fid-doża ta' furosemide sa 50 % jista' jkun meħtieġ
		↔ ombitasvir	1.14 (1.03-1.26)	1.07 (1.01-1.12)	1.12 (1.08-1.16)	
		↔ paritaprevir	0.93 (0.63-1.36)	0.92 (0.70-1.21)	1.26 (1.16-1.38)	
		↔ dasabuvir	1.12 (0.96-1.31)	1.09 (0.96-1.23)	1.06 (0.98-1.14)	
Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġiex studjat. Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.					Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir

paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.						
ALKALOJDI TAL-ERGOT						
Ergotamine Dihydroergota mine Ergonovine Methylergometrine Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ derivattivi tal-ergot	Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).			
GLUKOKORTIKOJDI (LI JITTIEHDU MAN-NIFS)						
Fluticasone Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ fluticasone	Użu konkomitanti ta' fluticasone jista' jżid esponimenti sistemici ta' fluticasone. L-użu konkomitanti ta' Viekirax u fluticasone partikolarment fit-tul, għandu jinbeda biss jekk il-benefiċċju potenzjali tat-trattament hu akbar mir-riskju ta' effetti sistemici tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4)			
PRODOTTI GASTROINTESTINALI (PROPULSJONI)						
Cisapride Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ cisapride	Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).			
ANTIVIRALI HCV						
Sofosbuvir 400 mg darba kuljum Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' BCRP u P-gp minn paritaprevir, ritonavir u dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1.61 (1.38-1.88)	2.12 (1.91-2.37)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal sofosbuvir meta jingħata ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↑ GS-331007	1.02 (0.90-1.16)	1.27 (1.14-1.42)	NA	
		↔ ombitasvir	0.93 (0.84-1.03)	0.93 (0.87-0.99)	0.92 (0.88-0.96)	
		↔ paritaprevir	0.81 (0.65-1.01)	0.85 (0.71-1.01)	0.82 (0.67-1.01)	
		↔ dasabuvir	1.09 (0.98-1.22)	1.02 (0.95-1.10)	0.85 (0.76-0.95)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
PRODOTTI ERBALI						

Fexfiex (<i>Hypericum perforatum</i>) Mekkaniżmu: induzzjoni ta' CYP3A4 minn Fexfiex	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).	
ANTIVIRALI HIV: INIBITORI TA' PROTEASE Għal kumment ġenerali dwar it-trattament ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV, inkluż diskussjoni dwar korsijiet antiretrovirali differenti li jistgħu jintużaw , jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.4 (Trattament ta' pazjenti ko-infettati bl-HIV)							
Atazanavir 300mg darba kuljum (jingħata fl-istess hin) Mekkaniżmu: Żieda fl-espożizzjonijiet ta' paritaprevir. Jista' jkun minhabba l-inibizzjoni ta' OATPs minn atazanavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0.91 (0.84-0.99)	1.01 (0.93-1.10)	0.90 (0.81-1.01)	Id-doża rrakkomandata ta' atazanavir huwa 300 mg, mingħajr ritonavir, ikkombinat ma' Viekirax ma' dasabuvir. Atazanavir għandu jiġi amministrat fl-istess hin li jingħata Viekirax ma' dasabuvir. Doża ta' ritonavir f'Viekirax se jipprovdi żieda farmakokinetika f' atazanavir.	
		↓ ombitasvir	0.77 (0.70-0.85)	0.83 (0.74-0.94)	0.89 (0.78-1.02)		
		↑ paritaprevir	1.46 (1.06-1.99)	1.94 (1.34-2.81)	3.26 (2.06-5.16)		
		↔ dasabuvir	0.83 (0.71-0.96)	0.82 (0.71-0.94)	0.79 (0.66-0.94)		
	Viekirax mingħajr dasabuvir	↔ atazanavir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.			Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax ma' dasabuvir Trattament b'atazanavir + Viekirax mingħajr dasabuvir mhuwiex rrakkomandat (↑ paritaprevir). Il-kombinazzjoni ta' atazanavir u Viekirax + dasabuvir jżid il-livelli tal-bilirubin, b'mod partikolari meta ribavirin huwa parti mir-regimen tal-epatite C (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).	
		↑ paritaprevir	2.74 (1.76-4.27)	2.87 (2.08-3.97)	3.71 (2.87-4.79)		
		↔ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
	Atazanavir/ritonavir 300/100 mg darba kuljum (amministrati 12-il siegħa apparti)	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1.02 (0.92-1.13)	1.19 (1.11-1.28)	1.68 (1.44-1.95)	Atazanavir ma' ritonavir mhuwiex irrakkomandat ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
			↔ dasabuvir	0.81 (0.73-0.91)	0.81 (0.71-0.92)	0.80 (0.65-0.98)	
↑ paritaprevir			2.19 (1.61-2.98)	3.16 (2.40-4.17)	11.95 (8.94-15.98)		

Mekkaniżmu: Żieda		↔ ombitasvir	0.83 (0.72-0.96)	0.90 (0.78-1.02)	1.00 (0.89-1.13)		
f'espōizzjonij iet ta' paritaprevir jistgħu jkunu minħabba inibizzjoni ta' OATP1BI/B3 u CYP3A b' atazanavir u inibizzjoni ta' CYP3A b'doża addizzjonali ta ' ritonavir	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġiex studjat Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.					
Darunavir	Viekirax + dasabuvir	↓ darunavir	0.92 (0.87-0.98)	0.76 (0.71-0.82)	0.52 (0.47-0.58)	Id-doża rrakkomandata ta' darunavir hija ta' 800 mg darba kuljum, mingħajr ritonavir, meta amministrat fl-istess hin bħal Viekirax + dasabuvir, (doża ta' ritonavir f'Viekirax se tipprovdi zieda farmakokinetika ta' darunavir). Dan reġimen jista' jintuża fin-nuqqas ta' rezistenza estensiva ta' PI (iġfieri nuqqas ta' darunavir assoċjati ma' RAMs), ara wkoll sezzjoni 4.4.	
800 mg darba kuljum (jingħata fl- istess hin)		↔ ombitasvir	0.86 (0.77-0.95)	0.86 (0.79-0.94)	0.87 (0.82-0.92)		
		↑ paritaprevir	1.54 (1.14-2.09)	1.29 (1.04-1.61)	1.30 (1.09-1.54)		
		↔ dasabuvir	1.10 (0.88-1.37)	0.94 (0.78-1.14)	0.90 (0.76-1.06)		
Mekkaniżmu: Mhux magħruf	Viekirax mingħajr dasabuvir	↔ darunavir	0.99 (0.92-1.08)	0.92 (0.84-1.00)	0.74 (0.63-0.88)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax ma' dasabuvir. Darunavir flimkien ma' Viekirax + dasabuvir mhuwiex rrakkomandati f'pazjenti b'reżistenza estensiva ta' PI. Trattament b'atazanavir + Viekirax mingħajr dasabuvir mhuwiex rrakkomandat (↑ paritaprevir).	
		↔ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
		↑ paritaprevir	2.09 (1.35-3.24)	1.94 (1.36-2.75)	1.85 (1.41-2.42)		

Darunavir/ ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0.87 (0.79-0.96)	0.80 (0.74-0.86)	0.57 (0.48-0.67)	Id-doġa ta' darunavir għandha tittiehed ma' ritonavir meta <u>MA</u> jingħatax flimkien ma' Viekirax
600/100 mg darbtejn kuljum		↓ ombitasvir	0.76 (0.65-0.88)	0.73 (0.66-0.80)	0.73 (0.64-0.83)	
		↓ paritaprevir	0.70 (0.43-1.12)	0.59 (0.44-0.79)	0.83 (0.69-1.01)	
		↓ dasabuvir	0.84 (0.67-1.05)	0.73 (0.62-0.86)	0.54 (0.49-0.61)	
Mekkaniżmu: Mhux magħruf	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġie studjat Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
Darunavir/ ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0.79 (0.70-0.90)	1.34 (1.25-1.43)	0.54 (0.48-0.62)	
800/100 mg darba kuljum		↔ ombitasvir	0.87 (0.82-0.93)	0.87 (0.81-0.93)	0.87 (0.80-0.95)	
		↓ paritaprevir	0.70 (0.50-0.99)	0.81 (0.60-1.09)	1.59 (1.23-2.05)	
		↓ dasabuvir	0.75 (0.64-0.88)	0.72 (0.64-0.82)	0.65 (0.58-0.72)	
(amministrati 12-il siegħa apparti)	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġie studjat Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
Mekkaniżmu: Mhux magħruf						
Lopinavir / ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0.87 (0.76-0.99)	0.94 (0.81-1.10)	1.15 (0.93-1.42)	Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
400/100 mg darbtejn kuljum ¹		↔ ombitasvir	1.14 (1.01-1.28)	1.17 (1.07-1.28)	1.24 (1.14-1.34)	
		↑ paritaprevir	2.04 (1.30-3.20)	2.17 (1.63-2.89)	2.36 (1.00-5.55)	
		↔ dasabuvir	0.99 (0.75-1.31)	0.93 (0.75-1.15)	0.68 (0.57-0.80)	
Mekkaniżmu: Żieda fl- espożizzjonijie t ta' paritaprevir tista' tkun minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A/ tat- trasportaturi ta' efluss minn lopinavir u doġa għola ta' ritonavir.	Viekirax mingħajr dasabuvir	↔ lopinavir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	4.76 (3.54-6.39)	6.10 (4.30-8.67)	12.33 (7.30-20.84)	
Indinavir Saquinavir Tipranavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni ↑ paritaprevir				Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).

Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn inibituri tal-protease						
ANTIVIRALI HIV: INIBITURI NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE						
Rilpivirine ² 25 mg darba kuljum amministrati filgħodu, mal-ikel	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirine	2.55 (2.08-3.12)	3.25 (2.80-3.77)	3.62 (3.12-4.21)	L-ghoti flimkien ta' Viekirax ma' rilpivirine darba kuljum għandha tiġi kkunsidrata biss f'pazjenti mingħajr titwil tal-QT magħrufa, u mingħajr ko-medikazzjonijiet oħra li jikkawżaw titwil tal-QT-. Jekk il-kombinazzjoni tkun użata, ECG-monitoraġġ ripetut għandu jsir, ara sezzjoni 4.4.Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1.11 (1.02-1.20)	1.09 (1.04-1.14)	1.05 (1.01-1.08)	
		↑ paritaprevir	1.30 (0.94-1.81)	1.23 (0.93-1.64)	0.95 (0.84-1.07)	
		↔ dasabuvir	1.18 (1.02-1.37)	1.17 (0.99-1.38)	1.10 (0.89-1.37)	
Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġiex studjat Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
Efavirenz/ emtricitabine/ disoproxil fumarate 600/300/200mg darba kuljum Mekkaniżmu: Induzzjoni ta 'CYP3A4 possibbli minn efavirenz .	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	L-ghoti flimkien ta' efavirenz (induttur ta' enzimi) abbażi tar-regimi ma' paritaprevir /ritonavir + dasabuvir irriżulta f'elevazzjonijiet ALT u għalhekk, it-twaqqif bikri tal-istudju.				Amministrazzjoni fl-istess hin ma' efavirenz huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).
Nevirapine etravirine	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3)
ANTIVIRALI HIV: INIBITUR TA' INTEGRASE STRAND TRANSFER						
Dolutegravir 50 mg darba kuljum	Viekirax + dasabuvir	↑ dolutegravir	1.22 (1.15-1.29)	1.38 (1.30-1.47)	1.36 (1.19-1.55)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal dolutegravir meta jiġi ko-amministrat ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0.96 (0.89-1.03)	0.95 (0.90-1.00)	0.92 (0.87-0.98)	
		↔ paritaprevir	0.89 (0.69-1.14)	0.84 (0.67-1.04)	0.66 (0.59-0.75)	

Mekkaniżmu: Possibilment minhabba l-inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir, dasabuvir u ombitasvir u inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir		↔ dasabuvir	1.01 (0.92-1.11)	0.98 (0.92-1.05)	0.92 (0.85-0.99)		
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Effett simili mistennija kif osservat ma' Viekirax + dasabuvir.					
Raltegravir	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2.33 (1.66-3.27)	2.34 (1.70-3.24)	2.00 (1.17-3.42)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal raltegravir jew Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.	
400mg darbtejn kuljum		Ma kienu osservati ebda bidliet klinikament rilevanti f'espożizzjonijiet ta' dasabuvir, paritaprevir u ombitasvir (abbażi ta' tqabbil ma' dejta storika) matul l-għoti flimkien.					
Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	Viekirax mingħajr dasabuvir	↑ raltegravir	1.22 (0.78-1.89)	1.20 (0.74-1.95)	1.13 (0.51-2.51)		
		Ma kienu osservati ebda bidliet klinikament rilevanti f'espożizzjonijiet ta' dasabuvir, paritaprevir u ombitasvir (abbażi ta' tqabbil ma' dejta storika) matul l-għoti flimkien.					
ANTIVIRALI HIV: INIBITORI NUCLEOSIDE							
Abacavir/ lamivudine 600/300 mg darba kuljum	Viekirax + dasabuvir	↔ abacavir	0.87 (0.78-0.98)	0.94 (0.90-0.99)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-abacavir u lamivudine meta jiġi ko-amministrat ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.	
		↓ lamivudine	0.78 (0.72-0.84)	0.88 (0.82-0.93)	1.29 (1.05-1.58)		
		↔ ombitasvir	0.82 (0.76-0.89)	0.91 (0.87-0.95)	0.92 (0.88-0.96)		
		↔ paritaprevir	0.84 (0.69-1.02)	0.82 (0.70-0.97)	0.73 (0.63-0.85)		
		↔ dasabuvir	0.94 (0.86-1.03)	0.91 (0.86-0.96)	0.95 (0.88-1.02)		
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Effett simili mistennija kif osservat ma' Viekirax + dasabuvir.					
Em-tricitabine/ tenofovir 200 mg darba kuljum/ 3—mf darba kuljum	Viekirax + dasabuvir	↔ em-tricitabine	1.05 (1.00-1.12)	1.07 (1.00-1.14)	1.09 (1.01-1.17)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal emtricitabine/tenofovir u Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	
		↔ tenofovir	1.07 (0.93-1.24)	1.13 (1.07-1.20)	1.24 (1.13-1.36)		
		↔ ombitasvir	0.89 (0.81-0.97)	0.99 (0.93-1.05)	0.97 (0.90-1.04)		
		↓ paritaprevir	0.68 (0.42-1.11)	0.84 (0.59-1.17)	1.06 (0.83-1.35)		
		↔ dasabuvir	0.85 (0.74-0.98)	0.85 (0.75-0.96)	0.85 (0.73-0.98)		
	Viekirax mingħajr dasabuvir	↔ em-tricitabine	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
		↔ tenofovir	0.80 (0.71-0.90)	1.01 (0.96-1.07)	1.13 (1.06-1.21)		

		↔ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b' Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1.02 (0.63-1.64)	1.04 (0.74-1.47)	1.09 (0.88-1.35)	
ANTIVIRALI HIV: PROMOTUR FARMAKOKINETIKU						
Korsijiet li jikkontenu Cobicistat Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn cobicistat	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)
INIBITUR HMG CoA REDUCTASE						
Rosuvastatin 5 mg darba kuljum Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' OATP1B minn paritaprevir u BCRP	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatin	7.13 (5.11-9.96)	2.59 (2.09-3.21)	0.59 (0.51-0.69)	Id-doża massima ta' kuljum ta' rosuvastatin għandha tkun ta' 5 mg (ara sezzjoni 4.4).Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax ma' dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0.92 (0.82-1.04)	0.89 (0.83-0.95)	0.88 (0.83-0.94)	
		↑ paritaprevir	1.59 (1.13-2.23)	1.52 (1.23-1.90)	1.43 (1.22-1.68)	
		↔ dasabuvir	1.07 (0.92-1.24)	1.08 (0.92-1.26)	1.15 (1.05-1.25)	
Inibizzjoni minn dasabuvir paritaprevir, u ritonavir.	Viekirax mingħajr dasabuvir	↑ rosuvastatin	2.61 (2.01-3.39)	1.33 (1.14-1.56)	0.65 (0.57-0.74)	Id-doża massima ta' kuljum ta' rosuvastatin għandha tkun ta' 10mg (ara sezzjoni 4.4). Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax
		↔ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b' Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1.40 (1.12-1.74)	1.22 (1.05-1.41)	1.06 (0.85-1.32)	
Pravastatin 10 mg darba kuljum Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' OATP1B minn paritaprevir u ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatin	1.37 (1.11-1.69)	1.82 (1.60-2.08)		Naqqas id-doża ta' pravastatin b' 50%. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0.95 (0.89-1.02)	0.89 (0.83-0.95)	0.94 (0.89-0.99)	
		↔ dasabuvir	1.00 (0.87-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	1.03 (0.91-1.15)	
		↔ paritaprevir	0.96 (0.69-1.32)	1.13 (0.92-1.38)	1.39 (1.21-1.59)	
		↔ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b' Viekirax + dasabuvir.			
	Viekirax mingħajr dasabuvir	↑ pravastatin	Studju mwettaq b' Isem Kummerċjali. Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b' Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1.44 (1.15-1.81)	1.33 (1.09-1.62)	1.28 (0.83-1.96)	

Fluvastatin Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' OATP1B/BCRP b' paritaprevir Pitavastatin Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' OATP1B minn paritaprevir Atorvastatin Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' OATP1B minn paritaprevir u CYP3A4 inibizzjoni minn ritonavir.	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat . mistenni : ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin	Użu konkomitanti ma' fluvastatin u pitavastatin mhuwiex rrakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Sospensjoni temporanja ta' fluvastatin u pitavastatin huwa rrakkomandat għat-tul tat-trattament bi Viekirax. Jekk it-trattament bi statin huwa meħtieġ waqt il-perijodu tat-trattament, bidla għal doża mnaqqsa ta' pravastatin jew rosuvastatin huwa possibbli.																												
Lovastatin Simvastatin atorvastatin Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4/OATP1B	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat . Mistenni: ↑ lovastatin, simvastatin, atorvastatin	Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)																												
IMMUNOSUPPRESSANTI																															
Ciclosporin 30mg darba kuljum single dose³ Mekkaniżmu: Effett fuq ciclosporin li ġejj min inibizzjoni ta' CYP3A4 b' ritonavir u zieda f'esperożizzjoni ta' paritaprevir li tista' tkun minhabba inibizzjoni ta' OATP/BCRP/	Viekirax + dasabuvir Viekirax mingħajr dasabuvir	<table> <tr> <td>↑ ciclosporin</td><td>1.01 (0.85-1.20)</td><td>5.82 (4.73 – 7.14)</td><td>15.8 (13.8-18.09)</td></tr> <tr> <td>↔ ombitasvir</td><td>0.99 (0.92-1.07)</td><td>1.08 (1.05-1.11)</td><td>1.15 (1.08-1.23)</td></tr> <tr> <td>↑ paritaprevir</td><td>1.44 (1.16-1.78)</td><td>1.72 (1.49-1.99)</td><td>1.85 (1.58-2.18)</td></tr> <tr> <td>↓ dasabuvir</td><td>0.66 (0.58-0.75)</td><td>0.70 (0.65-0.76)</td><td>0.76 (0.71-0.82)</td></tr> <tr> <td>↑ ciclosporin</td><td>0.83 (0.72-0.94)</td><td>4.28 (3.66-5.01)</td><td>12.8 (10.6-15.6)</td></tr> <tr> <td>↔ ombitasvir</td><td colspan="3">Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.</td></tr> <tr> <td>↑ paritaprevir</td><td>1.39 (1.10-1.75)</td><td>1.46 (1.29-1.64)</td><td>1.18 (1.08-1.30)</td></tr> </table>	↑ ciclosporin	1.01 (0.85-1.20)	5.82 (4.73 – 7.14)	15.8 (13.8-18.09)	↔ ombitasvir	0.99 (0.92-1.07)	1.08 (1.05-1.11)	1.15 (1.08-1.23)	↑ paritaprevir	1.44 (1.16-1.78)	1.72 (1.49-1.99)	1.85 (1.58-2.18)	↓ dasabuvir	0.66 (0.58-0.75)	0.70 (0.65-0.76)	0.76 (0.71-0.82)	↑ ciclosporin	0.83 (0.72-0.94)	4.28 (3.66-5.01)	12.8 (10.6-15.6)	↔ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.			↑ paritaprevir	1.39 (1.10-1.75)	1.46 (1.29-1.64)	1.18 (1.08-1.30)	Meta tibda l-ghoti flimkien ma' Viekirax, agħti kwint tad-doża totali ta' kuljum ta' ciclosporin darba kuljum ma' Viekirax. Issorvelja l-livelli ta' ciclosporin u aġġusta d-doża u/jew l-frekwenza ta' doża għal kif meħtieġ. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
↑ ciclosporin	1.01 (0.85-1.20)	5.82 (4.73 – 7.14)	15.8 (13.8-18.09)																												
↔ ombitasvir	0.99 (0.92-1.07)	1.08 (1.05-1.11)	1.15 (1.08-1.23)																												
↑ paritaprevir	1.44 (1.16-1.78)	1.72 (1.49-1.99)	1.85 (1.58-2.18)																												
↓ dasabuvir	0.66 (0.58-0.75)	0.70 (0.65-0.76)	0.76 (0.71-0.82)																												
↑ ciclosporin	0.83 (0.72-0.94)	4.28 (3.66-5.01)	12.8 (10.6-15.6)																												
↔ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.																														
↑ paritaprevir	1.39 (1.10-1.75)	1.46 (1.29-1.64)	1.18 (1.08-1.30)																												

P-gp b' ciclosporin.						
Everolimus 0.75 mg doża wahda Mekkaniżmu: Effett fuq everolimus huwa minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ everolimus	4.74 (4.29, 5.25)	27.1 (24.5, 30.1)	16.1 (14.5, -17.9) ⁴	Ko-amministrazzjoni ta' Viekirax ma' everolimus mhux irrakkomandat minhabba zieda sinifikanti fl-espożizzjonijiet ta' everolimus tant li d-doża ma tistgħx tiġi aġġustata sewwa bll-ammonti tad-dożi disponibbli (ara sezzjoni 4.4).
		↔ ombitasvir	0.99 (0.95, 1.03)	1.02 (0.99, 1.05)	1.02 (0.99-1.06)	
		↔ paritaprevir	1.22 (1.03, 1.43)	1.26 (1.07, 1.49)	1.06 (0.97-1.16)	
		↔ dasabuvir	1.03 (0.90, 1.18)	1.08 (0.98, 1.20)	1.14 (1.05-1.23)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Mhux studjat: Effett simili mistennija kif osservat ma' Viekirax + dasabuvir.				
Sirolimus 0.5 mg doża wahda ⁵ Mekkaniżmu: Effett fuq sirolimus huwa minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ Sirolimus	6.40 (5.34- 7.68)	37.99 (31.5- 45.8)	19.55 (16.7- 22.9) ⁶	Użu konkomitanti ta' sirolimus ma' Viekirax u dasabuvir mhux irrakkomandat sakemm il-benefiċċji jgħallbu r-riskji (ara sezzjoni 4.4). Jekk sirolimus jintuża flimkien ma' Viekirax + dasabuvir, amministra sirolimus 0.2 mg darbtejn fil-gimgha (kull 3 jew 4 ijiem fuq l-istess jumejn kull gimgha). Il- konċentrazzjonijiet ta' sirolimus fid-demmgħandhom jiġu monitorjati kull 4 sa 7 ijiem sakemm 3 livelli ta' doża l-iktar minimi (<i>troughs</i>) konsekuttivi juru konċentrazzjonijiet stabbli ta' sirolimus. Id-doża ta' sirolimus u/jew il-frekwenza tad-doża għandha tkun aġġustata kif meħtieġ.
		↔ ombitasvir	1.03 (0.93- 1.15)	1.02 (0.96- 1.09)	1.05 (0.98- 1.12)	
		↔ paritaprevir	1.18 (0.91- 1.54)	1.19 (0.97- 1.46)	1.16 (1.00- 1.34)	
		↔ dasabuvir	1.04 (0.89- 1.22)	1.07 (0.95- 1.22)	1.13 (1.01-1.25)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Mhux studjat: Effett simili mistennija kif osservat ma' Viekirax + dasabuvir.				

						għandhom jitkomplew, flimkien ma' monitoraġġ ta' rutina tal-koncentrazzjonijiet fid-demm ta' sirolimus.
Tacrolimus 2 mg doża waħda ⁷ Mekkaniżmu: Effett fuq tacrolimus huwa minhabba l-inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ tacrolimus	3.99 (3.21-4.97)	57.1 (45.5-71.7)	16.6 (13.0-21.2)	Użu fl-istess hin ta' tacrolimus flimkien ma' Viekirax u dasabuvir mhux irrakkomandat sakemm il-benefiċċji jegħlbu r-riskji (ara sezzjoni 4.4). Jekk tacrolimus ma' Viekirax u dasabuvir jintużaw flimkien, tacrolimus m'għadux jingħata fil-jum meta Viekirax u dasabuvir huma mibdija. Fil-jum ta' wara li Viekirax u dasabuvir kienu mibdija; erga' ibda tacrolimus b'doża mnaqqsa bbażata fuq il-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm. Id-doża rrakkomandata ta' tacrolimus hija 0.5 mg kull 7 ijiem. Koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm sħiħ għandhom jiġu ssorveljati fil-bidu u matul l-amministrazzjoni flimkien ma' Viekirax u dasabuvir u d-doża u/jew il-frekwenza tad-dożaġġ għandha tiġi aġġustata kif meħtieġ. Mat-tlestija tat-trattament ta' Viekirax u dasabuvir, id-doża xierqa u l-frekwenza tad-dożaġġ ta' tacrolimus għandha tkun iggwidata minn valutazzjoni tal-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm.
		↔ ombitasvir	0.93 (0.88-0.99)	0.94 (0.89-0.98)	0.94 (0.91-0.96)	
		↓ paritaprevir	0.57 (0.42-0.78)	0.66 (0.54-0.81)	0.73 (0.66-0.80)	
		↔ dasabuvir	0.85 (0.73-0.98)	0.90 (0.80-1.02)	1.01 (0.91-1.11)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	↑ tacrolimus	4.27 (3.49-5.22)	85.8 (67.9-108)	24.6 (19.7-30.8)	
		↓ paritaprevir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir				
	AGONISTI TAL-BETA LI JITTIEHDU MAN-NIFS					
Salmeterol	Viekirax bi jew	Mhux studjat . Mistenni: ↑ salmeterol				Użu konkomitanti huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)

Mekkaniżmu: inibizzjoni ta’ CYP3A4 minn ritonavir	mingħajr dasabuvir					
SUSTANZI LI JIKKAWŻAW SEKREZZJONI TAL-INSULINA						
Repaglinide AtorvastatinM ekkaniżmu: Inibizzjoni ta’ OATP1B1 minn paritaprevir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat . Mistenni: ↑ repaglinide				Għandha tintuża kawtela u tnaqqis fid-doża jista jkun meħtieġ għall-repaglinide meta jingħata ma’ Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
RILASSANTI TAL-MUSKOLI						
Carisoprodol 250 mg doża wahda Mekkaniżmu: Induzzjoni ta’ CYP2C19 minn ritonavir	Viekirax bi dasabuvir	↓ Carisoprodo l	0.54 (0.47-0.63)	0.62 (0.55-0.70)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-carisoprodol; žid id- doża jekk klinikament indikati
		↔ ombitasvir	0.98 (0.92-1.04)	0.95 (0.92-0.97)	0.96 (0.92-0.99)	
		↔ paritaprevir	0.88 (0.75-1.03)	0.96 (0.85-1.08)	1.14 (1.02-1.27)	
		↔ dasabuvir	0.96 (0.91-1.01)	1.02 (0.97-1.07)	1.00 (0.92-1.10)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Mhux studjat: Effett simili mistennija kif osservat ma’ Viekirax + dasabuvir.				
Cyclobenzapri ne 5 mg doża wahda Mekkaniżmu: tnaqqis possibilment minhabba induzzjoni ta’ CYPIA2 minn ritonavir	Viekirax bi dasabuvir	↓ cycloben- zaprine	0.68 (0.61-0.75)	0.60 (0.53-0.68)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-cyclobenzaprine; žid id-doża jekk klinikament indikati
		↔ dasabuvir	0.98 (0.90-1.07)	1.01 (0.96-1.06)	1.13 (1.07-1.18)	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.92-1.04)	1.00 (0.97-1.03)	1.01 (0.98-1.04)	
		↔ paritaprevir	1.14 (0.99-1.32)	1.13 (1.00-1.28)	1.13 (1.01-1.25)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Mhux studjat: Effett simili mistennija kif osservat ma’ Viekirax + dasabuvir.				
ANALGEZIČI NARKOTIČI						
Paracetamol (mogħti bħala doża fissa ta’ hydrocodone/p aracetamol) 300 mg doża wahda	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamol	1.02 (0.89-1.18)	1.17 (1.09-1.26)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal paracetamol meta jiġi amministrat ma’ Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1.01 (0.93-1.10)	0.97 (0.93-1.02)	0.93 (0.90-0.97)	
		↔ paritaprevir	1.01 (0.80-1.27)	1.03 (0.89-1.18)	1.10 (0.97-1.26)	
		↔ dasabuvir	1.13 (1.01-1.26)	1.12 (1.05-1.19)	1.16 (1.08-1.25)	

	Viekirax mingħajr dasabuvir	Mhux studjat: Effett simili mistennija kif osservat ma' Viekirax + dasabuvir.					
Hydrocodone (mogħti bħala doża fissa ta' hydrocodone/p aracetamol)	Viekirax + dasabuvir	↑ hydrocodone	1.27 (1.14-1.40)	1.90 (1.72-2.10)	NA	Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' hydrocodone b'50% u / jew monitoraġġ kliniku meta jiġi amministrat ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.	
5 mg doża waħda		Bidliet għal ombitasvir, paritaprevir u dasabuvir huma l-istess kif muri għal paracetamol hawn fuq					
Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir							
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Mhux studjat: Effett simili mistennija kif osservat ma' Viekirax + dasabuvir.					
OPJOJDI							
methadone: 20-120mg darba kuljum ⁵	Viekirax + dasabuvir	↔ R-Methadone	1.04 (0.98-1.11)	1.05 (0.98-1.11)	0.94 (0.87-1.01)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal methadone u Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.	
		↔ S-Methadone	0.99 (0.91-1.08)	0.99 (0.89-1.09)	0.86 (0.76-0.96)		
		↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (bbażat fuq studju inkroċjat ta' tqabbil)					
	Viekirax mingħajr dasabuvir	↔ Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat ma Viekirax + dasabuvir				.	
Buprenorphine / naloxone 4-24 mg/ 1-6 mg darba kuljum ⁵	Viekirax + dasabuvir	↑ buprenorphine	2.18 (1.78-2.68)	2.07 (1.78-2.40)	3.12 (2.29-4.27)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal buprenorphine/naloxone u Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.	
		↑ norbuprenorphine	2.07 (1.42-3.01)	1.84 (1.30-2.60)	2.10 (1.49-2.97)		
		↔ naloxone	1.18 (0.81-1.73)	1.28 (0.92-1.79)	Mhux magħruf		
		↔ ombitasvir /paritaprevir/ /dasabuvir (bbażat fuq studju inkroċjat ta' tqabbil)					
Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir u inibizzjoni ta' UGT b' paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	Viekirax mingħajr dasabuvir	↑ buprenorphine	1.19 (1.01-1.40)	1.51 (1.27-1.78)	1.65 (1.30-2.08)		
		↑ norbuprenorphine	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
		↔ naloxone					
		↔ombitasvir/paritaprevir /(abbażi ta' tqabbil ta' studju inkroċjat)					
INIBITORI TA' PHOSPHODIESTERASE-(PDE-5)							
Sildenafil (meta użat għat-trattament tal-pressjoni	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat . Mistenni: ↑ sildenafil				Użu konkomitanti huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3)	

gholja pulmonary) Mekkaniżmu: inibizzjoni ta’ CYP3A4 minn ritonavir						
INIBITURI TAL-PROTON-PUMP						
Omeprazole 40 mg darba kuljum Mekkaniżmu: induzzjoni ta’ CYP2C19 minn ritonavir .	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazole	0.62 (0.48-0.80)	0.62 (0.51-0.75)	Mhux magħruf	Jekk klinikament indikat għandu jintuża doži oghla ta’ omeprazole. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1.02 (0.95-1.09)	1.05 (0.98-1.12)	1.04 (0.98-1.11)	
		↔ paritaprevir	1.19 (1.04-1.36)	1.18 (1.03-1.37)	0.92 (0.76-1.12)	
		↔ dasabuvir	1.13 (1.03-1.25)	1.08 (0.98-1.20)	1.05 (0.93-1.19)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	↓ omeprazole	0.48 (0.29-0.78)	0.46 (0.27-0.77)	Mhux magħruf	
		↔ ombitasvir	Studju mwettaq b’Issem Kummerċjali. Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b’Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
Esomeprazole Lansoprazole Mekkaniżmu: induzzjoni ta’ CYP2C19 minn ritonavir.	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat . Mistenni: ↓ esomeprazole, lansoprazole				Jekk klinikament indikat, doži oghla ta’ esomeprazole/lansoprazole jistgħu jkunu meħtieġa.
SEDATIVI / IPNOTIČI						
Zolpidem 5 mg doża wahda	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0.94 (0.76-1.16)	0.95 (0.74-1.23)		Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal zolpidem Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1.07 (1.00-1.15)	1.03 (1.00-1.07)	1.04 (1.00-1.08)	
		↓ paritaprevir	0.63 (0.46-0.86)	0.68 (0.55-0.85)	1.23 (1.10-1.38)	
		↔ dasabuvir	0.93 (0.84-1.03)	0.95 (0.84-1.08)	0.92 (0.83-1.01)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġiex studjat. Effett simili hu mistenni kif osservat b’Viekirax + dasabuvir.				
Alprazolam 0.5mg doża wahda Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta’	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1.09 (1.03-1.15)	1.34 (1.15-1.55)		Hija rrakkomandata sorveljanza klinika tal- pazjenti. Jista’ jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta’ alprazolam abbażi ta’ rispons kliniku.
		↔ ombitasvir	0.98 (0.93-1.04)	1.00 (0.96-1.04)	0.98 (0.93-1.04)	
		↔ paritaprevir	0.91 (0.64-1.31)	0.96 (0.73-1.27)	1.12 (1.02-1.23)	
		↔ dasabuvir	0.93	0.98	1.00	

CYP3A4 minn ritonavir			(0.83-1.04)	(0.87-1.11)	(0.87-1.15)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġiex studjat Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
Midazolam Triazolam Orali Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat . Mistenni: ↑ midazolam or triazolam				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3) Jekk midazolam parenterali huwa ko-amministrat ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir, monitoraġġ kliniku mill-qrib għad-dipressjoni respiratorja u / jew sedazzjoni fit-tul għandu jiġi eżerċitat u aġġustament fid-doża għandhom jiġu kkunsidrati.
Diazepam 2 mg doża waħda Mekkaniżmu: induzzjoni ta' CYP2C19 minn ritonavir .	Viekirax + dasabuvir	↓diazepam	1.18 (1.07-1.30)	0.78 (0.73-0.82)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal diazepam; żieda fid-doża jekk klinikament indikat
		↓nordiazepam	1.10 (1.03-1.19)	0.56 (0.45-0.70)	NA	
		↔ombitasvir	1.00 (0.93-1.08)	0.98 (0.93-1.03)	0.93 (0.88-0.98)	
		↔paritaprevir	0.95 (0.77-1.18)	0.91 (0.78-1.07)	0.92 (0.82-1.03)	
		↔dasabuvir	1.05 (0.98-1.13)	1.01 (0.94-1.08)	1.05 (0.98-1.12)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġiex studjat. Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
	ORMONI TAT-TIROJDE					
Levothyroxine Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.		Mhux studjat . Mistenni: ↑ levothyroxine				Monitoraġġ kliniku u aġġustament fid-doża jista' jkun meħtieġ għal levothyroxine

1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg darba kuljum (amministrati fil-ghaxija) kien ukoll amministrat ma' dasabuvir ma' ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. L-effett fuq is-Cmass u l-AUC ta' DAAs u lopinavir kienet simili għal dik osservata meta lopinavir/ritonavir 400/100 mg kienu amministrati darbtejn kuljum ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
2. Fl-istudju rilpivirine kien ukoll jingħata mal-ikel fil -ghaxija u 4 sigħat wara l-pranzu ma' with Viekirax + dasabuvir. L-effett fuq l-espożizzjonijiet ta' rilpivirine kienet simili għal dik osservata meta rilpivirine ingħata fil-ghodu mal-ikel ma' Viekirax + dasabuvir.
3. Ciclosporin 100 mg mogħti waħdu, 10mg mghoti ma' Viekirax u 30 mg mogħtijama' Viekirax + dasabuvir. Doži normalizzati tal-proporzjonijiet ta' cyclosporine huma murija għal interazzjoni ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
4. C_{12} := konċentrazzjoni wara 12-il siegħa minn doża waħda ta' everolimus.
5. Sirolimus 2 mg kien mogħti waħdu, 0.5 mg mogħti ma' Viekirax + dasabuvir. Il- proporzjonijiet tad-doża normalizzata ta' sirolimus huma murija għal interazzjoni ma' Viekirax + dasabuvir.
6. C_{24} := konċentrazzjoni wara 24 siegħa minn doża waħda ta' cyclosporine, tacrolimus jew sirolimus.
7. Tacrolimus 2 mg ingħata waħdu , 0.5 mg ingħata ma' Viekirax u 2mg gie mghoti ma' Viekirax + dasabuvir. Doži normalizzati tal-proporzjonijiet ta' tacrolimus huma murija għal interazzjoni ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
8. Parametri normalizzati tad- doża rrapportati għal methadone, buprenorphine u naloxone.

Nota: Id-doži użati għal Viekirax u dasabuvir kienu: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, darba kuljum u dasabuvir 400 mg darbtejn kuljum jew 250 mg darbtejn kuljum. L-espożizzjonijiet ta' dasabuvir miksuba bil-formulazzjoni 400 mg u pillola ta' 250 mg huma simili. Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir ingħataw bħala doži multipli fl-istudji kollha ta' interazzjoni tal-medicina hlief l-istudji ta' interazzjoni tal-medicina ma' carbamazepine, gemfibrozil, ketoconazole, u sulfamethoxazole/trimethoprim.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni ta' medicina twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treditgħ

Nisa li jistgħu jinqabdu tqal / kontraċezzjoni f'irġiel u nisa

Għandha tingħata kawtela kbira sabiex tiġi evitata t-tqala f'pazjenti nisa u partners nisa ta' pazjenti rġiel meta Viekirax jittiehed flimkien ma' ribavirin. Effetti sinifikanti teratoġeniċi u/jew embrijoċidali ġew murija fl-ispeċi tal-annimali kollha esposti għal ribavirin; għalhekk ribavirin huwa kontraindikata f'nisa li huma tqal u f'partners irġiel ta' nisa li huma tqal (ara sezzjoni 4.3). Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin għal informazzjoni addizzjonali.

Pazjenti nisa: Nisa li jistgħu jinqabdu tqal ma għandhomx jirċievu ribavirin sakemm ma jkunux qegħdin jużaw forom effettivi ta' kontraċezzjoni matul il-kura b'ribavirin u għal 4 xhur wara l-kura. Ethinylloestradiol huwa kontraindikata f'kombinazzjoni ma' Viekirax (ara sezzjoni 4.3 u 4.4).

Pazjenti rġiel u l-partners femminili tagħhom: Pazjenti rġiel jew il-partners femminili tagħhom li jistgħu jinqabdu tqal għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament b'ribavirin u għal 7 xhur wara li tintemm il kura.

Tqala

Hemm dejta limitata mill-użu ta' Viekirax f'nisa tqal. Studji ma' ombitasvir u paritaprevir / ritonavir fl-annimali wrew malformazzjonijiet (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf. Viekirax m'għandux jintuża waqt it-tqala jew f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jgħawwix kontraċezzjoni effettiva.

Jekk ribavirin jingħata flimkien ma' Viekirax, japplikaw il-kontraindikazzjonijiet rigward l-użu ta' ribavirin matul it-tqala (ara wkoll is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin).

Treddiġh

Mhux irrakkomandat jekk ABT-450/ritonavir jew ombitasvir u l-metaboliti tagħhom jitneħħew fis-sider tal-halib tal-bnedmin. Id-dejta farmakokinetika disponibbli fl-annimali wriet eliminazzjoni tas-sustanza u tal-metaboliti attivi fil-halib (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi mill-prodotti mediċinali fi trabi li qed jitreddgħu/ għadhom trabi, għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddiġh jew titwaqqafx il-kura b'Isem Kummerċjali, filwaqt li titqies l-importanza tat-terapija għall-omm. Għal pazjenti li jingħatalhom b'mod kongunt ribavirin, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin.

Fertilità

Ma hemm disponibbli ebda dejta tal-bnedmin dwar l-effett ta' Viekirax fuq il-fertilità. Studji f'annimali ma jurux effetti kienet fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Viekirax m'għandu l-ebda effett jew effett negligibbli fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li għet irrapportata għejja matul il-kura b'Viekirax flimkien ma' dasabuvir u ribavirin (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

F'individwi li jirċievu Viekirax u dasabuvir ma' ribavirin, l-iktar reazzjonijiet avversi komuni rrapportati (iktar minn 20% tal-individwi) kienu għejja u dardir. Il-proporzjon ta' individwi li waqqfu l-kura b'mod permanenti minhabba reazzjonijiet avversi kien 0.2% (5/2,044), 0.2% (5/2,044) u 4.8% (99/2,044) tal-individwi kollhom tnaqqis fid-doża ta' ribavirin minhabba reazzjonijiet avversi.

Sommarju f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Is-sommarju dwar is-sigurtà huwa bbażat fuq data miġburin flimkien minn provi kliniċi fil-fażijiet 2 u 3 f'individwi li rċievu Viekirax u dasabuvir ma' jew mingħajr ribavirin.

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi pprezentati fit-Tabella 3 kienu ta' severita' ta' grad 1 f'reġimi li fihom Viekirax u dasabuvir.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt mill-klassi tas-sistema tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$).

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi għal mediċini identifikati b'Viekirax flimkien ma' dasabuvir b'ribavirin u mingħajru

Frekwenza	Viekirax + dasabuvir + ribavirin* N = 2,044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i>		
Komuni	Anemija	
<i>Disturbi tas-sistema immunitarja</i>		
Frekwenza mhux magħrufa	Reazzjonijiet anafilaktici	Reazzjonijiet anafilaktici
<i>Disturbi fill-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>		
Mhux komuni	Deidrazzjoni	
<i>Disturbi psikjatriċi</i>		
Komuni ħafna:	Insomnija	
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>		
Komuni ħafna	Nawsja, Dijarea	
Komuni	Rimettar	
<i>Disturbi epatobiljari</i>		
Frekwenza mhux magħrufa	Dikompensazzjoni epatika u insuffiċjenza tal-fwied	Dikompensazzjoni epatika u insuffiċjenza tal-fwied
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>		
Komuni ħafna:	Ħakk	
Komuni		Ħakk
Rari	Anġjoedema	Anġjoedema
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>		
Komuni ħafna:	Astenja	
	Ghejja	

*Is-sett ta' dejta jinkludi l-individwi infettati bil-ġenotip 1 fil-provi tal-Faзи 2 u 3 inkluż individwi b'ċirrozi.

Nota: Għal abnormalitajiet tal-laboratorju irreferi għat-Tabella 4 .

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Meta pparagunat ma' individwi mingħajr ċirrozi, f'individwi b'ċirrozi kkompensata kien hemm rata iktar għolja ta' iperbilirubinemija meta ribavirin kien parti mill-kura.

Abnormalitajiet tal-laboratorju

Il-bidliet fil-parametri tal-laboratorju magħżula huma deskritti fit-Tabella 4. Hija murija tabulazzjoni allinjata biex tiġi ssimplifikata l-preżentazzjoni; ma għandux isir tqabbil dirett fil-provi minhabba disinji ta' provi differenti.

Tabella 4: Anoramilitajiet fil-laboratorju emergenti f'kura magħżula

Parametri tal-Laboratorju	SAPPHIRE I u II	PEARL II, III, u IV	TURQUOISE II (individwi b'ċirrożi)
	Viekirax u dasabuvir + ribavirin 12 ġimgha N = 770 n (%)	Viekirax u dasabuvir 12 ġimgha N = 509 n (%)	Viekirax u dasabuvir + ribavirin 12 jew 24 ġimgha N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × ULN* (Grad 3)	6/765 (0.8%)	1/509 (0.2%)	4/380 (1.1%)
>20 × ULN (Grade 4)	3/765 (0.4%)	0	2/380 (0.5%)
Emoglobina			
<100-80 g/L (grad 2)	41/765 (5.4%)	0	30/380 (7.9%)
<80-65 g/L (grad 3)	1/765 (0.1%)	0	3/380 (0.8%)
<65 g/L (Grade 4)	0	0	1/380 (0.3%)
Bilirubin totali			
>3-10 × ULN (grad 3)	19/765 (2.5%)	2/509 (0.4%)	37/380 (9.7%)
>10 × ULN (grad 4)	1/765 (0.1%)	0	0
*ULN: Limitu superjuri tan-normal skont il-laboratorju għall-ittestjar.			

Elevazzjonijiet fl-ALT tas-serum

F'analizi miġbura ta' provi kliniċi b'Viekirax u dasabuvir flimkien ma' jew mingħajr ribavirin, 1% tal-individwi esperjenzaw livelli ta' ALT fis-serum aktar minn 5 darbiet oghla mil-limitu tan-normal (ULN) wara li beda t-trattament. Peress li l-inċidenza ta' elevazzjonijiet bħal dawn kien ta' 26% fost in-nisa li jiehdu ukoll medikazzjoni li fiha ethinyloestradiol, dawn il-medicini huma kontraindikati ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir. Ebda żieda fl-inċidenza ta' elevazzjoni fl-ALT ma kienet osservata ma' tipi oħra ta' estrogeni sistemici komunament użati għal terapija ta' sostituzzjoni bl-ormoni (e.ż. oestradiol u estrogeni konjugati). Elevazzjonijiet fl-ALT kienu tipikament asintomatiċi, ġeneralment sehhew matul l-ewwel 4 ġimghat ta' trattament (hin medju 20 ġurnata, medda 8-57 ijiem) u hafna ġew solvuti b' terapija kontinwa. Żewġ pazjenti ma komplewx Viekirax u dasabuvir minhabba ALT elevat, inkluż wiehed fuq ethinyloestradiol. Thietta interrompew Viekirax u dasabuvir għal perjodu minn wiehed sa sebat ijiem, inkluża wahda fuq ethinyloestradiol. Il-maġġoranza ta' dawn l-elevazzjonijiet fl-ALT kienu temporanji u kkunsidrati bħala relatati mal-medicina. Ġeneralment żidiet fl-ALT ma kienux assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubin. Ċirrożi ma kienx fattur ta' riskju għall-ALT elevat (ara sezzjoni 4.4).

Elevazzjonijiet f'bilirubin tas-serum

Kienu osservati elevazzjonijiet temporanji fis-serum bilirubin (prinċipalment indiretti) f'individwi li jingħataw Viekirax u dasabuvir ma' ribavirin, relatati mal-inibizzjoni tat-trasportaturi ta' bilirubin OATP1B1/1B3 minn paritaprevir u emoliżi indotta minn ribavirin. L-elevazzjonijiet ta' bilirubin sehhew wara l-bidu tal-kura, laħqu l-ogħla livell sal-Ewwel Ġimgha tal-istudju, u ġeneralment irriżolvew wahidhom b'terapija kontinwa. L-elevazzjonijiet ta' bilirubin ma kinux assoċjati ma' elevazzjonijiet ta' aminotransferase. Il-frekwenza ta' elevazzjonijiet indiretti ta' bilirubin kienet aktar baxxa fost l-individwi li ma ngħatawx ribavirin.

Reċipjenti ta' trapjant tal-fwied

Il-profil tas-sigurtà globali f'reċipjenti ta' trapjant infettati b'HCV li kienu amministrati Viekirax u dasabuvir u ribavirin (minbarra medikazzjonijiet immunosoppressanti tagħhom) kien simili għall-individwi ttrattati b' Viekirax u dasabuvir u ribavirin fi provi kliniċi fażi 3, għalkemm xi reazzjonijiet avversi kienu żdiedu fil-frekwenza. 10 individwi (29.4%) kellhom mill-inqas linja ta' bażi waħda ta' emoglobina ta' inqas minn 10 g / dL. 10 individwi minn 34 (29.4%) kellhom doża ta' ribavirin modifikata minhabba tnaqqis fl-emoglobina u 2.9% (1/34) kellhom interruzzjoni ta' ribavirin. Doża modifikata ta' ribavirin ma għamlitx impatt fuq ir-rati ta' SVR. 5 individwi kellhom bżonn erythropoietin, li lkoll bdew ribavirin fid-doża tal-bidu ta' 1000 sa 1200 mg kuljum. Ebda sugġett ma rċieva trasfużjoni tad-demm.

Pazjenti ko-infettati bl-HIV / HCV

Il-profil tas-sigurtà globali f'individwiko-infettati b'HCV / HIV-1 kien simili għal dak osservat f'individwi infettati b'HCV biss. Elevazzjonijiet transitorja fil-bilirubin totali > 3 x ULN (l-aktar indirett) sehhew fi 17 (27.0%) –il individwu; 15 ta' dawn l-individwi kienu qegħdin jirċievu atazanavir. Ebda wieħed mill-individwi bi iperbilirubinimja kellhom elevazzjonijiet konkomitanti ta' aminotransferases.

Individwi infettati bil-GT1 bi jew mingħajr ċirrozi b'indeboliment sever tal-kliwi jew mard renali fl-aħħar stadju (ESRD)

Viekirax u dasabuvir bi jew mingħajr ribavirin ġew iġvalutati f'68 individwi b'infezzjoni ta' ġenotip 1 b'ċirrozi jew mingħajrha li għandhom indeboliment sever tal-kliwi jew ESRD (ara Sezzjoni 5.1). Il-profil ta' sigurtà ġenerali f'individwi b'indeboliment sever tal-kliwi kien simili għal dak li kien osservat fi studji ta' Fażi 3 preċedenti f'individwi mingħajr indeboliment sever tal-kliwi, hlief li proporzjon akbar ta' individwi jehtiegu intervent minhabba t-tnaqqis fl-emoglobina assoċjata ma' ribavirin. Il-livell medju ta' emoglobina fil-linja bażi kien ta' 12.1 g / dL u t-tnaqqis medju fl-emoglobina fl-aħħar tat-trattament għal individwi li kienu qed jiehdu RBV kien ta' 1.2 g/dL. Disgħa u tletin mill-50 individwu li rċievw ribavirin kienu jehtiegu interruzzjoni ta' ribavirin, u 11 minn dawn l-individwi kienu wkoll ittrattati b'eritropoietin. Erba' individwi kellhom livell ta' emoglobina <8 g/dL. Żewġ individwi rċievw trasfużjoni tad-demm. Avvenimenti avversi ta' anemija ma dehrux fit-18-il individwu infettati bil-GT1b li ma rċeviewx ribavirin. Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir ġie wkoll evalwat mingħajr ribavirin f'18 -il pazjent infettati bil-GT1a u GT4; l-ebda avvenimenti avversi ta' anemija ma dehrux f'dawn l-individwi.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta Viekirax fit-tfal u fl-adolexxenti minn < 18-il sena għadha ma ġietx stabbilita . M'hemmx tagħrif disponibbli.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doża unika ddokumentata li ngħatat lil voluntiera b'saħħithom kienet 400 mg għal paritaprevir (b'100 mg ta' ritonavir), 200 mg għal ritonavir (b'100 mg paritaprevir) u 350 mg għal ombitasvir. L-ebda studju relatat ma' reazzjonijiet avversi ma' paritaprevir, ritonavir, jew ombitasvir kienu osservati. Żidiet

temporanji fil-bilirubin indirett kienu osservati fl-oghla doži ta' paritaprevir / ritonavir. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjent jiġi ssorveljat għal kwalunkwe sinjal jew sintomu ta' reazzjonijiet avversi jew effetti u tinbada kura sintomatika xierqa immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija fatmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali b'azzjoni diretta, Kodiċi ATC: J05AP53

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Viekirax, meta jingħata flimkien ma' dasabuvir jikkombina tliet prodotti mediċinali antivirali b'azzjoni diretta b'mekkaniżmi ta' azzjoni distinti u profili ta' reżistenza li ma jikkoincidux biex HCV jiġi mmirat f'diversi passi fiċ-ċiklu ta' ħajja virali. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dasabuvir għall-proprietajiet farmakoloġiċi tiegħu.

Ritonavir

Ritonavir mhuwiex attiv kontra HCV. Ritonavir huwa inibitur ta' CYP3A li j iżid l-esponiment sistemiku ta' substrat ta' CYP3A ta' paritaprevir.

Ombitasvir

Ombitasvir huwa inibitur ta' HCV NS5A li huwa essenzjali għar-replikazzjoni virali.

Paritaprevir

Paritaprevir huwa inibitur ta' protease HCV NS3/4A li huwa meħtieġ għall-qsim proteolitiku tal-poliproteina dekodifikat b'HCV (f'forom maturi tal-proteini NS3, NS4A, NS4B, NS5A, u NS5B) u huwa essenzjali għal replikazzjoni virali.

Attività fil-kultura taċ-ċelloli u/jew l-istudji bijokimiċi

Ombitasvir

L-EC₅₀ ta' ombitasvir meta mqabbel mar-razez tal-ġenotip 1a-H77 u 1b-Con1 fl-analiżijiet tal-kultura taċ-ċelloli ta' replicon ta' HCV kienet 14.1 u 5 pM, rispettivament. L-attività ta' ombitasvir kienet imnaqqsa minn 11 sa 13-il darba fil-preżenza ta' 40% fil-plażma tal-bniedem. L-EC₅₀ medja ta' ombitasvir meta mqabbel mar-replicons li fihom NS5A minn penil ta' iżolati ta' ġenotip 1a u 1b naïve għall-kura fl-analiżi tal-kultura taċ-ċelloli ta' replicon ta' HCV kienet 0.66 pM (medda minn 0.35 sa 0.88 pM; n=11) u 1.0 pM (medda minn 0.74 sa 1.5 pM; n=11), rispettivament. Ombitasvir għandu valuri EC₅₀ ta' 12, 4.3, 19, 1.7, 3.2 u 366 pM meta mqabbel mal-linji fiċ-ċelloli ta' replicon mibnija b'NS5a minn iżolati uniċi li jirrappreżentaw il-ġenotipi 2a, 2b, 3a, 4a, 5a, u 6a, rispettivament.

Paritaprevir

L-EC₅₀ ta' paritaprevir meta mqabbel mar-razez tal-ġenotip 1a-H77 u 1b-Con1 fl-analiżi tal-kultura taċ-ċelloli ta' replicon ta' HCV kienet 1.0 u 0.21 pM, rispettivament. L-attività ta' paritaprevir kienet imnaqqsa b' 24 sa 27 darba fil-preżenza ta' 40% fil-plażma tal-bniedem. L-EC₅₀ medja ta' paritaprevir meta mqabbel mar-replicons li fihom NS3 minn penil ta' iżolati tal-ġenotip 1a u 1b naïve għall-kura fl-analiżi tal-kultura taċ-ċelloli ta' replicon ta' HCV kienet 0.86 nM (medda minn 0.43 sa 1.87 nM; n=11) u 0.06 nM (medda minn 0.03 sa 0.09 nM; n=9), rispettivament. Paritaprevir kellu valur EC₅₀ ta' 5.3 nM meta mqabbel mal-linja taċ-ċelloli replicon 2a-JFH-1, u l-valuri EC₅₀ ta' 19, 0.09, u 0.68 nM meta

mqabbel mal-linji taċ-ċelloli ta' replicon li fihom NS3 minn iżolat kull wieħed tal-ġenotip 3a, 4a, u 6a, rispettivament.

Ritonavir ma eżebixxi effetti antivirali dirett fuq ir-replikazzjoni tar-replicons subġenomiċi HCV, u l-preżenza ta' ritonavir ma affettwatx l-attività antivirali *in vitro* ta' paritaprevir..

Reżistenza

Kultura fiċ-ċellula

Ġenotip 1

Reżistenza għal paritaprevir u ombitasvir, ikkonferita minn varjanti f'NS3 and NS5A, rispettivament, magħżula fil-kultura taċ-ċelloli jew identifikati fil-provi kliniċi tal-Fażi 2b jew 3 kienu kkaratterizzati fenotipikament fir-replicons 1a jew 1b tal-ġenotip adattat .

Fil-ġenotip 1a, is-sostituzzjonijiet F43L, R155K, A156T, u D168A/F/H/V/Y f'HCV NS3 naqqsu s-suxxettibbiltà għal paritaprevir. Fir-replicon tal-ġenotip 1a, l-attività ta' paritaprevir tnaqqset b'20, 37 u 17-il darba mis-sostituzzjonijiet F43L, R155K u A156T, rispettivament. L-attività ta' paritaprevir tnaqqset b'96 darba minn D168V, u b'50 sa 219 darba minn kull waħda mis-sostituzzjonijiet D168 l-oħra. L-attività ta' paritaprevir fil-ġenotip 1a ma kinitx affettwata sinifikatament (3 darbiet jew anqas) minn sostituzzjonijiet uniċi V36A/M, V55I, Y56H, Q80K jew E357K. Varjanti doppji inkluż kombinazzjonijiet ta' V36LM, F43L, Y56H, Q80K jew E357K ma' R155K jew b'sostituzzjoni ta' D168 naqqsu l-attività ta' paritaprevir b'darbtejn sa 3 darbiet aktar relattivament għal sostituzzjoni unika ta' R155K jew D168. Fir-replicon tal-ġenotip 1b, l-attività ta' paritaprevir tnaqqset b'76 ub'159 u b'337 darba minn D168A, D168H, D168V, u D1687 rispettivament. Y56H waħdu ma jistax jiġi evalwat minhabba kapacià ta' replikazzjoni hażina, madankollu, il-kombinazzjoni ta' Y56H u D168A/V/Y naqqsu l-attività ta' paritaprevir b'700 sa b'4118 darba.

Fil-ġenotip 1a, is-sostituzzjonijiet M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N, u M28V + Q30R f'HCV NS5A naqqsu s-suxxettibbiltà għal ombitasvir. Fir-replicon tal-ġenotip 1a, l-attività ta' ombitasvir tnaqqset b'896, b'58 ub'243 darba meta mqabbel mas-sostituzzjonijiet M28T/V u H58D, rispettivament, u b'1326, b'800, b'155 u b'1675 sa b'66740 darba mis-sostituzzjonijiet Q30ER, L31V u Y93C/H/N, rispettivament. Y93H, Y93N jew M28V flimkien ma' Q30R naqqsu l-attività ta' ombitasvir b'aktar minn 42,802 darba. Fil-ġenotip 1b, is-sostituzzjonijiet L28T, L31F/V, kif ukoll Y93H waħdu jew flimkien ma' L28M, R30Q, L31F/M/V jew P58S f'HCV NS5A naqqsu s-suxxettibbiltà għal ombitasvir. Fir-replicon tal-ġenotip 1b, l-attività ta' ombitasvir tnaqqset b'inqas minn 10 darbiet mill-varjanti fil-pożizzjonijiet tal-amino aċidi 30 u 31. L-attività ta' ombitasvir tnaqqset b'661, b'77, b'284 u b'142 darba meta mqabbel mas-sostituzzjonijiet tal-ġenotip 1b L28T, Y93H, R30Q flimkien ma' Y93H, u L31M flimkien ma' Y93H, rispettivament. Is-sostituzzjonijiet doppji l-oħrajn kollha ta' Y93H flimkien mas-sostituzzjonijiet fil-pożizzjonijiet 28, 31, jew 58 naqqsu l-attività ta' ombitasvir b'aktar minn 400 darba.

Ġenotip 4

Fil-ġenotip 4a, ir-reżistenza għal paritaprevir jew ombitasvir minn varjanti f'NS3 jew NS5A, rispettivament, magħżula fil-kultura taċ-ċelloli kienu fenotipikament ikkaratterizzati. Is-sostituzzjonijiet R155C, A156T/V, u D168H/V fl-NS3 tal-HCV naqqsu s-suxxettibbiltà għal paritaprevir b'40 sa b'323 darba. Is-sostituzzjoni L28V f'NS5A tal-HCV naqset is-suxxettibbiltà għal ombitasvir b'21 darba.

Effett tas-sostituzzjonijiet HCV/polimorfiżmi fil-linja bażi fuq riżultat ta' kura

Twettqet analiżi miġbura tal-individwi b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1, li kienu trattati b' ombitasvir, paritaprevir, u dasabuvir (inibituri non-nukleotidi ta' NS5B) bi jew mingħajr ribavirin fil-provi kliniċi

tal-Fażi 2b u 3 ikkurati b'ABT-450, ombitasvir, u dasabuvir b'RBV jew minghajru biex tiġi esplorata l-assoċjazzjoni bejn is-sostituzzjonijiet/polimorfizmi NS3/4A, NS5A jew NS5B fil-linja bażi u l-eżiti ta' kura fir-reġimi rrakkomandati.

Fil-kampjuni tal-linji bażi tal-ġenotip 1a akbar minn 500 f'din l-analiżi, il-varjanti assoċjati mar-reżistenza osservati l-aktar frekwentement kienu M28V (7.4%) f'NS5A u S556G (2.9%) f'NS5B. Q80K, għalkemm polimorfizmu ferm prevalenti f'NS3 (41.2% tal-kampjuni), jikkonferixxi reżistenza minima għal ABT-450. Varjanti assoċjati mar-reżistenza fil-pożizzjonijiet tal-amino aċidi R155 u D168 fil-NS3 kienu rarament rarament (anqas minn 1%) fil-linja bażi. Fil-kampjuni tal-linji bażi tal-ġenotip 1b akbar minn 200 f'din l-analiżi, il-varjanti assoċjati mar-reżistenza osservati l-aktar frekwentement kienu Y93H (7.5%) f'NS5A u C316N (17.0%) u S556G (15%) f'NS5B. Fid-dawl tar-rati baxxi ta' nuqqas viroloġiku osservati bil-korsijiet ta' kura rrakkomandati għall-individwi infettati bil-ġenotip 1a u 1b HCV, il-preżenza tal-varjanti fil-linja bażi tidher li għandha ftit impatt fuq il-probabbiltà li jintlahaq SVR.

Fi studji kliniċi

Mill-2,510 individwu infettati tal-ġenotipi 1 HCV li kienu trattati b'reġimi li fihom ombitasvir, paritaprevir, u dasabuvir bi jew minghajr ribavirin (għal 8, 12, jew 24 ġimgħa) fil-provi kliniċi tal-Fażi 2b u 3, total ta' 74 individwu (3%) esperjenzaw indeboliment viroloġiku (prinċipalment rikaduta wara l-kura). Il-varjanti emergenti mill-kura u l-prevalenza tagħhom f'dawn il-popolazzjonijiet ta' nuqqas viroloġiku huma indikati fit-Tabella 5. Fis-67 individwu infettat bil-ġenotip 1a, kienu osservati varjanti NS3 f'50 individwu, kienu osservati varjanti NS5A f'46 individwu, kienu osservati varjanti NS5B f'37 individwu, u kienu osservati varjanti emergenti f'kuri fit-3 miri ta' mediċini fi 30 individwu. Fis-7 individwi infettati bil-ġenotip 1b, kienu osservati varjanti emergenti mill-kura f'NS3 f'4 individwi, f'NS5A f'2 individwi, u kemm NS3 kif ukoll NS5A f'individwu wiehed. L-ebda individwu infettat bil-ġenotip 1b ma kellu varjanti emergenti għall-kura fit-3 miri tal-mediċini kollha.

Tabella 5. Is-sostituzzjonijiet tal-aċidu amino emergenti mill-kura fl-analiżi miġbura ta' Viekirax u dasabuvir b'reġimi RBV jew minghajru fil-provi kliniċi tal-Fażi 2b u Fażi 3 (N=2510)

Mira	Sostituzzjonijiet tal-amino aċidi emergenti ^a	Ġenotip 1a N=67 ^b % (n)	Ġenotip 1b N=7 % (n)
NS3	V55I ^c	6 (4)	--
	Y56H ^c	9 (6)	42.9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	--
	R155K	13.4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50.7 (34)	42.9 (3) ^d
	D168Y	7.5 (5)	--
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5%	--
NS5A	M28T	20.9 (14)	--
	M28V ^c	9 (6)	--
	Q30R ^c	40.3 (27)	--
	Y93H		28.6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5%	--
NS5B	A553T	6.1 (4)	--
	S556G	33.3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	--

a. Osservat f'tal-anqas 2 individwi tal-istess sottotip.

- b. N=66 għall-mira NS5B.
- c. Kienu osservati sostituzzjonijiet flimkien ma' sostituzzjonijiet emergenti oħra f'pożizzjoni NS3 R155 jew D168.
- d. Osservati flimkien mal-individwi infettati bil-ġenotip 1b.
- e. Osservati flimkien ma' 6% (4/67) tal-individwi.

Nota : Il-varjanti li ġejjin kienu magħżula fil-kultura taċ-ċelloli iżda ma kinux emergenti għall-kura: Varjanti NS3 A156T fil-ġenotip 1a, u R155Q u D168H fil-ġenotip 1b; varjanti NS5A Y93C/H fil-ġenotip 1a, u L31F/V jew Y93H flimkien ma' L28M, L31F/V jew P58S fil-ġenotip 1b; u l-varjanti f'NS5B Y448H fil-ġenotip 1a, u M414T u Y448H fil-ġenotip 1b.

Persistenza ta' sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza

Il-persistenza ta' sostituzzjonijiet ta' aċidi amminiċi assoċjati ma' reżistenza għal paritaprevir, ombitasvir, u dasabuvir f'NS3, NS5A, u NS5B, rispettivament, kienet ivvalutata fl-individwi infettati bil-ġenotip 1a fil-provi tal-Fażi 2b. Kienu osservati l-varjanti emergenti għall-kura ta' paritaprevir V36A/M, R155K jew D168V f'NS3 f'47 individwu. F'32 individwu kienu osservati l-varjanti emergenti għall-kura b'ombitasvir M28T, M28V jew Q30R f'NS5A. F'34 individwu kienu osservati l-varjanti emergenti għall-kura b'dasabuvir M414T, G554S, S556G, G558R jew D559G/N f'NS5B.

Il-varjanti ta' NS3 V36A/M u R155K u l-varjanti ta' NS5B M414T u S556G baqgħu identifikabbli wara l-kura fit-48 Ġimgħa, filwaqt li l-varjant ta' NS3 D168V u l-varjanti NS5B l-oħra kollha ma kinux osservati wara l-kura fit-48 Ġimgħa. Il-varjanti emergenti għall-kura kollha fl-NS5A baqgħu identifikabbli wara l-kura fit-48 Ġimgħa. Minhabba r-rati SVR għoljin fil-ġenotip 1b, ix-xejriet fil-persistenza ta' varjanti emergenti għall-kura f'dan il-ġenotip ma setgħux jiġu stabbiliti.

In-nuqqas ta' detezzjoni ta' virus li fih sostituzzjoni assoċjata mar-reżistenza ma jindikax li l-virus reżistenti m'għadux preżenti f'livelli klinikament sinifikanti. L-impatt kliniku fuq perjodu ta' żmien twil tal-ħruġ jew il-persistenza ta' sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal Viekirax u dasabuvir f'trattament fil-futur mhux magħruf.

Reżistenza inkroċjata

Hija mistennija reżistenza inkroċjata fost l-inibituri NS5A, l-inibituri protease NS3/4A, u l-inibituri NS5B non-nucleoside skont il-klassi. L-impatt ta' esperjenza bil-kura ta' ombitasvir, paritaprevir jew dasabuvir fuq l-effikaċja ta' inibituri NS5A oħra, l-inibituri protease NS3/4A, jew inibituri NS5B ma ġiex studjat.

Effikaċja klinika u sigurtà

Studji kliniċi f'individwi b'infezzjoni tal-epatite C tal-ġenotip 1

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Viekirax flimkien ma' dasabuvir b'ribavirin jew mingħajru kienu evalwati fi tmien provi kliniċi ta' Fażi 3 randomizzati, inklużi żewġ provi esklussivament f'individwi b'ċirrozi (Child-Pugh A), f'aktar minn 2,360 individwu b'infezzjoni tal-epatite C kronika tal-ġenotip 1 kif inhu miġbur fil-qosor fit-Tabella 6.

Tabella 6 Studji multiċentriċi globali, ta' Fazi 3, imwettqa b'Viekirax u dasabuvir b'ribavirin jew minghajru (RBV).

Prova	Numru ta' individwi kkurati	Il-ġenotip ta' HCV (GT)	Sommarju tad-disinn tal-istudju ³
Naïve għall-kura, minghajr ċirrozi			
SAPPHIRE I	631	GT1	Fergħa A: Viekirax u dasabuvir + RBV Fergħa B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Fergħa A: Viekirax u dasabuvir + RBV Fergħa B: Viekirax u dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Fergħa A: Viekirax u dasabuvir + RBV Fergħa B: Viekirax u dasabuvir
GARNET (tikketta miftuħa)	166	GT1b	Viekirax u dasabuvir (8 ġimgħat)
esperjenza ta' Peginterferon+ribavirin, minghajr ċirrozi			
SAPPHIRE II	394	GT1	Fergħa A: Viekirax u dasabuvir + RBV Fergħa B: Placebo
PEARL II (tikketta mikxufa)	179	GT1b	Fergħa A: Viekirax u dasabuvir + RBV Fergħa B: Viekirax u dasabuvir
Naïve għall-kura u bl-esperjenza ta' Peginterferon+ribavirin, b'ċirrozi kkompensata			
TURQUOISE II (tikketta miftuħa)	380	GT1	Fergħa A: Viekirax u dasabuvir + RBV (12-il ġimgħa) Fergħa B: Viekirax u dasabuvir + RBV (24 ġimgħa)
TURQUOISE III (tikketta miftuħa)	60	GT1b	Viekirax u dasabuvir (12 il-ġimgħa)

Fi tmien provi kollha, id-doża ta' Viekirax kienet 25 mg/150 mg/100 mg darba kuljum u d-doża ta' dasabuvir kienet 250 mg darbtejn kuljum. Għal individwi li rċewew ribavirin, id-doża ta' ribavirin kienet 1000 mg kuljum għal individwi li jiżnu anqas minn 75 kg jew 1200 mg kuljum għal individwi li jiżnu 75 kg jew aktar.

Rispons viroloġiku sostnut (SVR) kien il-punt ta' tmiem primarju biex tiġi ddeterminata r-rata ta' kura HCV fl-istudji tal-Fazi 3 u kien iddefinit bħala HCV RNA mhux skopert 12-il ġimgħa wara tmiem il-kura (SVR12). Il-perjodu ta' kura kien fiss f'kull prova u ma kienx iggwidat mil-livelli HCV RNA tal-individwi (le-bda algoritmu ggwidat mir-rispons). Il-valuri HCV RNA fil-plażma tkejl matul il-provi kliniċi permezz tat-test COBAS TaqMan HCV (verżjoni 2.0), għall-użu mas-Sistema High Pure (minbarra GARNET fejn intuża COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test v2.0). Is-sistema ta' analiżi High Pure kellha limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ) ta' 25 IU għal kull mL u l-analiżi AmpliPrep kellha LLOQ ta' 15 IU għal kull mL.

Provi kliniċi f'adulti naïve għall-kura

SAPPHIRE-I – naïve għall-kura, ġenotip 1, minghajr ċirrozi

Disinn: każwali, multiċentriku globali, double-blind, ikkontrollat bi placebo
Trattament: Viekirax u dasabuvir b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgħa

Il-pazjenti kkurati (N=631) kellhom età medja ta' 52 sena (medda: 18 sa 70), 54.5% kienu rġiel; 5.4% kienu Suwed; 15.2% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolar; 79.1% kellhom HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-anqas 800,000 IU/mL; 15.4% kellhom fibrozi portali (F2) u 8.7% kellhom fibrozi li tgħaqqad (F3); 67.7% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a ta' HCV; 32.3% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV.

Tabella 7 SVR12 għal individwi naïve għall-kura, infettati bil-ġenotip 1 f'SAPPHIRE-I

Riżultat ta' kura	Viekirax u dasabuvir flimkien ma' RBV għal 12-il ġimgħa		
	n/N	%	95% CI
SVR12 Globali	456/473	96.4	94.7, 98.1
Ġenotip 1a HCV	308/322	95.7	93., 97.9
Ġenotip 1b HCV	148/151	98.0	95.8, 100.0
Riżultat ta' pazjenti mingħajr SVR12			
F'kura VF ^a	1/473	0.2	
Rikaduta	7/463	1.5	
Oħrajn ^b	9/473	1.9	

a. HCV ≥ 25 IU/mL ikkonfermat wara RNA tal-HCV < 25 IU/mL matul il-kura, żieda ta' $1 \log_{10}$ IU/mL ikkonferma f'RNA tal-RNA tal-HCV minn nadir, jew RNA tal-HCV persistentement ≥ 25 IU/mL b'tal-anqas kura ta' 6 ġimgħat.

b. Oħrajn jinkludu twaqqif kmieni tal-medicina mhux minhabba falliment virologiku u valuri nieqsa fl-HCV RNA fit-tieqa SVR12.

L-ebda individwu b'infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV ma esperjenza nuqqas virologiku fil-kura u individwu wieħed b'infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV esperjenza rikaduta.

PEARL-III – ġenotip 1b, naïve għall-kura, mingħajr ċirrozi

Disinn: każwali, multiċentriku globali, double-blind, ikkontrollat bil-korsijiet
 Trattament: Viekirax u dasabuvir mingħajr ribavirin jew b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgħa

Il-pazjenti kkurati (N=419) kellhom età medja ta' 50 sena (medda: 19 sa 70), 45.8% kienu rġiel; 4.8% kienu Suwed; 9.3% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolar; 73.3% kellhom RNA tal-HCV fil-linja bażi ta' mill-anqas 800,000 IU/mL; 20.3% kellhom fibrozi portali (F2) u 10.0% kellhom fibrozi li tgħaqqad (F3).

Tabella 8 SVR12 għal individwi naïve għall-kura, infettati bil-ġenotip 1b f'PEARL III

Riżultat ta' kura	Viekirax u dasabuvir għal 12-il ġimgħa					
	B'RBV			Mingħajr RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
SVR12 Globali	209/210	99.5	98.6, 100.0	209/209	100	98.2, 100.0
Riżultat ta' pazjenti mingħajr SVR12						
F'kura VF	1/210	0.5		0/209	0	
Rikaduta	0/210	0		0/209	0	
Oħrajn	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – ġenotip 1a, naïve għall-kura, mingħajr ċirrozi

Disinn: każwali, multiċentriku globali, double-blind, ikkontrollat bi placebo
Trattament: Viekirax u dasabuvir mingħajr ribavirin jew mingħajr b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgha

Il-pazjenti kkurati (N=305) kellhom età medja ta' 54 sena (medda: 19 sa 70), 65.2% kienu rġiel; 11.8% kienu Suwed; 20.7% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturb bipolari; 86.6% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-anqas 800,000 IU/mL; 18.4% kellhom fibrozi portal (F2) u 17.7% kellhom fibrozi li tgħaqqad (F3).

Tabella 9 SVR12 għal individwi naïve għall-kura, infettati bil-ġenotip 1b PEARL IV

Riżultat ta' kura	Viekirax u dasabuvir għal 12-il ġimgha					
	B'RBV			Mingħajr RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
SVR12 Globali	97/100	97.0	93.7, 100.0	185/205	90.2	86.2, 94.3
Riżultat ta' pazjenti mingħajr SVR12						
F'kura VF	1/100	1.0		6/205	2.9	
Rikaduta	1/98	1.0		10/194	5.2	
Oħrajn	1/100	1.0		4/205	2.0	

GARNET - Ġenotip 1b, Trattament naïve mingħajr ċirrozi

Disinn: tikketta miftuħa, ferġha waħda, multiċentriku globali
Trattament: Viekirax u dasabuvir għal 8 ġimghat

Il-pazjenti kkurati (N = 166) kellhom età medjana ta' 53 sena (medda: 22-82); 56.6% kienu nisa; 3.0% kienu Ażjatiċi; 0.6% kienu Suwed; 7.2% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-anqas 6000000 IU għal kull mL; 9% kellhom fibrozi avvanzata (F3) u 98.2% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV (kull individwu kelli ġenotip infezzjoni b'1a, 1d, u 6).

Tabella 10. SVR12 għal individwi naïve għall-kura infettati b'Ġenotip 1b mingħajr ċirrozi

	Viekirax u dasabuvir għal 8 ġimghat n/N (%)
SVR ₁₂	160/163 (98.2)
95% CI ^a	96.1, 100.0
F0-F1	138/139 (99.3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86.7) ^c

a. Ikkalkulat bl-użu tal-approssimazzjoni normali għad-distribuzzjoni binomjali

b. pazjent 1 twaqqaf minhabba nuqqas ta' konformità

c. Rikaduta F2/15 il-pazjent (kkonfermat HCV RNA ≥ 15 IU / mL wara t-trattament qabel jew matul it-tieqa SVR12 fost individwi b'HCV RNA <15 IU / mL bl-aħħar osservazzjoni b'mill-inqas 51-il jum ta' trattament).

Provi kliniċi f'adulti bl-esperjenza b' peginterferon+ribavirin

SAPPHIRE-II – ġenotip 1, bl-esperjenza ta' pegIFN+RBV, mingħajr ċirrozi

Disinn: każwali, multicentriku globali, double-blind, ikkontrollat bi placebo
Trattament: Viekirax u dasabuvir mingħajr ribavirin jew mingħajr b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgħa

Il-pazjenti kkurati (N=394) kellhom età medja ta' 54 sena (medda: 19 sa 71); 49.0% kienu pazjenti li ma rrispondew xejn preċedentement għal pegIFN/RB; 21.8% kienu pazjenti li preċedentement irrispondew b'mod parzjali għal pegIFN/RBV, u 29.2% kienu pazjenti li preċedentement irkadew għal pegIFN/RBV; 57.6% kienu rġiel; 8.1% kienu Suwed; 20.6% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturbi bipolari; 87.1% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-anqas 800,000 IU għal kull mL; 17.8% kellhom fibrozi portali (F2) u 14.5% kellhom fibrozi li tgħaqqad (F3); 58.4 % kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a HCV; 41.4% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV.

Tabella 11. SVR12 għal individwi li esperjenzaw kura, infettati bil-ġenotip 1 f'SAPPHIRE-II

Riżultat ta' kura	Viekirax u dasabuvir ma' RBV għal 12-il ġimgħa		
	n/N	%	95% CI
SVR12 Globali	286/297	96.3	94.1, 98.4
Ġenotip 1a HCV	166/173	96.0	93.0, 98.9
Pazjent li ma kellu ebda rispons qabel pegIFN/RBV	83/87	95.4	91.0, 99.8
Pazjent li kellu rispons parzjali qabel pegIFN/RBV	36/36	100	100.0, 100.0
Pazjent li rkada qabel pegIFN/RBV	47/50	94.0	87.4, 100.0
Ġenotip 1b HCV	119/123	96.7	93.6, 99.9
Pazjent li ma kellu ebda rispons qabel pegIFN/RBV	56/59	94.9	89.3, 100.0
Pazjent li kellu rispons parzjali qabel pegIFN/RBV	28/28	100	100.0, 100.0
Pazjent li rkada qabel pegIFN/RBV	35/36	97.2	91.9, 100.0
Riżultat ta' pazjenti mingħajr SVR12			
F'kura VF	0/297	0	
Rikaduta	7/293	2.4	
Oħrajn	4/297	1.3	

L-ebda individwu b'infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV ma esperjenza nuqqas viroloġiku fil-kura u 2 individwi b'infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV esperjenzaw rikaduta.

PEARL-II – ġenotip 1b, bl-esperjenza ta' pegIFN+RBV, mingħajr ċirrozi

Disinn: każwali, multicentriku globali, tikketta miftuħa
Trattament: Viekirax u dasabuvir mingħajr ribavirin jew b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgħa

Il-pazjenti kkurati (N=179) kellhom età medja ta' 57 sena (medda: 26 sa 70); 35.2% kienu pazjenti li ma rrispondew xejn preċedentement għal pegIFN/RB; 28.5% kienu pazjenti li preċedentement irrispondew b'mod parzjali għal pegIFN/RBV, u 36.3% kienu pazjenti li preċedentement irkadew għal pegIFN/RBV;

54.2% kienu rġiel; 3.9% kienu Suwed; 12.8% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturbi bipolari; 87.7% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' mill-anqas 800,000 IU/mL; 17.9% kellhom fibrozi portali (F2) u 14.0% kellhom fibrozi li tgħaqqad (F3).

Tabella 12. SVR12 għal individwi li esperjenzaw kura, infettati bil-ġenotip 1b f'PEARL II

Riżultat ta' kura	Viekirax u dasabuvir għal 12-il ġimgħa					
	B'RBV			Mingħajr RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
SVR12 Globali	86/88	97.7	94.6, 100.0	91/91	100	95.9, 100.0
Pazjent li ma kellu ebda rispons qabel pegIFN/RBV	30/31	96.8	90.6, 100.0	32/32	100	89.3, 100.0
Pazjent li kellu rispons parzjali qabel pegIFN/RBV	24/25	96.0	88.3, 100.0	26/26	100	87.1, 100.0
Pazjent li rkada qabel pegIFN/RBV	32/32	100	89.3, 100.0	33/33	100	89.6, 100.0
Riżultat ta' pazjenti mingħajr SVR12						
F'kuraVF	0/88	0		0/91	0	
Rikaduta	0/88	0		0/91	0	
Oħrajn	2/88	2.3,4		0/91	0	

Prova klinika f'individwi b'ċirrozi

TURQUOISE-II –naïve għall-kura jew bl-esperjenza ta' pegIFN+, b'ċirrozi kkompensata

Disinn: każwali, multiċentru globali, tikketta miftuħa

Trattament: Viekirax u dasabuvir b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12 jew 24-il ġimgħa

Il-pazjenti kkurati (N=380) kellhom età medja ta' 58 sena (medda: 21 sa 71); 42.1% kienu naïve għall-kura; 36.1% kienu pazjenti li preċedentement ma rrispondewx għal pegIFN/RBV; 8.2% kienu pazjenti li rrispondew b'mod parzjali għal pegIFN/RBV, 13.7% kienu pazjenti li preċedentement irkadew għal pegIFN/RBV; 70.3% kienu rġiel; 3.2% kienu Suwed; 14.7% kellhom għadd ta' plejtlits ta' anqas minn $90 \times 10^9/L$; 49.7% kellhom albumin anqas 40 g/L; 86.1% kellhom livelli ta' HCV RNA fil-linja bażi ta' mill-anqas 800,000 IU/mL; u 24.7% kellhom storja ta' dipressjoni jew disturbi bipolari; 68.7 % kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a HCV; 31.3% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV.

Tabella 13. SVR12 għall-individwi infettati bil-ġenotip 1 b'ċirrozi kkompensatali kienu naïve għall-kura jew ikkurati preċedentement b'pegIFN/RBV

Riżultat ta' kura	Viekirax u dasabuvir b'RBV					
	12 Ġimgha			24 Ġimgha		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
SVR12 Globali	191/208	91.8	87.6, 96.1	166/172	96.5	93.4, 99.6
Ġenotip 1a HCV	124/140	88.6	83.3, 93.8	115/121	95.0	91.2, 98.9
Naïve għall-kura	59/64	92.2		53/56	94.6	
Pazjenti li ma kellhom ebda rispons qabel pegIFN/RBV	40/50	80.0		39/42	92.9	
Pazjenti li kellhom rispons parzjali qabel pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Pazjenti li rkadew qabel pegIFN/RBV	14/15	93.3		13/13	100	
Ġenotip 1b HCV	67/68	98.5	95.7, 100	51/51	100	93.0, 100
Naïve għall-kura	22/22	100		18/18	100	
Pazjenti li ma kellhom ebda rispons qabel pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Pazjenti li kellhom rispons parzjali qabel pegIFN/RBV	6/7	85.7		3/3	100	
Pazjenti li rkadew qabel pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Riżultat ta' pazjenti minghajr SVR12						
F'kura VF	1/208	0.5		3/172	1.7	
Rikaduta	12/203	5.9		1/164	0.6	
Oħrajn	4/208	1.9		2/172	1.21	

- a. 97.5% intervall ta' kunfidenza jintuża għall-punti ta' tmiem tal-effikaċja primarja (rata SVR12 globali); jintużaw 95% intervalli ta' kunfidenza għal punti ta' tmiem addizzjonali tal-effikaċja (rati SVR12 fl-individwi infettati bil-ġenotip 1a u 1b HCV).

Rati ta' rikaduta f'individwi b' GT1 I u ċirrozi b'valuri tal-linja bażi tal-laboratorju huma ppreżentati fit-Tabella 14.

Tabella 14. TURQUOISE-II: Rati ta' rikaduta bil-valuri tal-linja baži tal-laboratorju wara 12 u 24 ġimgħa ta' trattament f'Individwi b'Infezzjoni tal-Ġenotip 1a u Ċirrozi kkumpensata

	Viekirax u dasabuvir ma' RBV fergħa ta' 12-il jum	Viekirax u dasabuvir ma' RBV fergħa ta' 24 jum
Numru li rrispondew fit-Tmiem it-Trattament	135	113
AFP* < 20 ng/mL, plejtlits $\geq 90 \times 10^9/L$, U albumina ≥ 35 g/L qabel it-trattament		
Iva (għat-tliet parametri elenkati hawn fuq)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Le (għal kull parametru elenkat hawn fuq)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= fetoprotein alfa fis-serum		

F' individwi bi tliet valuri tal-laboratorju kollha favorevoli bl-linja ta' baži (AFP <20 ng / mL, plejtlits $\geq 90 \times 10^9 / L$, u albumina ≥ 35 g / L), rati ta' rikaduta kienu simili f'individwi kkurati għal 12 jew 24 ġimgħa.

TURQUOISE-III: naïve għall-kura jew bl-esperjenza ta' pegIFN+RBV, b'ċirrozi kkumpensata

Disinn: multicentriku globali, tikketta miftuħa
Trattament: Viekirax u dasabuvir mingħajr b'ribavirin għal 12-il ġimgħa

60 pazjent kienu randomizzati u trattati, u 60/60 (100%) kisbu SVR12. Karatteristiċi ewlenin huma murija hawn taht.

Tabella 15. Demografiji ewlenin f' TURQUOISE-III

Karatteristiċi	N=60
Eta, snin medja (firxa)	60.5 (26-78)
Sess maskil, n (%)	37 (61)
Qabel it-trattament ta' HCV:	
naïve, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Linja baži ta' albumina, medja g/L	40.0
<35, n (%)	10 (17)
>35, n (%)	50 (83)
Linja baži tal-ghadd ta' plejtlits, medja ($\times 10^9/L$)	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
> 90, n (%)	47 (78)

Analizi migbura ta' provi klinici

Durabbiltà tar-rispons

Globalment, 660 individwu fil-provi klinici tal-Fażi 2 u 3 kellhom riżultati HCV RNA kemm għall-punti ta' tmien SVR12 kif ukoll SVR24. Fost dawn l-individwi, il-valur imbassar pożittiv ta' SVR12 fuq SVR24 kien 99.8%.

Analizi tal-effikaċja migbura

Fi provi klinici tal-Fażi 3, 1075 individwu (inkluż 181 b'ċirrozi kkumpensata) b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1 rċevew ir-regim irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2). Tabella 16 turi r-rati SVR għal dawn l-individwi.

F'individwi li rċevew ir-regim irrakkomandat, 97% laħqu SVR globali (fost liema 181 individwu b'ċirrozi kkumpensata laħqu 97% SVR), filwaqt li 0.5% esperjenzaw avvanz viroloġiku u 1.2% esperjenzaw rikaduta wara l-kura.

Tabella 16. Rati SVR12 għal korsijiet ta' kura rrakkomandati mill-popolazzjoni tal-pazjenti

Tul tal-kura	Ġenotip 1b HCV Viekirax u dasabuvir		Ġenotip 1a HCV Viekirax u dasabuvir ma' RBV	
	Minghajr ċirrozi	B'ċirrozi kkumpensata	Minghajr ċirrozi	B'ċirrozi kumpensata
	12 Ġimgha	12 Ġimgha	12 Ġimgha	24-il ġimgha
Naïve għall-kura	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Li esperjenzaw pegIFN + RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Qabel ma rkadew	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Qabel rispons parzjali	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Qabel l-ebda rispons	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (44/47)
Fallimenti oħra b pegIFN/RBV	0	100% (18/18) ⁺	0	0
TOTAL	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+ Tipi oħra ta' fallimenti ta' pegIFN/RBV jinkludu każijiet li ma rrispondewx għat-trattament, rikaduta avvanz jew falliment ieħor ta' pegIFN li kienu inqas iddokumentati sew.

Viekirax minghajr ribavirin u minghajr dasabuvir kien ukoll evalwat f' individwi infettati tal-ġenotip 1b fil-Fażi 2 tal- istudji M13-393 (PEARL-I) u M12-536. PEARL I kien sar fl-Istati Uniti u l-Ewropa, M12-536 fil-Ġappun. Individwi studjati li esperjenzaw trattament kineu kienu primarjament pegIFN + RBV minghajr rispons. Id-dożi ta' ombitasvir, paritaprevir, ritonavir kienu 25 mg, 150 mg, 100 mg darba kuljum f'PEARL-I, filwaqt li d-doża ta' paritaprevir kienet ta' 100 mg jew 150 mg fl-istudju M12-536. Tul tat-trattament kien ta' 12-il ġimgha f'individwi naïve għat-trattament, 12-24 ġimghat għall-individwi li esperjenzaw trattament u 24 ġimgha għall-individwi b'ċirrozi. B'mod ġenerali, 107 minn 113 individwi minghajr ċirrozi u 147 minn 155 individwi b'ċirrozi kisbu SVR12 wara 12-24-il ġimgha ta' trattament.

Viekirax ma' ribavirin & mingħajr dasabuvir ġie evalwat għal 12-il ġimgħa f'individwi naïve għat-trattament b' ġenotip 1u f'individwi mhux ċirrotiċi li esperjenzaw trattament fi studju fażi 2 M11-652 (Aviator). Id-dożi ta' paritaprevir kienu ta' 100 mg u 200 mg u dak ta' ombitasvir kien ta' 25 mg. Ribavirin kellu doża ibbażata fuq il-piż (1000 mg – 1200 mg kuljum). B'mod ġenerali, 72 minn 79 individwi li kienu naïve għat-trattament (45 minn 52 GT1a u 27 minn 27 GT1b) u 40 minn 45 individwi li esperjenzaw trattament (21 minn 26 GT1a u 19 minn 19 GT1b) kisbu SVR12 wara 12-il ġimgħa ta' trattament.

Impatt ta' ribavirin f'agġustament tad-doża fuq probabbiltà ta' SVR

Fi provi kliniċi tal-Fażi 3, 91.5% tal-individwi ma kellhomx bżonn doża ta' agġustamenti fid-doża ta' ribavirin matul it-terapija. Fi 8.5% tal-individwi li kellhom agġustament fid-doża ta' ribavirin matul it-terapija, ir-rata ta' SVR (98.5%) kienet komparabbli għall-individwi li żammew id-doża ta' bidu ta' ribavirin tagħhom matul il-kura.

TURQUOISE-I: naïve għall-kura jew bl-esperjenza ta' pegIFN+RBV b'ko-infezzjoni b'HTV GT1 jew GT4/HIV, mingħajr ċirrożi jew b'ċirrożi kkompensata

Disinn: każwali, multiċentriku globali, tikketta miftuħa
 Trattament: Viekirax mingħajr jew b'dasabuvir amministrat flimkien ma' jew mingħajr ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12 jew 24-il ġimgħa

Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ f'pazjenti b' ko-infezzjoni ta' HCV/HIV. Suġġetti HCV GT1- jew 4-infettati b'infezzjoni tal-HIV-1 li kienu fuq kors ta' terapija antiretrovirali (ART) HIV-1 li kienu inkluzi ritonavir imsahħaħ b'atazanavir, raltegravir, dolutegravir (it-tieni Parti biss), jew darunavir (Parti 1b u t-tieni Parti GT4 biss)- amministrati fl-istess ħin b'sinsla ta' tenofovir + emtricitabine jew lamivudine.

Parti 1 tal-istudju kienet ko-orti pilota Fażi 2 li tikkonsisti f'2 partijiet, Parti 1a (63 suġġetti) u Parti 1b (22 suġġetti). Il-Parti 2 kienet ko-orti ta' Fażi 3 li tikkonsisti minn 233 suġġett.

F'Parti 1a, is-suġġetti kollha rċewew Viekirax u dasabuvir b'ribavirin għal 12 jew 24 ġimgħa. Individwi trattati (N=63) kellhom età medja ta' 51-il sena (medda 31 sa 69); 24% kienu Suwed; 19% tal-individwi kellhom ċirrożi kkompensata; 67% tal-individwi kienu naïve għall-kura ta' HCV; 33% fallelw qabel it-trattament bi pegIFN/RBV; 89% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a HCV.

Fil-Parti 1b, is-suġġetti kollha rċewew Viekirax u dasabuvir b'ribavirin għal 12-il ġimgħa. Individwi trattati (N = 22) kellhom età medjana ta' 54 sena (medda minn 34 sa 68); 41% kienu l-Iswed; 14% kellhom ċirrożi kkompensata; 86% ma kinux irċewew trattamenti għall-HCV; 14% ma rnexxielhomx jiehdu trattament minn qabel b' pegIFN / RBV; 68% kellhom infezzjoni b'HCV ġenotip 1a.

Fil-Parti 2, suġġetti b'HCV GT1 irċewew Viekirax u dasabuvir bi ribavirin jew mingħajru għal 12 jew 24 ġimgħa. Suġġetti b'HCV GT4 irċewew Viekirax b'ribavirin għal 12 jew 24 ġimgħa. Individwi trattati (N = 233) kellhom età medjana ta' 49 sena (firxa: 26-69); 10% kienu l-Iswed; 12% kellhom ċirrożi kkompensata; 66% ma kellhomx kura; 32% kienu fallelw trattament minn qabel b'pegIFN / RBV; 2% kienu fallelw trattament minn qabel ma 'sofosbuvir.

It-Tabella 17 turi l-analizi primarja tal-effikaċja ta' SVR12 imwettqa fuq individwi b'HCV GT1 / HIV-1 infezzjoni li rċeviet kors rakkomandat fil-Parti 2 tal-istudju TURQUOISE-I.

Tabella 17. Valutazzjoni Primarja SVR12 għall-Parti 2 Suġġetti b'HCV GT1 / HIV-1 infezzjoni fl-TURKIJA

Punt ta' tmiem	Viekirax u dasabuvir minghajr u b'ribavirin għal 12 jew 24 Ġimgħa N = 200^a
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97.0) [93.6, 98.6]
Riżultati għall-individwi minghajr SVR12	
Riżultati għall-individwi minghajr SVR12	
Rikaduta wara t-trattament	1
Oħrajn ^b	4

- a. Tinkludi s-suġġetti kollha ta' HCV GT1 fil-Parti 2 esklużi l-individwi ta' l-Arm G li ma rċevewx kors rakkomandat.
- b. Tinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers, telf għal segwitu jew irtirar tas-suġġetti, u suġġetti b'infezzjoni mill-ġdid

Analizi tal-effikaċja mwettqa fuq partijiet oħra tal-istudju wrew rati ta' SVR12 simili ħafna. Fil-Parti 1a, SVR12 inkiseb b'29/31 (93.5%) suġġetti fuq il-fergħa ta' 12-il ġimgħa (95% CI: 79.3%, 98.2%) u b'29/32 (90.6%) suġġetti fuq il-fergħa ta' 24 ġimgħa (95% CI: 75.8% - 96.8%). Kien hemm rikaduta waħda fil-fergħa ta' 12-il ġimgħa u falliment viroloġiku waqt it-trattament fil-fergħa ta' 24 ġimgħa. Fil-Parti 1b, SVR12 inkiseb b'22/22 (100%) suġġetti (95% CI: 85.1%, 100%). Fil-Parti 2, SVR12 inkiseb minn 27/28 (96.4%) suġġetti b' ko-infezzjoni HCV GT4 / HIV-1 (95% CI: 82.3%, 99.4%) minghajr fallimenti viroloġiċi.

Ir-rati ta' SVR12 f'individwi b'ko-infezzjoni ta' HCV/HIV-1 għalhekk kienu konsistenti ma' r-rati ta' SVR12 fil-provi kliniċi ta' fażi 3 ta' individwi mono-infettati b'HCV.

CORAL-I: naïve għall-kura jew bl-esperjenza ta' pegIFN+RBV, mill-inqas tlett xhur wara t-trapjant tal-fwied jew 12-il xahar wara it-trapjant tal-kliwi

Disinn: każwali, multiċentriku globali, tikketta miftuħa

Trattament: Viekirax u dasabuvir għal 12 jew 24 ġimgħa b'ribavirin jew minghajru (doża magħzula mill-investigatur) għall-infezzjoni GT1 u GT4

Id-doża ta' ribavirin kellha tithalla għad-diskrezzjoni tal-investigatur, b' ħafna pazjenti jirċievu 600 sa 800 mg kuljum b'ħala doża tal-bidu, u ħafna mill-pazjenti jirċievu wkoll 600 sa 800 mg kuljum fl-aħħar tat-trattament.

F'suġġetti li kollhom trapjant tal-fwied, l-ebda ċirrozi u l-infezzjoni GT1, il-pazjenti kienu kkonsenjati b'Viekirax u dasabuvir għal 12-24 ġimgħa, bi jew minghajr RBV. Suġġetti b' trapjanti tal-fwied b'ċirrozi ġew dożati b'Viekirax u dasabuvir ma' RBV (GT1a għal 24 ġimgħa [n = 4], GT1b għal 12-il ġimgħa [n = 2]). Is-suġġetti b'trasplan tal-kliwi u minghajr ċirrozi ġew dożati għal 12-il ġimgħa (b'RBV għal GT1a [n = 9], minghajr RBV għal GT1b [n = 3]). Suġġetti bi trapjant tal-fwied u b'infezzjoni GT4 ġew dożati b'Viekirax b'RBV (mhux ċirrotiċi għal 12-il ġimgħa [n = 2] u ċirrotiċi għal 24 ġimgħa [n = 1]). Id-doża ta' ribavirin thalliet għad-diskrezzjoni tal-investigatur, ħafna mill-individwi li kienu qed jirċievu 600 sa 800 mg kuljum b'ħala doża tal-bidu, u ħafna mill-individwi wkoll jirċievu 600 sa 800 mg kuljum fit-tmiem tal-kura.

Total ta' 129 suġġett ġew ittrattati, 84 bi GT1a, 41 bi GT1b, 1 bi GT1 oħrajn, 3 b'infezzjoni ta' GT4. B'mod ġenerali, 61% kollhom stadju ta' fibrozi F0-F1, 26% F2, 9% F3, u 4% F4. 61% kollhom esperjenza

ta' trattament għal l-HCV qabel it-trapjant. Għal medikazzjoni immunosoppressiva, hafna mill-individwi kienu qed jieħdu tacrolimus (81%), filwaqt li l-bqija jieħdu cyclosporine.

Fost is-suġġetti GT1 kollha li b'trapjant tal-fwied wara, 111/114 (97.4%) kisbu SVR12; b'2 trattament ta' wara l-irkadar u 1 avvanz fit-trattament. Fost is-suġġetti GT1 b'trapjant tal-kliwi wara, 9/12 (75%) kisbu SVR12; madankollu, ma kienx hemm fallimenti viroloġiċi. Tt-3 suġġetti kollha (100%) b'infezzjoni ta' GT4 b'trapjanti wara l-fwied kisbu SVR12.

Provi kliniċi f'individwi li qegħdin jirċievu terapija ta' sostituzzjoni ta' opjojdi

Fil-fażi 2, multicentriku, open-label, studju b'fergħha waħda, 38 li kienu naïve għall-kura jew bl-esperjenza fit-trattament ta' pegIFN/RBV, individwi mhux biċ-ċirrozi bl-infezzjoni tal-ġenotip 1 li kienu fuq doża stabbli ta' methadone (N=19) jew buprenorphine +/- naloxone (N=19) irċewew 12-il ġimgha ta' Viekirax u dasabuvir ma' ribavirin. Individwi trattati kellhom età medja ta' 51 sena (medda: 26 sa 64); 65.8% kienu kienu rġiel u 5.3% kienu Suwed. Il-maġġoranza (86.8%) kellhom livelli ta' HCV RNA tal-linja ta' bażi ta' mill-inqas 800,000 IU / mL u il-maġġoranza (84.2%) kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a; 15.8% kellhom fibrozi portali (F2) u 5.3% kellhom fibrozi li tghaqad (F3); u 94.7% kienu naïve qabel it-trattament ta' HCV.

Globalment, 37 (97.4%) minn 38 individwi kisbu SVR12. L-ebda individwi ma esperjenzaw fuq trattament b'fallimentt viroloġiku jew rikaduta.

RUBY-I: li kienu naïve għal-kura jew pegIFN + RBV b'esperjenza bi jew mingħajr ċirrozi li għandhom indeboliment sever tal-kliwi jew mard tal-kliwi tal-aħħar stadju (ESRD)

Disinn: multicentriku, open-label

Trattament: Viekirax u dasabuvir bi jew mingħajr RBV għal 12 jew 24 ġimghat

Indeboliment renali sever jew ESRD jinkludi CKD Stadju 4 definit bħala eGFR <30-15 mL/min/1.73 m² jew CKD Stadju 5 definit bħala <15 mL/min/1.73 m² jew li jeħtieġu emodijaliżi. Individwi ttrattati (N = 68) kellhom età medjana ta' 58 sena (firxa: 32-77 sena); 83.8% kienu rġiel; 58.8% kienu Suwed; 73.5% tas-suġġetti kienu infettati b'HCV GT1a; 75.0% kellhom l-Istadju 5 CKD u 69.1% kienu fuq l-emodijaliżi.

Erbgħa u sittin mis-68 (94.1%) individwi kisbu SVR12. Individwu wiehed kellu rikaduta fil-Ġimgha 4 ta' wara l-kura, 2 individwi waqfqu qabel iż-żmien l-istudju tad-droga u individwu 1 kellhom dejta nieqsa ta' SVR12.

Ara wkoll is-Sezzjoni 4.8 għad-diskussjoni ta' informazzjoni dwar is-sigurtà għal RUBY-I.

Fi studju ieħor ta' open-label fażi 3b li evalwa 12-il ġimgha ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir u mingħajr RBV f'pazjenti li ma kinux ċirrotiċi, li qadt ma ħadu kura GT1a u GT4 b'CKD stadju 4 jew 5, ir-rata ta' SVR12 kienet 94.4% (17/18), mingħajr l-ebda individwi ma kellhom nuqqas ta' falliment viroloġiku waqt it-trattament jew rikaduta.

Provi kliniċi f'individwi b'epatite C kronika tal-ġenotip 4

PEARL- I- naïve għall-kura, ġenotip 4 jew bl-esperjenza ta' pegIFN + RBV mingħajr ċirrozi

Disinn: każwali, multicentriku globali, tikketta miftuħa

Trattament: naïve għall-kura: Viekirax mingħajr ribavirin jew b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgha

Bl-esperjenza ta' pegIFN + RBV: Viekirax b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgħa

Pazjenti (N=135) kellhom età medja ta' 51 sena (medda: 19 sa 70); 63.7% kienu naïve għall-kura, 17.0% kienu ma rrispondewx qabel b'punteġġ ta' pegIFN/RBV, 6.7% kellhom rispons parzjali qabel pegIFN/RBV, 12.6% irkadew qabel pegIFN/RBV, 65.2% kienu rġiel; 8.9% kienu Suwed, 69.6% kellhom livelli ta' RNA ta' HCV ta' mill-anqas 800,000 IU/mL; 64.7% kellhom fibrozi li tghaqqad (F3).

Tabella 18. Rati ta' rispons ta' SVR12 għal individwi infettati b'ġenotip 4 naïve għall-kura, jew kienu trattati qabel bi pegIFN/RBV 4 f'PEARL I

Riżultat ta' kura	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* għal 12-il ġimgħa					
	Naïve għall-kura		Naïve għall-kura		Esperjenza b'pegIFN + RBV	
	B'RBV		Mingħajr RBV		B'RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
SVR12 Globali	42/42	100%	40/44	90.9%	49/49	100
Riżultat ta' pazjenti mingħajr SVR12						
F'kura VF	0/42	0	1/44	2.3%	0/49	0
Rikaduta	0/42	0	2/44	4.5%	0/49	0
Oħrajn	0/42	0	1/44	2.3%	0/49	0

* Pilloli ta' ombitasvir, pilloli ta' paritaprevir u pilloli ta' ritonavir mogħtija separatament.

AGATE-1 – naïve għall-kura jew pazjenti bl-esperjenza ta' pegIFN + RBV b'ċirrozi kkompensata

Disinn: każwali, multiċentriku globali, tikketta miftuħa

Trattament: Viekirax b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12 jew 16-il ġimgħa

Individwi kellhom età medja ta' 56 sena (medda: 32-81); 50% kienu naïve għall-kura, 28% kienu qabel li ma rrispondewx għal pegIFN / RBV; 10% kienu qabel li irrispondew parzjalment għal pegIFN / RBV, 13% kienu qabel li kellhom rikaduta għal pegIFN / RBV; 70% kienu rġiel; 17% kienu Suwed; 73% kellhom livelli ta' HCV RNA bil-linja bażi ta' mill-inqas 800,000 IU għal kull mL; 17% kellhom għadd tal-plejtlits ta' inqas minn 90×10^9 għal kull L; u 4% kellhom albumina inqas minn 3.5 mg għal kull dL.

Tabella 19 SVR12 għal Individwi Infettati b'HCV ġenotip 4 b'Ċirrozi Kkompensata

	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir b' RBV	
	12 il-Ġimgħa	16 il-Ġimgħa
SVR12 % (n/N)	97% (57/59)	98% (60/61)
Riżultat ta' pazjenti mingħajr SVR12		
F'kura Falliment Viroloġiku	2 (1/59)	0 (0/61)
Rikaduta	0 (0/57)	0 (0/59)
Oħrajn	2 (1/59)	2 (1/61)

Popolazzjoni pedjatrika:

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferentiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji bi Viekirax f'wieħed jew iktar sottosettijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' epatite Ċ kronika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-proprietajiet farmakokinetiċi tal-kombinazzjoni ta' Viekirax ma' dasabuvir ġew evalwati f'individwi adulti b'saħħithom u f'individwi b'epatite Ċ kronika. It-Tabella 20 turi s- C_{max} u AUC ta' Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg darba kuljum ma' dasabuvir 250 mg darbtejn kuljum wara dozi multipli mal-ikel f'voluntiera b'saħħithom.

Tabella 20. C_{max} medju ġeometriku, AUC ta' dozi multipli ta' Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg darba kuljum ma' dasabuvir 250 mg darbtejn kuljum mal-ikel f'voluntiera b'saħħithom

	C_{max} (ng/ml) (% CV)	AUC (ng*hr/ml) (% CV)
Ombitasvir	127(31)	1420 (36)
Paritaprevir	1470 (87)	6990 (96)
Ritonavir	1600 (40)	9470 (41)

Assorbiment

Ombitasvir, paritaprevir u, ritonavir, kienu assorbiti wara għoti orali b' T_{max} ta' madwar 4 sa 5 sigħat. Filwaqt li l-espożizzjonijiet għal ombitasvir żdiedu b'mod proporzjonali għad-doża, l-espożizzjonijiet għal paritaprevir u ritonavir żdiedu b'mod akbar milli proporzjonali għad-doża. L-akkumulazzjoni hija minima għal ombitasvir u madwar darba u nofs sa darbtejn għal ritonavir u paritaprevir. Stat fiss għall-farmakokinetika għall-kombinazzjoni tintlahaq wara madwar 12-il jum ta' dożaġġ.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' ombitasvir u paritaprevir kienet ta' madwar 50% meta jingħata mal-ikel bħala Viekirax.

Effett ta' paritaprevir/ritonavir fuq ombitasvir u dasabuvir

Fil-preżenza ta' paritaprevir/ritonavir, l-espożizzjonijiet ta' dasabuvir naqsu b'madwar 50% sa 60% filwaqt l-espożizzjonijiet ta' ombitasvir żdiedu bi 31-47%.

Effett ta' ombitasvir fuq paritaprevir/ritonavir jew dasabuvir

Fil-preżenza ta' ombitasvir, paritaprevir l-espożizzjonijiet kienu affettwati minimament (5% sa 27% bidla) filwaqt l-espożizzjonijiet ta' dasabuvir żdiedu b'madwar 30%.

Effett ta' dasabuvir fuq paritaprevir/ritonavir u ombitasvir

Fil-preżenza ta' dasabuvir, paritaprevir l-espożizzjonijiet żdiedu bi 50% sa 60% filwaqt ma kienx hemm ebda bidla fl-espożizzjonijiet ta' ombitasvir.

Effetti tal-ikel

Ombitasvir, paritaprevir u, ritonavir għandhom jingħataw mal-ikel. Il-provi kliniċi kollha b'ombitasvir, paritaprevir u, ritonavir twettqu wara l-għoti mal-ikel.

L-ikel zied l-espożizzjoni (AUC) ta' ombitasvir, paritaprevir, u ritonavir sa 82%, 211% u 49%, rispettivament relattiv għall-istat sajjem. Iż-żieda fl-espożizzjoni kienet simili, irrispettivmanet mit-tip ta' ikla (eż. b'hafna xaham meta mqabbel ma' xaham moderat (madwar 600 Kcal meta mqabbel ma' madwar 1000 Kcal). Biex jiġi mmassimizzat l-assorbiment, Viekirax għandu jittiehed mal-ikel mingħajr ma jiġi kkunsidrat il-kontenut ta' xaham u kaloriji.

Distribuzzjoni

Ombitasvir, paritaprevir u ritonavir huma marbuta hafna mal-proteini fil-plażma. L-irbit mal-proteina tal-plażma ma jiġix mibdul b'mod validu f'individwi b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied. Il-proporzjonijiet ta' demm ma' konċentrazzjoni fil-plażma tal-bniedem varjaw minn 0.6 sa 0.8, u dan jindika li ombitasvir, paritaprevir u dasabuvir kienu ddistribwiti b'mod preferenzjali fil-kompartiment tal-plażma tad-demm kollu. Madwar 99.9% mill-Ombitasvir kien marbut mal-proteini fil-plażma tal-bniedem. Madwar 97-98.6% mill-Paritaprevir kien marbut mal-proteini fil-plażma tal-bniedem. Aktar minn 99% mir-Ritonavir kien marbut mal-proteini fil-plażma tal-bniedem.

Dejta *in vitro* tindika li paritaprevir huwa substrat għat-trasportaturi tat-tehid epatiku tal-bniedem, OATP1B1 u OATP1B3.

Bijotrasformazzjoni

Ombitasvir

Ombitasvir huwa metabolizzat permezz tal-idrolisi amide segwit minn metabolizmu ossidattiv. Wara doża unika ta' 25 mg ta' ¹⁴C-ombitasvir mogħti waħdu, il-medicina ewlenija mhux mibdula ammontat għal 8.9% tar-radjuattività totali fil-plażma; kienu identifikati total ta' 13-il metabolit fil-plażma tal-bniedem. Dawn il-metaboliti mhumex mistennija li jkollhom attività antivirali jew attività farmakoloġika mhux fil-mira.

Paritaprevir

Paritaprevir huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP3A4 u f'tit anqas minn CYP3A5. Wara l-ġħoti ta' doża orali ta' 200 mg/100 mg ta' ¹⁴C paritaprevir /ritonavir lil bnedmin, il-medicina ewlenija kienet il-komponent ewleni li jiċċirkola, u jammonta għal madwar 90% tar-radjuattività fil-plażma. Ġew identifikati tal-anqas 5 metaboliti minuri ta' paritaprevir fiċ-ċirkolazzjoni li ammontaw għal madwar 10% tar-radjuattività fil-plażma. Dawn il-metaboliti mhumex mistennija li jkollhom attività antivirali.

Ritonavir

Ritonavir huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP3A u f'tit anqas minn CYP2D6. Kważi r-radjuattività fil-plażma kollha wara doża unika ta' 600 mg ta' ¹⁴C-soluzzjoni orali ta' C-ritonavir fil-bnedmin kienet attribwita lil ritonavir mhux mibdul.

Eliminazzjoni

Ombitasvir

Wara d-dożaġġ ta' ombitasvir / paritaprevir / ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir, il-half-life medja fil-plażma ta' ombitasvir kienet madwar 21 sa 25 sigħat. Wara doża waħda ta' 25mg ta' ¹⁴C- ombitasvir madwar 90% tar-radjuattività ġiet irkuprata fl-ippurgar u 2% fl-awrina. Medicina oriġinali mhux mibdula

ammontat għal 88% ta' radjuattività totali li giet irkuprata mill-ippurgar, li tindika li l-eskrezzjoni biljari hija passaġġ ta' eliminazzjoni ewlenija għall-ombitasvir.

Paritaprevir

Wara dożaġġ ta' ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir ma' dasabuvir jew mingħajru, il-half-life medja fil-plażma ta' paritaprevir kienet madwar 5.5 siegħa. Wara doża ta' 200 mg, id-doża ta' ^{14}C - paritaprevir b' 100 mg ta' ritonavir, madwar 88% tar-radjuattività giet irkuprata fl-ippurgar b' radjuattività limitata (8.8%) fl-awrina. Metaboliżmu kif ukoll l-eskrezzjoni biljari tal-medicina oriġinali jikkontribwixxu għall-eliminazzjoni ta' paritaprevir

Ritonavir

Wara dożaġġ ta' ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir, il-half-life medja ta' ritonavir kienet madwar 4 sigħat. Wara doża ta' 600 mg ta' soluzzjoni orali ta' ^{14}C -ritonavir, 86.4% tar-radjuattività giet irkuprat fl-ippurgar u 11.3% tad-doża tneħħiet fl-awrina.

Interazzjoni tad-dejta *in vitro*

Ombitasvir u paritaprevir, ma jinibixxux it-trasportatur tal-anjonu organiku (OAT1) *in vivo* u mhumiex mistennija li jinibixxu t-trasportaturi tal-ketajin organika (OCT1 u OCT2), it-trasportaturi tal-enajin organiku (OAT3), jew proteini tal-estrużjoni ta' hafna medicini u tossini (MATE1 u MATE2K) f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Ritonavir ma jinibixxix OAT1 u mhuwiex mistenni li jinibixxi OCT2, OAT3, MATE1 u MATE2K f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studji kliniċi Fażi 3, zieda ta' 10 snin jew tnaqqis fl-età minn 54 sena (l-età medjana fl-istudji Fażi 3) ser tirriżulta f'bidla < 10 % fl-espożizzjonijiet ta' ombitasvir u < 20% bidla fl-espożizzjonijiet ta' paritaprevir.. M'hemm l-ebda informazzjoni farmakokinetika f'pazjenti > 75 sena.

Piż tal-ġisem jew ġeneru

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studji kliniċi Fażi 3, individwi nisa jkollhom jkollhom espożizzjonijiet ta' madwar 55% oghla, 100% oghla u 15% oghla ta' ombitasvir, paritaprevir u ta' ritonavir milli individwi rġiel. Madankollu, l-ebda aġġustament ta' doża ibbażata fuq is-sess hija ġustifikata. Bidla ta' 10 kg fil-piż tal-ġisem minn 76 kg (piż medjan fil-studji Fażi 3) se jirriżulta f' bidla ta' < 10% fl-espożizzjonijiet ta' ombitasvir, u l-ebda bidla fil-espożizzjonijiet ta' paritaprevir. Piż tal-ġisem mhuwiex tbassir sinifikanti fil-espożizzjonijiet ta' ritonavir.

Razza jew etniċità

Ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn studji kliniċi Fażi 3, individwi Ażjatiċi kellhom minn 18% sa 21% espożizzjonijiet oghla ta' ombitasvir, u 29 % sa 39% espożizzjonijiet oghla ta' paritaprevir minn individwi mhux Asjatiċi. L-espożizzjonijiet ta' ritonavir kienu komparabbli bejn Asjatiċi u mhux Asjatiċi.

Indeboliment tal-kliwi

Il-bidliet fl-espozizzjonijiet għal ombitasvir, paritaprevir, u ritonavir f'individwi b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi mhumex ikkunsidrati klinikament sinifikanti. Dejta limitata f'pazjenti b'mard renali fl-ahħar stadju tindika li m'hemm ebda tibdil klinikament sinifikanti wkoll fl-esponiment f'dan il-grupp ta' pazjenti. Ebda aġġustament tad-doża ta' Viekirax bi u mingħajr dasabuvir ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat jew sever jew pazjenti fuq dijalisi li għandom mard renali fl-ahħar stadju (ara sezzjoni 4.2).

Il-farmokokinetika tal-kombinazzjoni ta' ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, u ritonavir 100 mg, ma' dasabuvir 400 mg jew mingħajru kienet evalwata f'individwi b'indeboliment hafif (CrCl: 60 sa 89 ml/min), moderat (CrCl: 30 sa 59 ml/min), u sever (CrCl: 15 sa 29 ml/min), tal-fwied.

Wara għoti ta' Viekirax u dasabuvir

Meta mqabbel mal-individwi b'funzjoni renali normali, l-esponiment ta' ombitasvir kienu komparabbli f'individwi b'indeboliment hafif, moderat u sever tal-kliewi. Meta mqabbel mal-individwi b'funzjoni renali normali, il-valuri ta' C_{max} ta' paritaprevir kienu komparabbli, iżda il-valuri ta' AUC kienu 19%, 33% u 45% oghla f'indeboliment renali hafif, moderat u sever, rispettivament. Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' ritonavir tiżdied meta l-funzjoni renali kienet mnaqsa: il-valuri ta' C_{max} u AUC kienu 26% sa 42% oghla, 48% sa 80% oghla u 66% sa 114% oghla f'individwi b'indeboliment renali hafif, moderat u sever, rispettivament.

Wara għoti ta' Viekirax

Wara l-għoti ta' Viekirax, il-bidliet fl-espozizzjonijiet għal ombitasvir, paritaprevir, u ritonavir f'individwi b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi kienu simili għal dawk osservati b'Viekirax meta nġhata ma' dasabuvir, u mhumex ikkunsidrati klinikament sinifikanti.

Indeboliment tal-fwied

Wara għoti ta' Viekirax u dasabuvir

Il-farmokokinetika tal-kombinazzjoni ta' ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg, u ritonavir 100 mg, ma' 400 mg kienet evalwata f'individwi b'indeboliment hafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) u sever (Child-Pugh C) tal-fwied.

F'individwi b'indeboliment hafif tal-fwied, paritaprevir, ritonavir u ombitasvir il-valuri C_{max} u AUC medji naqqsu b'29% sa 48%, 34% sa 40% u sa 8%, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied.

F'individwi b'indeboliment moderat tal-fwied, il-valuri C_{max} u AUC medji ta' ombitasvir u ritonavir naqqsu b'29% sa 30%, 30% sa 33% rispettivament, filwaqt il-valuri C_{max} u AUC medji ta' paritaprevir żdiedu b'26% sa 62% meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

F'individwi b'indeboliment sever tal-fwied, il-valuri C_{max} u AUC medji ta' paritaprevir u żdiedu b'3.2 sa 9.5 darbiet; il-valuri C_{max} medji ta' ritonavir kienu 35% aktar baxxi u l-valuri AUC kienu 13% oghla u l-valuri C_{max} u AUC medji ta' ombitasvir naqqsu b'68% u 54%, rispettivament, meta mqabbel ma' funzjoni normali tal-fwied, għalhekk, Viekirax u dasabuvir ma għandhomx jintużaw f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

F'pazjenti infettati b'HCV, meta mqabbla ma' dawk minghajr ċirrozi, l-AUC ta' paritaprevir żdied min 2.2- sa 2.4-darbiet għal dawk b'ċirrozi kkompensata (Child-Pugh A) u minn 3- sa 4 darbiet għal dawk li kellihom iċ-ċirrozi Child-Pugh B.

Wara għoti ta' Viekirax

Il-farmokokinetika tal-kombinazzjoni ta' ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg, u ritonavir 100 mg, ma gietx evalwata f'individwi b'indeboliment hafif (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) u sever (Child-Pugh C) tal-fwied. Ir-riżultati mill-evalwazzjoni tal-farmokokinetika tal-kombinazzjoni ta' ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg, u ritonavir 100 mg, ma' dasubuvir 400 mg tista' tiġi estrapolata għall-kombinazzjoni ta' ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg, u ritonavir 100 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmokokinetika ta' Viekirax f'pazjenti pedjatriki ma giex stabbilita (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ombitasvir

Ombitasvir u l-metaboliti tal-bniedem inattivi ewlenin tiegħu (M29, M36) ma kinux ġenotossiċi f'batteriji ta' analizijiet *in vitro* jew *in vivo*, inkluż mutageniċità batterika, aberrazzjoni tal-kromożomi permezz ta' analizijiet tal-limfoċiti periferali tad-demm tal-bniedem u ta' mikronuklei tal-ġrieden *in vivo*.

Ombitasvir ma kienx karċinoġeniku f'studju tal-ġrieden transġeniċi ta' 6 xhur sal-ogħla dożaġġ ittestjat (150 mg/kg/kuljum), li rrizulta f'espożizzjonijiet ta' AUC ta' ombitasvir madwar 26 oghla minn dawk fil-bnedmin fid-doża klinika rrakkomandata ta' 25 mg.

Bl-istess mod, ombitasvir ma kienx karċinoġeniku fi studju ta' sentejn fuq firien sa l-ogħla doża ttestjata (30 mg għal kull kg kuljum), li jirriżulta f'espożizzjonijiet ta' ombitasvir madwar 16-il darba oghla minn dawk fil-bnedmin fi 25 mg.

Ombitasvir wera malformazzjonijiet fil-fniek f'esponimenti fattibbli u massimi ta' 4 darbiet oghla mill-esponiment tal-AUC fid-doża klinika rrakkomandata. Malformazzjonijiet b'incidenza baxxa kienu osservati l-aktar fl-għajnejn (mikroftalmija) u s-snien (inċizuri assenti). Fi ġrieden, żieda fl-incidenza tal-għatu tal-għajn miftuħa kien preżenti fil-feti tal-ommijiet amministrati b'ombitasvir; madankollu, ir-relazzjoni mat-trattament b'ombitasvir hija incerta. Il-metaboliti tal-bniedem inattivi, ewlenin ta' ombitasvir ma kinux teratoġeniċi fil-ġrieden f'espożizzjonijiet madwar 26 darba oghla milli fil-bnedmin fid-doża klinika rrakkomandata. Ombitasvir ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità meta kien evalwat fil-ġrieden.

Ombitasvir mhux mibdul kien il-komponent prinċipali osservat fil-ħalib tal-firien li qed iredgħu, minghajr effett fuq il-frieh. Il-materjal derivat minn Ombitasvir kien ittrasferit b'mod minimu mill-plaċenta f'firien tqal.

Paritaprevir /ritonavir

Paritaprevir kien pożittiv f'test ta' aberrazzjoni tal-kromożomi tal-bniedem *in vitro*. Paritaprevir kien negattiv f'analizi ta' mutazzjoni tal-batterja, u f'żewġ analizijiet tossikoloġiċi ġenetiċi *in vivo* (testijiet ta' Comet tal-fwied tal-firien u l-mikronukleu tal-mudullun tal-firien).

Paritaprevir/ritonavir ma kienx karċinoġeniku f' studju tal-ġrieden transġeniċi ta' 6 xhur sal-oghla dożaġġ ittestjat (300 mg/30 mg/kg/kuljum), li rriżulta f' espożizzjonijiet ta' AUC ta' paritaprevir madwar 38 darba oghla minn dawg fil-bnedmin fid-doża rrakkomandata ta' 150 mg. Bl-istess mod, paritaprevir /ritonavir ma kienx karċinoġeniku f' studju tal-ġrieden transġeniċi ta' sentejn sal-oghla dożaġġ ittestjat (300 mg/30 mg/kg/kuljum), li rriżulta f' espożizzjonijiet ta' AUC ta' paritaprevir madwar 8 darbiet oghla minn dawg fil-bnedmin f' 150 mg.

Paritaprevir/ritonavir urew malformazzjonijiet (għotjien tal-ġhajnejn miftuhin) b' inċidenza baxxa fi ġrieden f' espożizzjonijiet ta' 32/8 darbiet oghla mill-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinika rrakkomandata. Paritaprevir/ritonavir ma kellhomx effetti fuq il-vijabilità tal-embriju-fetu jew fuq il-fertilità meta evalwati fil-firien b' esponimenti 2 sa 8 darbiet oghla mill-espożizzjoni fil-bnedmin fid-doża klinika rrakkomandata.

Paritaprevir u l-prodott tal-idrolożi tiegħu M13 kienu l-komponenti principali osservati fil-ħalib tal-firien li qed iredgħu, mingħajr effett fuq il-frieh. Il-materjal derivat minn paritaprevir kien ittrasferit b' mod minimu mill-plaċenta f' firien tqal.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Copovidone

Tocofersolan

Propylene glycol monolaurate

Sorbitan monolaurate

Colloidal anhydrous silica (E 551)

Sodium stearyl fumarate

Kisja tal-pillola

Poly(vinyl alcohol) (E 1203)

Macrogol (3350)

Talc (E 553b)

Titanium dioxide (E 171)

Iron oxide red (E 172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ta' ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta'dak li hemm ġo fih

Pakketti ta' folji tal-aluminju PVC/PE/PCTFE

Daqs ta' pakkett ta' 56 pilloli (kartuna multiplika fiha 4 kartun intern ta' 14 pilloli kull waħda).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/982/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Jannar 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Settembru 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
GERMANY

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta il sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra ta' pakkett multiplu li fih 56 (4 pakketti ta 14-il) pillola miksijin b'rita - inkluż kaxxa blu

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viekirax 12.5 mg / 75 mg / 50 mg pilloli miksijin b'rita
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 12.5 mg ta' ombitasvir, 75 mg ta' paritaprevir u 50 mg ta' ritonavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu: 56 (4 pakketti ta' 14) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali
Hu żewġ pilloli filgħodu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/982/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

viekirax

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra ta' pakkett multiplu li fih 14-il pillola miksijin b'rita - minghajr kaxxa bla

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Viekirax 12.5 mg / 75 mg / 50 mg pilloli miksijin b'rita
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 12.5 mg ta' ombitasvir, 75 mg ta' paritaprevir u 50 mg ta' ritonavir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
Parti minn pakkett multiplu, ma jistghux jinbiegħu b'mod separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali
Hu żewġ pilloli filgħodu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/982/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

viekirax

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA TAL-FOJL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Viekirax 12.5 mg / 75 mg / 50 mg pilloli miksijin b'rita
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AbbVie (bhala logow)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Viekirax 12.5 mg/75 mg/50 mg pilloli miksijin b'rita ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Viekirax u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Viekirax
3. Kif għandek tiehu Viekirax
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Viekirax
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Viekirax u għalxiex jintuża

Viekirax fiha is-sustanzi attivi ombitasvir, paritaprevir u ritonavir. Hija medicina antivirali użata biex titratta adulti bl-epatite Ċ (marda infettiva li taffettwa l-fwied, ikkawżata mill-virus tal-epatite Ċ) kronika (fit-tul).

L-azzjoni kongunta tat-tliet sustanzi attivi twaqqaf il-virus epatite Ċ mill-multiplikazzjoni u li jinfetta ċelluli godda, u b'hekk tinterċetta l-virus mid-demm tiegħek fuq perjodu ta' żmien. Ombitasvir u paritaprevir jibblokkaw żewġ proteini essenzjali għall-virus biex jimmultiplikaw. Ritonavir jaġixxi bħala 'booster' li jtawwal l-azzjoni ta' paritaprevir fil-gisem.

Il-pilloli ta' Viekirax jittiehdu ma' medicini anti-virali oħra bħal dasabuvir u ribavirin. It-tabib tiegħek sejjegħ jikkellek miegħek fuq liema minn dawn il-medicini għandek tiehu ma' Viekirax .

Huwa importanti ħafna li taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif għal medicini antivirali oħra li tiehu ma' Viekirax . Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar il-medicini tiegħek, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Viekirax

Tihux Viekirax

- Jekk inti allergiku għal ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek problemi moderati għal severi tal-fwied minbarra l-epatite Ċ
- Jekk qiegħed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini elenkati fit-tabella ta' hawn taħt. Dan peress li jista' jkun hemm effetti serji u ta' theddida għall-ħajja meta Viekirax jittiehed ma' dawn il-medicini. Dawn il-medicini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Viekirax u Viekirax jista' jaffettwa l-mod li bih jahdmu medicini oħra.

Mediċini li ma ghandekx tiehu ma' Viekirax	
Mediċina jew sustanza attiva	Għan tal-mediċina
alfuzosin	għal prostata mkabbra
amiodarone, disopyramide, dronedarone	użat biex jikkoreġi taħbit tal-qalb irregolari
astemizole, terfenadine	għal sintomi tal-allergija. Dawn il-mediċini jistgħu jkunu disponibbli mingħajr riċetta
atorvastatin, lovastatin, simvastatin, lomitapide	biex jitnaqqas il-kolesterol fid-demm
carbamazepine, phenytoin, phenobarbital	għal epilessija
cisapride	biex itaffi ċerti problemi fl-istonku
clarithromycin, fusidic acid, rifampicin, telithromycin	għall-infezzjonijiet batteriċi
colchicine in patients who have severe problems with their liver or kidneys	għat-trattament tal-attakki tal-gotta
conivaptan	Biex jagħmlu l-livelli tas-sodju fid-demm normali
efavirenz, etravirine, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, nevirapine, indinavir, cobicistat	għal infezzjoni tal-HIV
apalutamide, enzalutamide	għall-kancer tal-prostata
ergotamine, dihydroergotamine	għal uġiħ ta' ras b'emigranja
ergonovine, methylergometrine	jintuża fil-hlas
Mediċini li fihom ethinyloestradiol bħal dawk li jinsabu f'ħafna mil -pilloli kontraċettivi u ċrieki vaginali użati għall-kontraċezzjoni	għall-kontraċezzjoni
itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole	għal infezzjonijiet fungali
midazolam, triazolam (meta jittieħdu mill-ħalq)	għal ansjetà jew problemi fl-irqad
mitotane	għal sintomi ta' tumuri malinni tal-glandoli adrenali
pimozide, lurasidone	għal skizofrenja
quetiapine	għal skizofrenja, disturb bipolari u disturb depressiv maġġuri
quinidine	għal ritmu tal-qalb anormali jew malaria
ranolazine	għal angina kronika (uġiħ fis-sider)
salmeterol	għall-ażżma
sildenafil	meta jintuża biex jikkura disturb fil-qalb u l-grizmejn imsejjah "ipertensjoni arterjali pulmonari"
St. John's Wort (Fexfiex)(<i>hypericum perforatum</i>)	mediċina minn hxejjex għal ansjetà u dipressjoni ħafifa. Din il-mediċina tista' tkun disponibbli mingħajr riċetta
Ticagrelor	iwaqqaf id-demm milli jagħqad

Tiħux Viekirax jekk ikun japplika xi wieħed minn dawn ta' hawn fuq. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Viekirax .

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Viekirax jekk:

- għandek mard tal-fwied minbarra l-epatite Ċ;
- Bhalissa għandek infezzjoni jew kellek infezzjoni preċedenti bil-virus tal-epatite B, minhabba li t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib;
- għandek id-dijabete. Jista' jkollok bżonn monitoraġġ aktar mill-qrib tal-livelli ta' glukożju fid-demm u / jew aġġustament tal-mediċini tad-dijabete tiegħek wara li tibda Viekirax. Xi pazjenti dijabetiċi kellhom livelli baxxi ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija) wara li bdew il-kura b'mediċini bħal Viekirax.

Meta tiegħu Viekirax ma' dasabuvir, għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek is-sintomi li ġejjin peress dawn jistgħu ikunu sinjal ta' problemi tal-fwied li qed imur għall-aġġar:

- Thossok ma tiflaħx (imdardar), ma tiflaħx (tirremetti) jew nuqqas ta' aptit
- Tosserva sfurija tal-ġilda tiegħek jew t'għajnejk
- L-awrina tiegħek hija aktar skura mis-soltu.
- Konfużjoni
- Tinnota nefha fiż-żona tal-istonku tiegħek

Jekk xi wieħed minn dawn t'hawn fuq japplika għalik (jew m'intix żgur), kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiegħu Viekirax.

Għarraf lit-tabib tiegħek jekk għandek storja ta' depressjoni jew mard psikjatriku. Id-depressjoni, inklużi l-ħsibijiet u l-imġieba suwiċidali, giet irrappurtata f'xi pazjenti li ħadu din il-mediċina, b'mod partikolari f'pazjenti bi storja preċedenti ta' depressjoni jew mard psikjatriku jew f'pazjenti li kienu qed jieħdu ribavirin ma' din il-mediċina. Int jew il-persuna li tiegħu ħsiebek għandha wkoll tinforma immedjatement lit-tabib tiegħek b'kull tibdil fl-imġieba jew fil-burdata u kwalunkwe ħsibijiet suwiċidali li jista' jkollok.

Testijiet tad-demm

It-tabib tiegħek sejjer jittestja d-demm tiegħek qabel, matul u wara l-kura b'Viekirax . Dan biex b'hekk it-tabib tiegħek jista':

- Jiddeċiedi x'mediċini oħra għandek tiegħu ma' Viekirax u għal kemm żmien.
- Jikkonferma jekk il-kura tiegħek ħadmitx u jekk intix ħieles mill-virus tal-epatite Ċ.
- Jiċċekkja għal effetti sekondarji ta' Viekirax jew mediċini anti-virali oħra li t-tabib tiegħek ordnalek biex tiegħu ma' Viekirax (bħal "dasabuvir" u "ribavirin").

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Viekirax lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. L-użu ta' Viekirax fit-tfal u l-adolexxenti għadu ma ġiex studjat.

Mediċini oħra u Viekirax

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra.

Hemm xi mediċini li ma **għandekx tiegħu** ma' Viekirax - ara t-tabella preċedenti "Mediċini li ma għandekx tiegħu ma' Viekirax".

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiegħu Viekirax , jekk qiegħed tiegħu xi wahda mill-mediċini fit-tabella ta' hawn taħt. It-tabib jaf ikollu bżonn jibdel id-doża tiegħek ta' dawn il-mediċini. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiegħu Viekirax jekk inti qed tuża kontraċettivi ormonali wkoll. Ara t-taqsimu dwar kontraċezzjoni hawn taħt.

Mediċini li trid tghid lit-tabib tieghek dwarhom qabel ma tiehu Viekirax	
Mediċina jew sustanza attiva	Għan tal-mediċina
alprazolam, diazepam	għall-ansjetà, l-attakki ta' paniku u problemi biex torqod
ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus	biex titrażżan s-sistema immuni
cyclobenzaprine, carisoprodol	għall-spażmi fil-muskoli
Colchicine, għall-pazjenti li testijiet tal-funzjoni tal-kliewi u fwied huma normali	għat-trattament tal-attakki tal-gotta jew deni familjali tal-Mediterran
digoxin, amlodipine, nifedipine, valsartan, diltiazem, verapamil, candesartan, losartan	għall-problemi tal-qalb jew pressjoni għolja tad-demm
Encorafenib	għal kanċer tal-gilda
furosemide	għall-akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem
fostamatinib	għal għadd baxx tal-plejtlits
hydrocodone	għall-uġiġ
levothyroxine	għall-problemi tat-tirojde
rilpivirine, darunavir, atazanavir	għal infezzjoni tal-HIV
Omeprazole, lansoprazole, esomeprazole	għal ulċeri fl-istonku u problemi fl-istonku oħra
ibrutinib, imatinib	għat-trattament ta' xi kanċers tad-demm
fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	biex jitnaqqas il-kolesterol fid-demm
dabigatran	biex iraqqaq id-demm
fexofenadine	għall-hay fever
s-mephenytoin	għall-epilepsija
sulfasalazine	għall-marda infjammatorja tal-musrana
repaglinide	biex jitbaxxa iz-zokkor fid-demm
erythromycin	għall-infezzjonijiet batteriċi
mediċini bi sterojdi jew kortiko-sterojdi (bħal fluticasone)	għal hafna kundizzjonijiet differenti inkluż mard u allergiji serji
trazodone	għall-ansjetà u d-dipressjoni
warfarin u mediċini oħra simili li jissejhu antagonisti tal-vitamina K*	biex iraqqaq id-demm

* It-tabib tieghek jista' jkollu bżonn li jżid il-frekwenza tat-testijiet tad-demm tieghek biex jiċċekkja l-kapaċità tad-demm tieghek biex jagħqad.

Jekk xi wieħed minn dawn t'hawn fuq japplika għalik (jew m'intix żgur), kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tieghek qabel tiehu Viekirax .

Tqala u kontraċezzjoni

L-effetti ta' Viekirax matul it-tqala mhumiex magħrufa. Viekirax m'għandux jintuża matul it-tqala jew f'nisja li jista' jkollhom it-tfal, li mhux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva.

- Inti jew l-partner tieghek għandkom tużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura. Metodi ta' kontraċezzjoni li fihom ethinyloestradiol ma' jistgħux jintużaw f'kombinazzjoni ma' Viekirax. Saqsi lit-tabib tieghek dwar l-aħjar kontraċezzjoni għalik.

Prekawzjonijiet żejda huma meħtieġa jekk Viekirax jittiehed flimkien ma' ribavirin. Ribavirin jista' jikkawża difetti tat-twelid severi. Ribavirin joqod għal żmien twil fil-ġisem wara li l-kura titwaqqaf, u kontraċezzjoni effettiva hija għalhekk meħtieġa kemm waqt il-kura u għal xi żmien wara.

- Hemm riskju għal difetti tat-twelid meta ribavirin jingħata lil pazjenta li toħroġ tqila.
- Jista' jkun hemm ukoll riskju għal difetti tat-twelid jekk ribavirin huwa meħud minn pazjent, li l-partner femminili tiegħu toħroġ tqila.
- Aqra s-sezzjoni "Kontraċezzjoni" tal-fuljetti ta' tagħrif għal ribavirin b'attenzjoni kbira. Huwa importanti li kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa jaqraw l-informazzjoni.
- Jekk int jew il-partner tiegħek toħroġ tqila waqt it-trattament b'Viekirax u ribavirin jew fix-xhur li jsegu, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Treddigh

Ma għandekx tredda' matul il-kura b'Viekirax. Mhux magħruf jekk is-sustanzi attivi f'Viekirax (ombitasvir, paritaprevir u ritonavir) jistgħux jgħaddu għal ġol-halib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

L-effett ta' Viekirax fuq il-hila tiegħek li ssuq jew thaddem magni, mhuwiex magħruf.

Xi pazjenti rrappurtaw sensazzjoni ta' gheja kbira waqt li qed tiehu Viekirax ma' mediċini oħra għall-infezzjoni tagħhom tal-epatite C. Jekk tħossok storduta, issuqx jew tużax magni.

3. Kif għandek tiehu Viekirax

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Pilloli ta' Viekirax huma normalment meħudin ma' mediċini anti-virali oħra bħal "dasabuvir" u "ribavirin".

Kemm għandek tiehu

Id-doża rrakkomandata hija ta' żewġ pilloli f'daqqa filgħodu.

Kif għandek tiehu

- Hu l-pilloli filgħodu mal-ikel. It-tip ta' ikel mhux importanti.
- Ibla' l-pilloli shaħ bl-ilma.
- Tomgħodx, ifarrakx jew tkissirx il-pilloli għax jista' jkollhom toġhma morra.

Kemm għandek idum tiehu Viekirax

Sejjer tiehu Viekirax għal 8, 12 jew 24 ġimġha. It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kemm sejra ddum il-kura tiegħek. Tieqafx tiehu Viekirax, hliet meta t-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Huwa importanti hafna li tlesti l-kors shiħ ta' kura. Dan sejjer jagħti l-aqwa possibbiltà lill-mediċini biex tneħħil-infezzjoni tal-virus epatite C.

Jekk tiehu Viekirax aktar milli suppost

Jekk bi żball tiehu aktar mid-doża rrakkomandata, għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew tmur fl-eqreb sptar minnufih. Żomm il-pakkett tal-medicina fuqek biex b'hekk tkun tista' tiddekrivi x'tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Viekirax

Huwa importanti li ma taqbiżx doża ta' din il-medicina. Jekk taqbez doża u hija:

- **Aktar minn 12-il siegħa** sakemm tiehu d-doża li jmiss - hu d-doża li qbiżt kemm jista' jkun malajr mal-ikel.
- **Anqas minn 12-il siegħa** sakemm tiehu d-doża li jmiss - tihux id-doża li qbiżt, hu d-doża bħas-soltu mal-ikel.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tagħmel tajjeb għal doża li nsejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Waqfak Viekirax u kellem lit-tabib tiegħek jew tikseb għajnuna medika immedjatament jekk isehh xi wiehed minn dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji meta tiehu Viekirax bi dasabuvir jew minghajr u ribavirin jew minghajru:

Frekwenza mhux magħrufa: ma tistax tiġi stmata abbażi tad-dejta disponibbli

- Reazzjonijiet allergiċi serji, sinjali jistgħu jinkludu:
 - Diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra'
 - Sturdament jew sturdament, li jista' jkun minhabba pressjoni tad-demmi baxxa
 - Nefha fil-wieċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma
 - Raxx u ħakk fil-ġilda
- Problemi tal-fwied li jaggravaw. Sintomi jinkludu:
 - Dardir, rimettar u titlef l-apetit
 - Tinnota sfurja fil-ġilda jew f'għajnejk
 - L-awrina tiegħek hija iktar skura mis-soltu
 - Konfużjoni
 - Tinnota nefha fil-parti tal-istonku tiegħek

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tosserva xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin.

Effetti sekondarji meta tiehu Viekirax ma' dasabuvir:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- Ħakk.

Rari: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna

- Nefha fis-saffi tal-ġilda li tista' taffettwa xi parti tal-ġisem inkluż il-wieċ, ilsien jew griżmejn u tista' jikkawża diffikultà biex tibra' jew tiehu n-nifs (angjodema)

Effetti sekondarji meta tiehu Viekirax ma' dasabuvir u ribavirin:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw iżjed minn persuna 1 minn kull 10 persuni

- Thossok għajjen hafna (gheja)

- Thossok ma tiflahx (nawsja)
- Hakk
- Problemi biex torqod (nuqqas ta' rqad)
- Thossok dghajef jew nieqes mill-energija (astinja)
- Dijarea

Komuni: jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- Anemija (ghadd baxx ta' celloli homor tad-demmm)
- Rimettar

Mhux komuni: jista' jaffetwa sa 1 minn kull 100 persuna

- Deidrazzjoni

Rari: jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna

- Nefha fis-saffi tal-gilda li tista' taffettwa xi parti tal-gisem inkluż il-wieġ, ilsien jew griżmejn u tista' jikkawża diffikultà biex tibra' jew tiehu n-nifs (angjodema)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-ispizjar tieghekk. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Viekirax

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

Tużax il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghekk dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Viekirax

- Kull pillola fiha 12.5 mg ta' ombitasvir, 75 mg ta' paritaprevir u 50 mg ta' ritonavir.
- L-ingredjenti l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: copovidone, tocofersolan, propylene glycol monolaurate, sorbitan monolaurate, colloidal anhydrous silica (E 551), sodium stearyl fumarate.
 - Kisja tar-rita tal-pillola: poly(vinyl alcohol) (E 1203), macrogol (3350), talc, (E 553b), titanium dioxide (E 171) u red iron oxide (E 172).

Kif jidher Viekirax u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli ta' Viekirax huma pilloli miksijin b'rita, b'daqs ta' 18.8mm x 10.0mm, oblongi, roża, immarkati b''AV1'. Il-pilloli ta' Viekirax huma ppakkjat f'folji tal-fojl li fihom 2 pilloli. Kull kartuna fiha 56 pilloli (kartuna multiplika fiha 4 kartun intern ta' 14 pilloli kull waħda)

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u Manifattur

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel. +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel. +371 67605000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2441 200

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.