

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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 shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli roża, tawwalin, bikonvessi, miksijin b'rita b'daq 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 Ċ 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 Ċ kronika.

Pożoloġija

Id-doża orali rakkomandata 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
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'infezzjoni ta' ġenotip 1 imħallta.		

Għal struzzjonijiet speċifiċi dwar id-dożaġġ għal dasabuvir u ribavirin, inkluż 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 jiehdur doża doppja.

Popolazzjonijiet speċjali

HIV-1 koinfezzjoni

Segwi ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ f'Tabella 1. Għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ f'agenti antivirali tal-HIV, irreferi għal sezzjoni 4.4 (Trattament ta' pazjenti b' ko-infezzjoni ta' HIV) u sezzjoni 4.5. Ara sezzjoni 5.1 għal informazzjoni addizzjonali.

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 infezzjoni. Viekirax flimkien ma' ribavirin huwa rrakkomandat f'ġenotip 4 infezzjoni. Doża iktar baxxa fil-bidu tista' tkun xierqa. Fl-studju li sar wara t-trapjant tal-fwied, id-dożaġġ ta' ribavirin kien individwalizzat u hafna 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 hafif, moderat, jew sever jew pazjenti fuq dijalisi li għandom mard renali fl-ahħar stadju (ara sezzjoni 5.2). Għal

pazjenti li jehtieġu 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 hafif (Child-Pugh A). Viekirax mhux rrakkomandat f' pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh B) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Viekirax huwa kontraindikata f' pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh 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 shaħ (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 sever (Child-Pugh C) (ara sezzjoni 5.2).

L-użu ta' prodotti mediċinali li fihom ethinylestradiol bħal dawġ li jinsabu f'ħafna kontraċettivi orali kombinati jew ċrieki vaġinali kontraċettivi (ara sezzjoni 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 taħt.

Substrati ta' CYP3A4:

- alfuzosin hydrochloride
- amiodarone
- astemizole, terfenadine
- cisapride
- colchicine f' pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku
- dronedarone
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergometrine
- fusidic acid
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidone
- oral midazolam, triazolam
- pimozone
- quetiapine
- quinidine

- ranolazine
- salmeterol
- sildenafil (meta jintuża għall-kura ta' ipertensjoni arterjali tal-pulmuni)
- ticagrelor

Għoti flimkien ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir ma' prodotti medicinali 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
- enzalutamide
- rifampicin
- Fexfiex (Hypericum perforatum)

L-għoti flimkien ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir ma' prodotti medicinali 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 prekawzjonijiet għall-użu

Generali

Viekirax mhux rrakkomandat għal amministrazzjoni bħala monoterapija u għandu jiġi użat biex jingħata flimkien ma' prodotti medicinali 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

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

Għal pazjenti b'ċirrozi:

- Tissorvelja għal sinjali kliniċi u sintomi ta' dikompensazzjoni epatika (bħal axxite, enċefalopatija epatika, emorraġġja *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.
- Waqqaf it-trattament 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 ethinylestradiol 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 estradiol 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 jieħdu prodotti mediċinali li fihom ethinylestradiol (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 u 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, dgħjufija, 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' jirrizulta f'reżistenza għall-mediċina imma implikazzjonijiet għall-terapija fil-futur mhumiex 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 referi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin għal informazzjoni addizzjonali.

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 gietx stabbilita f'pazjenti b' ġenotipi HCV 2, 3, 5 u 6; għalhekk Viekirax m'għandux jintuża biex jitrata pazjenti infettati b'dawn il-ġenotipi.

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Viekirax ma' ġieħ stabbiltà f'kombinazzjoni ma' dasabuvir u/jew ribavirin. L-għoti flimkien ta' Viekirax ma' antivirali ohra ma' ġieħ studjat u għalhekk ma' jistax jiġi rakkomandat.

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 ohra li huma metabolizzati permezz ta' CYP3A4. L-użu konkomitanti ta' glukokortikoidi li jittieħdu man-nifs, metabolizzati b' CYP3A jista' jżid l-espożizzjonijiet sistemici tal-glukokortikoidi, u kienu rrapportati każijiet ta' sindromu ta' Cushing u suppressjoni adrenalni sussegwenti f' korsijiet li fihom ritonavir. L-użu konkomitanti ta' Viekirax u glukokortikoidi, b' mod partikolari l-użu fit-tul, għandu jinbada biss jekk il-benefiċċju potenzjali tal-kura jaqbeż ir-riskju ta' effetti sistemici tal-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.5).

Użu ma' colchicine

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

Użu ma' statins

Simvastatin, lovastatin u atorvastatin huma kontraindikati (ara sezzjoni 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 meħtieġ 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' ġewx investigati. Teoretikament, Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir huwa mistenni li jżid l-espożizzjoni għall-pitavastatin u fluvastatin. Sospensjoni temporanja ta' pitavastatin/fluvastatin hija rakkomandat għat-tul tat-trattament b' Viekirax. Jekk it-trattament bi statin huwa meħtieġ 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' tagħzel 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 ikerus 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' rezistenza 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-espozizzjoni 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 gimgħa.

L-espozizzjoni 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-espozizzjoni ta' rilpivirine tista' tiżdid anke aktar u għalhekk mhux rakkomandat. 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 irrappurtati matul jew wara trattament b'sustanzi antivirali li jahdmu 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 mmaniġjati skont il-linji gwida kliniċi kurrenti.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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-għoti flimkien ma' indutturi ta' enzimi jistgħu jżidu r-riskju ta' reazzjonijiet avversi u elevazzjonijiet ta' ALT (ara Tabella 2). L-għoti flimkien ma' etinylestradiol 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- medicini oħra

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

It-taqsimu 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-ġhoti 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 ma' avvenimenti serji huma kontraindikata (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 2).

Substrati ta' CYP3A evalwati fi studji ta' interazzjoni ta' medicina li jistgħu jeħtieġu aġġustament fid-doża u/ jew monitoraġġ kliniku jinkludu (ara Tabella 2) cyclosporine, 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. Ghalkemm buprenorphine u zolpidem huma metabolizzati wkoll minn CYP3A, studji ta' interazzjoni ta' medicina 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-tehid 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-ġhoti 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-ġhoti 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 whud mill-statins (ara Tabella 2).

Substrati ta' BCRP evalwati fi studji ta' interazzjoni tal-medicina 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 ġiet osservata ebda bidla sinifikanti fl-espożizzjoni tas-substrat ta' P-gp digoxin meta jingħata ma' Viekirax u dasabuvir. Madankollu, l-ġhoti 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 sensitivi għall-bidla fl-attività intestinali ta' P-gp (bħal dabigatran etexilate).

Prodotti medicinali metabolizzati minn glukuronidazzjoni (UGT1A1)

Paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir huma inibituri ta' UGT1A1. L-ghoti flimkien ta' Viekirax bi jew minghajr dasabuvir ma' prodotti medicinali li huma primarjament metabolizzati minn UGT1A1 jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' prodotti medicinali bhal dawn; monitoraġġ kliniku ta' rutina huwa rakkomandat ghal prodotti medicinali 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-medicina .

Prodotti medicinali metabolizzati minn CYP2C19

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

Prodotti medicinali metabolizzati minn CYP2C9

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

Prodotti medicinali metabolizzati minn CYP2D6 jew CYP1A2

Viekirax amministrat bi jew minghajr 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 jehtiegu aġġustamenti fid-doża.

Prodotti medicinali 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'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

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

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

Prodotti medicinali li jinibixxu CYP3A4

L-ghoti flimkien ta' Viekirax bi jew minghajr dasabuvir ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet ta' paritaprevir (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 2).

Indutturi ta' enzimi

L-ghoti flimkien ta' Viekirax u dasabuvir ma' prodotti medicinali li huma indutturi moderati jew qawwija ta' enzimi huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet 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 medicinali 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 rakkomandata jekk il-ko-amministrazzjoni ta' Viekirax ma' prodotti medicinali 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 klinikament 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 jżidu 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 rakkomandat.

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-ġhoti ta' Viekirax jew Viekirax ma' dasabuvir.

Tabella 2 tipprovd i l-effett tal-Anqas Proporzjon tal-Mezzi Kwadrati (90% ta' Intervall ta' Kunfidenza) fuq il-konċetrazzjoni 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 iehor. L-interazzjonijiet tal-mediċini kienu evalwati għar-regimi b'Viekirax u dasabuvir, iżda mhux għal regim 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-regim 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' Interazzjoni Possibbli	MOGHTI MA'	B'EFFETT	C_{max}	AUC	C_{trough}	Kummenti Kliniċi/
ANTAGONIST TAL-ALPHA 1-ADRENORECEPTER						

Alfuzosin Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni ↑ alfuzosin	Użu konkomitanti huwa kontraindikat (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-RICETTUR TA' ANGIOTENSIN						
Valsartan Losartan Candesartan Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 u/jew OATP1B minn paritaprevir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ valsartan ↑ losartan ↑ candesartan	Huwa rrakkomandat monitoragg kliniku u tnaqqis fid-doża għall- imblokkaturi tar-ricettur ta' angiotensin meta jiġu ko-amministrati ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir			
ANTIANGINA/ANTIARRITMIĊI						
Amiodarone Dronedarone Quinidine Ranolazine Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ amiodarone ↑ dronedarone ↑ quinidine ↑ ranolazine	Użu konkomitanti huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).			
Digoxin Doża wahda ta' 0.5 mg Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' P-gp minn dasabuvir, paritaprevir, ritonavir u dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ digoxin	1.15 (1.04-1.27)	1.16 (1.09-1.23)	1.01 (0.97-1.05)	Filwaqt li mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal digoxin, hija rrakkomandata sorveljanza xierqa ta' livelli ta' digoxin fis-serum.
		↔ ombitasvir	1.03 (0.97 – 1.10)	1.00 (0.98 – 1.03)	0.99 (0.96 – 1.02)	
		↔ paritaprevir	0.92 (0.80-1.06)	0.94 (0.81-1.08)	0.92 (0.82-1.02)	
		↔ dasabuvir	0.99 (0.92 – 1.07)	0.97 (0.91 – 1.02)	0.99 (0.92 – 1.07)	
	Viekirax mingħajr	↑ digoxin	1.58 (1.43-1.73)	1.36 (1.21-1.53)	1.24 (1.07-1.43)	Naqqas id-doża ta' digoxin bi 30-50%. Hija

	dasabuvir	↔ ombitasvir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.			rakkomandata sorveljanza xierqa ta' livelli ta' digoxin fis-serum.
		↔ paritaprevir				
ANTIBIJOTIĊI (AMMINISTRAZZJONI SISTEMIKA)						
Clarithromycin Telithromycin Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4/P-gp minn clarithromycin u ritonavir	Viekirax bi jew minghajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ clarithromycin ↑ telithromycin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir			Użu konkomitanti huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).	
Erythromycin Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4/P-gp minn erythromycin, paritaprevir, ritonavir u dasabuvir.	Viekirax bi jew minghajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ erythromycin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir			Amministrazzjoni ta' Viekirax bi jew minghajr dasabuvir ma' erythromycin jista' jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' erythromycin u paritaprevir. Kawtela hija rakkomandata.	
Fusidic Acid Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew minghajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ fusidic acid			Użu konkomitanti huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).	
Sulfamethoxazole, Trimethoprim 800/160 mg darbtejn kuljum Mekkaniżmu: Żieda f' dasabuvir possibilmint minħabba l' inibizzjoni ta' CYP2C8 minn trimethoprim	Viekirax + dasabuvir	↑ Sulfamethoxazole,	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 minghajr 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 minghajr dasabuvir	Mhux studjat: Effett simili mistennija kif osservat ma' Viekirax + dasabuvir.				

AĠENTI KONTRA L-KANĊER						
Enzalutamide Mitotane Mekkaniżmu: induzzjoni induzzjoni ta' CYP3A4 minn enzalutamide jew mitotane.	Viekirax bi jew minghajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
Imatinib Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' BCRP minn paritaprevir, ritonavir u dasabuvir.	Viekirax bi jew minghajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ imatinib				Monitoraġġ kliniku u dozi aktar baxxi ta' imatinib huma rakkomandati .
ANTIKOAGULANTI						
Warfarin Doża wahda ta' 5 mg u antagonisti ohra tal- vitamina K	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 rakkomandata sorveljanza mill-qrib tal- INR bl- antagonisti kollha tal- vitamina K. Dan huwa dovut għall-bidliet tal- funzjoni tal-fwied waqt it- trattament b'Viekirax ± dasabuvir.
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	0.97 (0.89 – 1.06)	0.98 (0.91 – 1.06)	1.03 (0.94 – 1.13)	
	Viekirax minghajr 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 minghajr dasabuvir	Mhux studjajt. Mistenni: ↑ dabigatran etexilate			
ANTITKONVULSANTI						
Carbamaze- pine 200 mg darba kuljum segwita minn	Viekirax + dasabuvir	↔ carba- mazepine	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).
		↓ carbamaze pine 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 –	0.69 (0.64 – 0.74)	Mhux maghruf	

200 mg darbtejn kuljum Mekkaniżmu: Induzzjoni ta' CYP3A4 minn carbamazepine			0.78)				
		↓ 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: Effett simili mistenni kif osservat 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 mingħajr 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 mingħajr 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.				
		↔					
		↔					

Duloxetine 60 mg doża wahda	Viekirax + dasabuvir	ombitasvir				Mhuwa mehtieg ebda aggustament fid-doża għal duloxetine	
		↓ duloxetine	0.79 (0.67-0.94)	0.75 (0.67-0.83)	Mhux magħruf		
		↔ 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)		
	Viekirax mingħajr dasabuvir	↔ duloxetine	.Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.			Mhuwa mehtieg ebda aggustament fid-doża għal Viekirax bi jew mingħajr 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)		
Trazodone Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjajt. Mistenni:			Trazodone għandu jintuża' b'kawtela u doża aktar baxxa ta' trazodone tista tiġi kkunsidrati.		
		↑ trazodone					
ORMON ANTI-DIJURETIKU							
Conivaptan Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4/P- gp minn conivaptan u paritaprevir/ ritonavir/omb itasvir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjajt. Mistenni: ↑conivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir			Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).		
ANTIFUNGALI							
Ketoconazole 400 mg darba kuljum Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4/P- gp minn ketoconazole u dasabuvir, paritaprevir/ ritonavir/omb itasvir	Viekirax ma' dasabuvir	↑ keto- conazole	1.15 (1.09-1.21)	2.17 (2.05-2.29)	Mhux magħruf	Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).	
		↔ 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	↑ keto- conazole	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		

<p>Itraconazole Posaconazole</p> <p>Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4/ jew P-gp minn itraconazole, posaconazole u dasabuvir, paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvir</p>	<p>Viekirax + dasabuvir</p> <p>Viekirax mingħajr dasabuvir</p>	<p>Mhux studjat . mistenni : ↑ itraconazole ↑ posaconazole ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir</p>	<p>Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p>Voriconazole</p> <p>Mekkaniżmu: Induzzjoni ta' CYP2C19 minn ritonavir u inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir</p>	<p>Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir</p>	<p>Mhux studjat. Mistenni fil-metabolizzaturi estensivi ta' CYP2C19: ↓ voriconazole ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir</p> <p>Mhux studjat. Mistenni fil-metabolizzaturi hżiena ta' CYP2C19: ↑ voriconazole ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir</p>	<p>Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).</p>
ANTI-GOTTA			
<p>Colchicine</p> <p>Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir</p>	<p>Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir</p>	<p>Mhux studjat . Mistenni: ↑ colchicine</p>	<p>Tnaqqis fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni tat-trattament ta' colchicine huwa rakkomandat f'pazjenti b'funzjoni renali jew epatika normali jekk it-trattament ta' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir huwa mehtieg. Użu ta' colchicine hu kontraindikati b'Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir f'pazjenti b'indeboliment renali jew epatiku (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4</p>
ANTISTAMINI			
<p>Astemizole Terfenadine</p> <p>Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir</p>	<p>Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir</p>	<p>Mhux studjat. Mistenni: ↑ astemizole/terfenadine</p>	<p>Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p>Fexofenadine</p> <p>Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' OATP1B1 minn paritaprevir</p>	<p>Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir</p>	<p>Mhux studjat. Mistenni: ↑ fexofenadine</p>	<p>Għandha tintuża kawtela meta Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir jingħata flimkien ma'fexofenadine.</p>

ANTIIPERLIPIDEMIĊI						
Gemfibrozil 600 mg darbtejn kuljum Mekkaniżmu: Žieda fl- espożizzjoni ta' dasabuvir minħabba l- inibizzjoni ta' CYP2C8 minn gemfibrozil. Žieda fi paritaprevir possibbilment minħabba 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 kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġie studjat L-ebda interazzjoni mhux mistennija meta gemfibrozil jintuża flimkien ma' Viekirax mingħajr dasabuvir.				Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' gemfibrozil Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax
ANTIMIKOBATTERJALI						
Rifampicin Mekkaniżmu: induzzjoni ta' CYP3A4/CY P2C8 minn rifampicin	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
ANTIPSIKOTIĊI						
Lurasidone Pimozide Quetiapine Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ pimozide ↑ quetiapine ↑ lurasidone				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
AĠENTI ANTIPLEJTLITS						
Ticagrelor Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ ticagrelor				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
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- amministrati 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 minghajr dasabuvir	Mhux studjat: Effett simili mistennija kif osservat ma' Viekirax + dasabuvir.					
IMBLOKKATURI 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 minghajr dasabuvir	Ma ġiex studjat Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.					
Diltiazem Verapamil Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4/P-gp	Viekirax bi jew minghajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ diltiazem, verapamil ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir				Hija rrakkomandata kawtela minħabba ż-zieda mistennija fil-esponimenti ta' paritaprevir. Tnaqqis fid-doża u monitoraġġ kliniku tal-imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju hija rrakkomandata meta jingħataw flimkien ma' Viekirax bi u minghajr dasabuvir.	
Nifedipine Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4	Viekirax bi jew minghajr 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 minghajr dasabuvir.	
KONTRAĊETTIVI							
Ethinyl estradiol/ norgestimate 0.035/0.25 mg darba kuljum Mekkaniżmu: possibbiment minħabba l-inibizzjoni ta' UGT b' paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	Viekirax bi jew minghajr dasabuvir	↔ ethinyl estradiol	1.16 (0.90-1.50)	1.06 (0.96-1.17)	1.12 (0.94-1.33)	Kontraċettivi orali li fihom ethinylestradiol 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)		
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 mehtieg ebda aġġustament fid-doża għal norethindrone jew Viekirax bi jew minghajr 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)		
		↔ dasabuvir	1.01 (0.90-1.14)	0.96 (0.85-1.09)	0.95 (0.80-1.13)		

	Viekirax minghajr dasabuvir	Ma ġieħ studjat Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
DIJURETIĊI						
Furosemide 20 mg doża wahda Mekkaniżmu: possibbiment minħabba l-inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.	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 Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew minghajr dasabuvir
		↔ 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 minghajr dasabuvir	Ma ġieħ studjat. Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
ALKALOJDI TAL-ERGOT						
Ergotamine Dihydroergot amine Ergonovine Methylergometrine Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew minghajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ derivattivi tal-ergot				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
GLUKOKORTIKOJDI (LI JITTIEHDU MAN-NIFS)						
Fluticasone Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew minghajr 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-tattament 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 minghajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↑ cisapride				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3).
ANTIVIRALI HCV						
Sofosbuvir 400 mg darba kuljum	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 minghajr dasabuvir.
		↑ GS-331007	1.02 (0.90-1.16)	1.27 (1.14-1.42)	NA	

Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' BCRP u P-gp minn paritaprevir, ritonavir u dasabuvir		↔ 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: INIBITURI 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: Zieda fl-espożizzjonijiet ta' paritaprevir. Jista' jkun minħabba 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 rakkomandata 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 zieda farmakokinetika f' atazanavir. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax ma' dasabuvir Trattament b' atazanavir + Viekirax mingħajr dasabuvir mhuwiex rakkomandat (↑ paritaprevir). Il-kombinazzjoni ta' atazanavir u Viekirax + dasabuvir jzid il-livelli tal-bilirubin, b'mod partikolari meta ribavirin huwa parti mir-reġimen tal-epatite C (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).
		↓ 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.			
		↑ 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		↔ atazanavir	1.02 (0.92-1.13)	1.19 (1.11-1.28)	1.68 (1.44-1.95)	Atazanavir ma' ritonavir mhuwiex irrakkomandat

300/100 mg darba kuljum (amministrati 12-il siegħa apparti) Mekkaniżmu: Żieda f'espożizzjoni jiet ta' paritaprevir jistgħu jkunu minhabba inibizzjoni ta' OATP1BI/B3 u CYP3A b' atazanavir u inibizzjoni ta' CYP3A b'doża addizzjonali ta' ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ dasabuvir	0.81 (0.73-0.91)	0.81 (0.71-0.92)	0.80 (0.65-0.98)	ma'Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↑ paritaprevir	2.19 (1.61-2.98)	3.16 (2.40-4.17)	11.95 (8.94-15.98)	
		↔ ombitasvir	0.83 (0.72-0.96)	0.90 (0.78-1.02)	1.00 (0.89-1.13)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġiex studjat Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
Darunavir 800 mg darba kuljum (jingħata fl-istess hin) Mekkaniżmu: Mhux magħruf	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 tipprovdni zieda farmakokinetika ta' darunavir). Dan reġimen jista' jintuża fin-nuqqas ta' reżistenza estensiva ta' PI (iġfieri nuqqas ta' darunavir assoċjati ma' RAMs), ara wkoll sezzjoni 4.4. 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
		↔ 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)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	↔ darunavir	0.99 (0.92-1.08)	0.92 (0.84-1.00)	0.74 (0.63-0.88)	
		↔ 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)	

						dasabuvir mhuwiex rakkomandat (↑ paritaprevir).
Darunavir/ ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0.87 (0.79-0.96)	0.80 (0.74-0.86)	0.57 (0.48-0.67)	Id-doża ta' darunavir ghandha tittiehed ma' ritonavir meta <u>MA</u> jinghatax 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 minghajr dasabuvir	Ma ġiex 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 minghajr dasabuvir	Ma ġiex 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 kontraindikati (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- espożizzjonijiet ta' paritaprevir tista' tkun minhabba l- inibizzjoni ta' CYP3A/ tat- trasportaturi ta' effluss minn lopinavir u doża għola ta' ritonavir.	Viekirax minghajr 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 minghajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni ↑ paritaprevir				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (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 tigi 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 mehtieg 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 600/300/200 mg darba kuljum	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	L-ghoti flimkien ta' efavirenz (induttur ta' enzimi) abbażi tar-reġimi ma' paritaprevir /ritonavir + dasabuvir irriżulta f'elevazzjonijiet ALT u għalhekk, it-twaqqif bikri tal- istudju.				Amministrazzjoni fl-istess hin ma' efavirenz huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
Mekkaniżmu: . Induzzjoni ta' CYP3A4 possibbli minn efavirenz .						
Nevirapine etravirine	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Mistenni: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Użu konkomitanti huwa kontraindikata (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 mehtieg 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)	
		↔ dasabuvir	1.01 (0.92-1.11)	0.98 (0.92-1.05)	0.92 (0.85-0.99)	
Mekkaniżmu: Possibilment						

minħabba l-inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir, dasabuvir u ombitasvir u inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax mingħajr dasabuvir	Mhux studjat. Effett simili mistennija kif osservat ma' Viekirax + dasabuvir.				
Raltegravir 400mg darbejn kuljum	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2.33 (1.66-3.27)	2.34 (1.70-3.24)	2.00 (1.17-3.42)	Mhuwa mehtieg ebda agġustament fid-doża għal raltegravir jew Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		Ma kienu osservati ebda bidliet klinikament rilevanti f'espożizzjonijiet ta' dasabuvir, paritaprevir u ombitasvir (abbaži ta' tqabbil ma' dejta storika) matul l-ghoti 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 (abbaži ta' tqabbil ma' dejta storika) matul l-ghoti flimkien.				
ANTIVIRALI HIV: INIBITURI 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 mehtieg ebda agġustament 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 mehtieg ebda agġustament 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 mehtieg 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 mehtieg 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' OATP1B1 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 mehtieg 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 minghajr 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 mehtieg waqt il-perijodu tat-trattament, bidla għal doża mnaqqsa ta' pravastatin jew rosuvastatin huwa possibbli.
Lovastatin Simvastatin atorvastatin Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4/OA TP1B	Viekirax bi jew minghajr dasabuvir	Mhux studjat . Mistenni: ↑ lovastatin, simvastatin, atorvastatin				Użu konkomitanti huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3)
IMMUNOSUPPRESSANTI						
Ciclosporin 30mg darba kuljum single dose ³ Mekkaniżmu: Effett fuq ciclosporin li gejj min inibizzjoni ta' CYP3A4 b' ritonavir u zieda f' espozizzjoni ta' paritaprevir li tista' tkun minhabba inibizzjoni ta' OATP/BCRP/ P-gp b' ciclosporin.	Viekirax + dasabuvir	↑ ciclosporin	1.01 (0.85-1.20)	5.82 (4.73 – 7.14)	15.8 (13.8- 18.09)	Meta tibda l-għoti flimkien ma' Viekirax, agħti kwint tad-doża totali ta' kuljum ta' ciclosporin darba kuljum ma' Viekirax. Issorvelja l-livelli ta' ciclosporin u agġusta d- doża u/jew l-frekwenza ta' doża għ kif mehtieg. Mhuwa mehtieg ebda agġustament fid-doża għal Viekirax bi jew minghajr dasabuvir.
		↔ 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)	
	Viekirax minghajr dasabuvir	↑ 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)		

Tacrolimus 2 mg doża wahda ⁴ 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)	Meta jinbeda d-dożaġg flimkien ma' Viekirax aġhti 0.5 mg ta' tacrolimus darba fil-ġimgħa. Issorvelja l-livelli ta' tacrolimus u aġġusta d-doża u/jew l-frekwenza ta' dożaġg kif meħtieġ.
		↔ 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)	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↓ paritaprevir	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.			
↔ ombitasvir						
AGONISTI TAL-BETA LI JITTIEHDU MAN-NIFS						
Salmeterol Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir	Mhux studjat . Mistenni: ↑ salmeterol				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)
SUSTANZI LI JIKKAWŻAW SEKREZZJONI TAL-INSULINA						
Repaglinide Atorvastatin Mekkaniżmu: 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; zid id-doża jekk klinikament indikat
		↔ 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.				
Cyclobenzaprine 5 mg doża wahda	Viekirax bi dasabuvir	↓ cyclobenzaprine	0.68 (0.61-0.75)	0.60 (0.53-0.68)	NA	Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għall-cyclobenzaprine; zid id-doża jekk klinikament
		↔ dasabuvir	0.98 (0.90-1.07)	1.01 (0.96-1.06)	1.13 (1.07-1.18)	

Mekkaniżmu: tnaqqis possibilment minħabba induzzjoni ta' CYPIA2 minn ritonavir		↔ ombitasvir	0.98 (0.92-1.04)	1.00 (0.97-1.03)	1.01 (0.98-1.04)	indikati
		↔ 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.				
ANALĠEŻIĊI NARKOTIĊI						
Paracetamol (mogħti bhala doża fissa ta' hydrocodone/ paracetamol) 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 bhala doża fissa ta' hydrocodone/ paracetamol) 5 mg doża wahda Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	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.
		Bidliet għal ombitasvir, paritaprevir u dasabuvir huma listess kif muri għal paracetamol hawn fuq				
	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)	
	Viekirax mingħajr dasabuvir	↔ paritaprevirombitasvir/dasabuvir (bbażat fuq studju inkroċjat ta' tqabbil) ↔ Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat ma' Viekirax + dasabuvir				
Buprenorphine/ naloxone 4-24 mg/ 1-6 mg darba	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
		↑ 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	

kuljum ⁵ Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir u inibizzjoni ta' UGT b' paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.		↔ ombitasvir /paritaprevir/ /dasabuvir (bbażat fuq studju inkroċjat ta' tqabbil)				dasabuvir.
	Viekirax minghajr dasabuvir	↑ bu-prenorphine	1.19 (1.01-1.40)	1.51 (1.27-1.78)	1.65 (1.30-2.08)	
		↑ norbu-prenorphine	Id-daqs tal-interazzjoni kien simili għal dak osservat b'Viekirax + dasabuvir.			
		↔ naloxone	↔ombitasvir/paritaprevir /(abbaži ta' tqabbil ta' studju inkroċjat)			
INIBITURI TA' PHOSPHODIESTERASE-(PDE-5)						
Sildenafil (meta użat għat-trattament tal-pressjoni għolja pulmonary) Mekkaniżmu: inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax bi jew minghajr dasabuvir	Mhux studjat . Mistenni: ↑ sildenafil				Użu konkomitanti huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3)
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 dozi oghla ta' omeprazole. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew minghajr 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 minghajr dasabuvir	↓ omeprazole	0.48 (0.29-0.78)	0.46 (0.27-0.77)	Mhux magħruf	
		↔ ombitasvir	Studju mwettaq b'Isem 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 minghajr dasabuvir	Mhux studjat . Mistenni: ↓ esomeprazole, lansoprazole				Jekk klinikament indikat, dozi oghla ta' esomeprazole/lansoprazole jistgħu jkunu meħtieġa.
SEDATIVI / IPNOTIĊI						
Zolpidem 5 mg doża waħda	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 minghajr 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)	Mhuwa meħtieġ ebda

		↔ dasabuvir	0.93 (0.84-1.03)	0.95 (0.84-1.08)	0.92 (0.83-1.01)	aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
	Viekirax mingħajr dasabuvir	Ma ġiex studjat. Effett simili hu mistenni kif osservat b'Viekirax + dasabuvir.				
Alprazolam 0.5mg doża waħda Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1.09 (1.03-1.15)	1.34 (1.15-1.55)		Hija rrakkomandata sorveljanza klinika tal-pazjenti. Jista' jġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' alprazolam abbazi ta' rispons kliniku. Mhuwa mehtieġ ebda aġġustament fid-doża għal Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0.98 (0.93-1.04)	1.00 (0.96-1.04)	0.98 (0.93-1.04)	
		↔ paritaprevir	0.91 (0.64-1.31)	0.96 (0.73-1.27)	1.12 (1.02-1.23)	
		↔ dasabuvir	0.93 (0.83-1.04)	0.98 (0.87-1.11)	1.00 (0.87-1.15)	
	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 jġi eżerċitat u aġġustament fid-doża għandhom jġu kkunsidrat.
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 mehtieġ ebda aġġustament fid-doża għal diazepam; zieda 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		Mhux studjat . Mistenni: ↑ levothyroxine	Monitoraġġ kliniku u aġġustament fid-doża jista' jkun mehtieg għal levothyroxine
Mekkaniżmu: Inibizzjoni ta' UGT1A1 minn paritaprevir, ombitasvir u dasabuvir.			
<p>1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg darba kuljum (amministrati fil-ġħaxija) 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.</p> <p>2. Fl-istudju rilpivirine kien ukoll jingħata mal-ikel fil -ġħaxija u 4 sigħat wara l-pranzu ma' with Viekirax + dasabuvir. L-effett fuq l-espozizzjonijiet ta' rilpivirine kienet simili għal dik osservata meta rilpivirine ingħata fil-ġħodu mal-ikel ma' Viekirax + dasabuvir.</p> <p>3. Ciclosporin 100 mg mogħti wahdu, 10mg mgħoti ma' Viekirax u 30 mg mogħtijama' Viekirax + dasabuvir. Doži normalizzati tal-proporzjonijiet ta' cyclosporine huma murija għal interazzjoni ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.</p> <p>4. Tacrolimus 2 mg ingħata wahdu , 0.5 mg ingħata ma' Viekirax u 2mg ġie mgħoti ma' Viekirax + dasabuvir. Doži normalizzati tal-proporzjonijiet ta' tacrolimus huma murija għal interazzjoni ma' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir.</p> <p>5. Parametri normalizzati tad- doża rrapportati għal methadone, buprenorphine u naloxone.</p> <p>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-espozizzjonijiet 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.</p>			

Popolazzjoni pedjatrika

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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 jircievu ribavirin sakemm ma jkunux qegħdin jużaw forum effettivi ta' kontraċezzjoni matul il-kura b' ribavirin u għal 4 xhur wara l-kura. Ethinylestradiol 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 mhuwiex magħruf. Viekirax m'għandux jintuża waqt it-tqala jew f'nisa li jistgħu jhorgu tqal li ma jużawx 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

Mhuwiex irrakkomandat jekk ABT-450/ritonavir jew ombitasvir u l-metaboliti tagħhom jitnehhew fis-sider tal-halib tal-bnedmin. Id-dejta farmakokinetika disponibbli fl-annimali wriet eliminazzjoni tas-sustanza u tal-metabolit attiv 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 hżiena fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti 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

Is-sommarju tas-sigurtà huwa bbażat fuq dejta miġbura minn provi kliniċi ta' fażi 2 u 3 f'aktar minn 2,600 individwu li ngħataw Viekirax u dasabuvir ma' ribavirin jew mingħajru.

F'individwi li jirċievu Viekirax u dasabuvir ma' ribavirin, l-iktarreazzjonijiet 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 kellhom tnaqqis fid-doża ta' ribavirin minhabba reazzjonijiet avversi.

F'individwi li qed jirċievu Viekirax u dasabuvir mingħajr ribavirin, reazzjonijiet avversi tipikament assoċjati ma' ribavirin (e.ż. dardir, għejja, anemija) kienu anqas frekwenti u l-ebda individwi (0/588) ma waqqfu l-kura b'mod permanenti minhabba avvenimenti avversi.

Il-profil ta' sigurtà ta' Viekirax u dasabuvir kienet simili f'pazjenti mingħajr ċirrozi, u b'ċirrozi kkompensata, bl-eċċezzjoni ta' rati elevati ta' iperbilirubinimija temporanja meta ribavirin kien parti mill-kors.

Sommarju f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Tabella 3 telenka r-reazzjonijiet avversi li għalihom, relazzjoni kawżali bejn ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, flimkien ma' dasabuvir ma' jew mingħajr ribavirin, u l-avveniment avvers hija tal-anqas possibbiltà raġonevoli. 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 hafna ($\geq 1/10$); 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 hafna ($< 1/10,000$).

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-demem u tas-sistema limfatika</i>		
Komuni	Anemija	
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>		
Komuni hafna:	Insomnja	
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>		
Komuni hafna:	Nawsja	
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>		
Komuni hafna:	Hakk	
Komuni		Hakk
Rari	Anġjoedema	Anġjoedema
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>		
Komuni hafna:	Astenja	
	Ghejja	

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

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

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Abnormalitajiet tal-laboratorju

Il-bidliet fil-parametri tal-laboratorju magħzula huma deskritti fit-Tabella 4. Hija murija tabulazzjoni allinjata biex tiġi ssimplifikata l-prezentazzjoni; 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'ċirroži)
	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 migbura 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 ethinylestradiol, dawn il-mediċini huma kontra-indikati 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. estradiol u estrogeni konjugat). Elevazzjonijiet fl-ALT kienu tipikament asintomatiċi, ġeneralment seħħew 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 ethinylestradiol. Tlieta interrompew Viekirax u dasabuvir għal perjodu minn wiehed sa sebat ijiem, inkluża waħda fuq ethinylestradiol. Il-maġġoranza ta' dawn l-elevazzjonijiet fl-ALT kienu temporanji u kkunsidrati bħala relatati mal-mediċina. Ġeneralment żidiet fl-ALT ma kienux assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubin. Ċirroži 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 emolizi indotta minn ribavirin. L-elevazzjonijiet ta' bilirubin seħħew wara l-bidu tal-kura, laħqu l-ogħla livell sal-Ewwel Ġimgha tal-istudju, u ġeneralment irriżolvew waħidhom b' terapija kontinwa. L-elevazzjonijiet ta' bilirubin ma kienux 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 suġġett ma rċieva trasfuzjoni tad-demem.

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 wiehed mill-individwi bi iperbilirubinimja kellhom elevazzjonijiet konkomitanti ta' aminotransferases.

Reazzjonijiet Avversi Wara t-Tqegħid fuq is-Suq

Disturbi fil-marrara: Dikompensazzjoni epatika, insuffiċjenza tal-fwied kienu osservati matul it-terapija b' Viekirax bi jew mingħajr dasabuvir u bi jew mingħajr ribavirin (ara sezzjoni 4.4). Il-frekwenza ta' dawn l-avvenimenti mhix magħrufa.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doża unika ddokumentata li nġhatat 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-ogħla 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 tinbeda kura sintomatika xierqa immedjatament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku; antivirali b'azzjoni diretta, Kodiċi ATC: J05AX67

Mekkanizmu ta' azzjoni

Viekirax, meta jinghata flimkien ma' dasabuvir jikkombina tliet aġenti antivirali b'azzjoni diretta b'mekkanizmi ta' azzjoni distinti u profili ta' rezistenza li ma jikkoincidux biex HCV jġi mmirat f'diversi passi fiċ-ċiklu ta' hajja virali. Irreferi ghas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dasabuvir għall-proprjetajiet 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 mehtieg 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-analizijiet 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 affettwax 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-Fazi 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 inkluz 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/polimorfizmi 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-Fazi 2b u 3 ikkurati b'ABT-450, ombitasvir, u dasabuvir b'RBV jew mingħajru 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^oNS3 (41.2% tal-kampjuni), jikkonferixxi rezistenza minima għal ABT-450. Varjanti assoċjati mar-rezistenza 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^o din l-analiżi, il-varjanti assoċjati mar-rezistenza osservati l-aktar frekwentement kienu Y93H (7.5%) f^oNS5A u C316N (17.0%) u S556G (15%) f^oNS5B. 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^o dawn il-popolazzjonijiet ta' nuqqas viroloġiku huma indikati fit-Tabella 5. Fis-67 individwu infettat bil-ġenotip 1a, kienu osservati varjanti NS3 f^o 50 individwu, kienu osservati varjanti NS5A f^o 46 individwu, kienu osservati varjanti NS5B f^o 37 individwu, u kienu osservati varjanti emergenti f^o kuri fit-3 miri ta' mediċini fi 30 individwu. Fis-7 individwi infettati bil-ġenotip 1b, kienu osservati varjanti emergenti mill-kura f^o NS3 f^o 4 individwi, f^o NS5A f^o 2 individwi, u kemm NS3 kif ukoll NS5A f^o 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 minghajr 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%	--

- Osservat f^o tal-anqas 2 individwi tal-istess sottotip.
- N=66 għall-mira NS5B.
- Kienu osservati sostituzzjonijiet flimkien ma' sostituzzjonijiet emergenti oħra f^o pożizzjoni NS3 R155 jew D168.
- Osservati flimkien mal-individwi infettati bil-ġenotip 1b.
- Osservati flimkien ma' 6% (4/67) tal-individwi.

Nota : Il-varjanti li ġejjin kienu magħzula 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-hruġ 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 Ċ tal-ġenotip 1

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Viekirax flimkien ma' dasabuvir b'ribavirin jew mingħajru kienu evalwati f'seba' 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 Ċ kronika tal-ġenotip 1 kif inhu miġbur fil-qosor fit-Tabella 6.

Tabella 6 Studji multiċentriċi globali, ta' Fazi 3, imwettqa b'Viekirax u Exviera 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
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 ġimgha) Fergħa B: Viekirax u dasabuvir + RBV (24 ġimgha)
TURQUOISE III (tikketta miftuħa)	60	GT1b	Viekirax u dasabuvir (12 il-ġimgha)

Fis-seba' provi kollha, id-doġa ta' Viekirax kienet 25 mg/150 mg/100 mg darba kuljum u d-doġa ta' dasabuvir kienet 250 mg darbtejn kuljum. Għal individwi li rċevew ribavirin, id-doġa 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 ġimgha wara tmiem il-kura (SVR12). Il-perjodu ta' kura kien fiss f'kull prova u ma kienx iggwidat mil-livelli HCV RNA tal-individwi (l-ebda 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. L-analizi kellha limitu aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ) ta' 25 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 ġimgha

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 bipolarari; 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 ġimgha		
	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 \geq 25 IU/mL ikkonfermat wara RNA tal-HCV $<$ 25 IU/mL matul il-kura, zieda ta' 1 log₁₀ IU/mL ikkonferma f'RNA tal-RNA tal-HCV minn nadir, jew RNA tal-HCV persistentement \geq 25 IU/mL b'tal-anqas kura ta' 6 ġimghat.

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

L-ebda individwu b'infazzjoni tal-ġenotip 1b HCV ma esperjenza nuqqas viroloġiku fil-kura u individwu wiehed b'infazzjoni 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 ġimgha

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 bipolari; 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 ġimgha					
	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 portali (F2) u 17.7% kellhom fibrozi li tgħaqquad (F3).

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

Riżultat ta' kura	Viekirax u dasabuvir għal 12-il ġimgħa					
	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	

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

SAPPHIRE-II – ġenotip 1, bl-esperjenza ta' pegIFN+RBV, 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 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 tgħaqquad (F3); 58.4 % kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a HCV; 41.4% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV.

Tabella 10. SVR12 ghal individwi li esperjenzaw kura, infettati bil-ġenotip 1 f'SAPPHIRE-II

Riżultat ta' kura	Viekirax u dasabuvir ma' RBV ghal 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	
Ohrajn	4/297	1.3	

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

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

Disinn: każwali, multiċentriku globali, tikketta miftuħa
 Trattament: Viekirax u dasabuvir mingħajr ribavirin jew b'ribavirin ibbażat fuq il-piż ghal 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 ghal pegIFN/RB; 28.5% kienu pazjenti li preċedentement irrispondew b'mod parzjali ghal pegIFN/RBV, u 36.3% kienu pazjenti li preċedentement irkadew ghal 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 tghaqqad (F3).

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

Riżultat ta' kura	Viekirax u dasabuvir għal 12-il ġimgha					
	B'RBV			Minghajr 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 minghajr SVR12						
F'kuraVF	0/88	0		0/91	0	
Rikaduta	0/88	0		0/91	0	
Ohrajn	2/88	2.3,4		0/91	0	

Prova klinika f'individwi b'cirrozi

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

Disinn: każwali, multiċentriku globali, tikketta miftuħa

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

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 disturb bipolarari; 68.7 % kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a HCV; 31.3% kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1b HCV.

Tabella 12. SVR12 għall-individwi infettati bil-ġenotip 1 b'ċirrozi kkumpensatali 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	1154/121	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 mingħajr SVR12						
F'kura VF	1/208	0.5		3/172	1.7	
Rikaduta	12/203	5.9		1/164	0.6	
Ohrajn	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 pprezentati fit-Tabella 13.

Tabella 13. TURQUOISE-II: Rati ta' rikaduta bil-valuri tal-linja baži tal-laboratorju wara 12 u 24 ġimgha ta' trattament f'Individwi b'Infezzjoni tal-Ġenotip 1a u Ċirroži kkumpensata

	Viekirax u dasabuvir ma' RBV fergħa ta' 12-il jum	Viekirax u dasabuvir ma' RBV fergħa ta' 24 jum
Numru li rrispondew fit-Tmien 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, plejtlets $\geq 90 \times 10^9 / L$, u albumina ≥ 35 g / L), rati ta' rikaduta kienu simili f'individwi kkurati għal 12 jew 24 ġimgha.

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

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

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

Tabella 14. 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-għadd ta' plejtlits, medja ($\times 10^9/L$)	132.0
< 90, n (%)	13 (22)
> 90, n (%)	47 (78)

Analizi miġbura ta' provi kliniċi

Durabbiltà tar-rispons

Globalment, 660 individwu fil-provi kliniċi 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 miġbura

Fi provi kliniċi tal-Fażi 3, 1075 individwu (inkluż 181 b'ċirrozi kkumpensata) b'infezzjoni ta' HCV tal-ġenotip 1 irċevew ir-reġim irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2). Tabella 15 turi r-rati SVR għal dawn l-individwi.

F'individwi li rċevew ir-reġim 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 15. 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% (44/42)
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-Gappun. 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 & minghajr dasabuvir ġie evalwat għal 12-il ġimgha 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'HIV, mingħajr ċirrozi jew b'ċirrozi kkumpensata

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

Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjonijiet ta' dożagġ f'pazjenti b' ko-infezzjoni ta' HCV/HIV. Individwi li kienu fuq kors ta' terapija antiretrovirali (ART) HIV-1 li kienu inkluzi ritonavir imsaħħaħ b'atazanavir jew raltegravir, amministrati fl-istess hin b'sinla ta' tenofovir + emtricitabine jew lamivudine.

Individwi trattati (N=63) kellhom medja ta' età ta' 51-il sena (medda 31 sa 69); 24% tal-individwi kienu Suwed; 19% tal-individwi kellhom ċirrozi kkumpensata; 67% tal-individwi kienu naïve għall-kura ta' HCV; 33% tal-individwi fallelw qabel it-trattament bi pegIFN/RBV; 89% tal-individwi kellhom infezzjoni tal-ġenotip 1a HCV.

Tabella 16. SVR12 għal individwi bi ko-infezzjoni ta' HIV-1 fi TURQUOISE-I

Punti ta' tmien	Viekirax u dasabuvir b'RBV	
	Fergħa A 12 Ġimgħa N = 31	Fergħa B 24 Ġimgħa N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93.5) [79.3, 98.2]	29/32 (90.6) [75.8, 96.8]
Riżultati għall-individwi mingħajr SVR12		
Fuq trattament indeboliment viroloġiku	0	1
Rikaduta wara t-trattament	1	2 ^a
Ohrajn	1	0

a. Dawn il-fallimenti viroloġiċi jidhru li rriżultaw minn reinfezzjoni bbażata fuq analiżi ta' linja bazi u kampjun ta' indeboliment viroloġiku

Fi TURQUOISE-I, ir-rati ta' SVR12 f'individwi b'ko-infezzjoni ta' HCV/HIV-1 kienu konsistenti ma' r-rati ta' SVR12 fil-provi kliniċi ta' fażi 3 ta' individwi mono-infettati b'HCV. 7 minn 7 individwi b'infezzjoni tal-ġenotip 1b u 51 minn 56 individwi b'infezzjoni tal-ġenotip 1a kisbu SVR12. 5 minn 6 individwi b'ċirrozi kkumpensata f'kull fergħa kisbu SVR12.

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

Disinn: każwali, multiċentriku globali, tikketta miftuħa
 Trattament: Viekirax u dasabuvir mal-investigatur tad-doża ta' ribavirin magħżul għal 24-il ġimgħa

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

Erbgħa u tletin individwi (29 b'infjezzjoni tal-ġenotip 1a HCV u 5 b'infjezzjoni tal-ġenotip 1b HCV) kienu rreġistrati li ma kienux irċevew trattament għall-infjezzjoni ta' HCV wara t-trapjant u li kellhom punteġġ tal-fibrozi Metavir ta' F2 jew inqas. 33 mill-34 individwi (97.1%) kisbu SVR12 (96.6% f'individwi b'infjezzjoni tal-ġenotip 1a u 100% f'individwi b'infjezzjoni tal-ġenotip 1b). Individwu wiehed b'infjezzjoni tal-ġenotip 1a HCV rkada wara t-trattament.

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

Fil-fazi 2, multiċentriku, open-label, studju b'fergħha wahda, 38 li kienu naïve għall-kura jew bl-esperjenza fit-trattament ta' pegIFN/RBV, individwi mhux biċ-ċirrozi bl-infjezzjoni tal-ġenotip 1 li kienu fuq doża stabbli ta' methadone (N=19) jew buprenorphine +/- naloxone (N=19) irċevew 12-il ġimgħa 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 infjezzjoni tal-ġenotip 1a; 15.8% kellhom fibrozi portali (F2) u 5.3% kellhom fibrozi li tgħaqqad (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.

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, multiċentriku globali, tikketta miftuħa
 Trattament: naïve għall-kura: Viekirax mingħajr ribavirin jew b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12-il ġimgħa
 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 tgħaqqad (F3).

Tabella 17. 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
Ohrajn	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 kkumpensata

Disinn: kazwali, multiċentriku globali, tikketta miftuħa
 Trattament: Viekirax b'ribavirin ibbażat fuq il-piż għal 12 jew 16-il ġimgha

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 18 SVR12 għal Individwi Infettati b'HCV ġenotip 4 b'Ċirrozi Kkumpensata

	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir b' RBV	
	12 il-Ġimgha	16 il-Ġimgha
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)
Ohrajn	2 (1/59)	2 (1/61)

Popolazzjoni pedjatrika:

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji bi Viekirax f'wiehed 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 19 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 19. 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 tintlaħaq wara madwar 12-il jum ta' dożaġġ.

Il-bijodisponibilità assoluta ta' ombitasvir u paritaprevir kienet ta' madwar 50% meta jingħata mal-ikel bhala 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 għandhon 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. Iz-żieda fl-espożizzjoni kienet simili, irrispettivmanet mit-tip ta' ikla (eż. b'hafna xaħam meta mqabbel ma' xaħam 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' xaħam 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' koncentrazzjoni 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 moghti wahdu, 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 mhumiex mistennija li jkollhom attività antivirali jew attività farmakologika mhux fil-mira.

Paritaprevir

Paritaprevir huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP3A4 u ffit anqas minn CYP3A5. Wara l-ghoti ta' doża orali ta' 200 mg/100 mg ta' ¹⁴C paritaprevir /ritonavir lil bnedmin, il-medicina ewlenija kienet il-komponent ewlieni 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 mhumiex mistennija li jkollhom attività antivirali.

Ritonavir

Ritonavir huwa prinċipalment metabolizzat minn CYP3A u ffit anqas minn CYP2D6. Kwazi r-radjuattività fil-plażma kollha wara doża unika ta' 600 mg ta' ¹⁴soluzzjoni 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 wahda ta' 25mg ta' ¹⁴C- ombitasvir madwar 90% tar-radjuattività giet 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' ¹⁴C - paritaprevir b' 100 mg ta' ritonavir, madwar 88% tar-radjuattività giet irkuprata fl-ippurgar b' radjuattività limitata (8.8%) fl-awrina. Metabolizmu 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' ¹⁴C -ritonavir, 86.4% tar-radjuattività giet irkuprat fl-ippurgar u 11.3% tad-doża tnehhiet 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 Fazi 3, zieda ta' 10 snin jew tnaqqis fl-età minn 54 sena (l-età medjana fl-istudji Fazi 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 Fazi 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 Fazi 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 Fazi 3, individwi Azjatiċi 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-espożizzjonijiet għal ombitasvir, paritaprevir, u ritonavir f'individwi b'indeboliment moderat u sever tal-kliwi mhumiex ikkunsidrati klinikament sinifikanti. Dejta limitata f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar 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 dijaliżi li għandhom mard renali fl-aħħar 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-esponimenti ta' ombitasvir kienu komparabbli f'individwi b'indeboliment hafif, moderat u sever tal-kliwi. 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 tizdied meta l-funzjoni renali kienet mnaqqa: il-valuri ta' C_{max} u AUC kienu 26% sa 42% oghla, 48% sa 80% oghla u 66% sa 114% oghla f'individwi f'indeboliment renali hafif, moderat u sever, rispettivament.

Wara għoti ta' Viekirax

Wara l-għoti ta' Viekirax, il-bidliet fl-espożizzjonijiet 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 mhumiex 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).

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' dasabuvir 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 ġiex 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 ġenotossici 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 rriżulta f'espożizzjonijiet ta' AUC ta' ombitasvir madwar 26 oghla minn dawk fil-bnedmin fid-doża klinika rakkomandata ta' 25 mg.

Bl-istess mod, ombitasvir ma kienx karċinoġeniku fi studju ta' sentejn fuq firien sa l-oghla 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 rakkomandata. Malformazzjonijiet b'incidenza baxxa kienu osservati l-aktar fl-għajnejn (mikroftalmija) u s-snien (incizuri assenti). Fi grieden, zieda 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-grieden f'espożizzjonijiet madwar 26 darba oghla milli fil-bnedmin fid-doża klinika rakkomandata. Ombitasvir ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità meta kien evalwat fil-grieden.

Ombitasvir mhux mibdul kien il-komponent prinċipali osservat fil-halib tal-firien li qed iredgħu, mingħajr effett fuq il-frieħ. 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'zewġ 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-grieden 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 dawk fil-bnedmin fid-doża rakkomandata ta' 150 mg. Bl-istess mod, paritaprevir /ritonavir ma kienx karċinoġeniku f'studju tal-grieden 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 dawk fil-bnedmin f'150 mg.

Paritaprevir/ritonavir urew malformazzjonijiet (għotjen tal-għajnejn miftuhin) b'incidenza baxxa fi grieden f'espożizzjonijiet ta' 32/8 darbiet oghla mill-esponiment fil-bnedmin fid-doża klinika rakkomandata. 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 rakkomandata.

Paritaprevir u l-prodott tal-idroloži tiegħu M13 kienu l-komponenti prinċipali osservati fil-halib tal-firien li qed iredgħu, mingħajr effett fuq il-frieħ. 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

Vitamin E polyethylene glycol succinate

Propylene glycol monolaurate

Sorbitan monolaurate

Colloidal anhydrous silica (E551)

Sodium stearyl fumarate

Kisja tal-pillola

Polyvinyl alcohol (E1203)

Polyethylene glycol 3350

Talc (E553b)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide red (E172)

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

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 Ltd

M Maidenhead

SL6 4UB

Ir-Renju Unit

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 Jannar 2015

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>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI 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'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni. Sussegwentement, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati 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)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tevalwa r-rikorrenza ta' karċinoma epatoċellulari assoċjati ma' Viekirax, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-rizultati ta' studju prospettiv tas-sigurtà bl-użu ta' data li jirriżultaw minn koorti ta' grupp ta' pazjenti definit tajjeb, ibbażati fuq protokoll miftiehem. Ir-rapport finali tal-istudju għandu jiġi ssottomess sa':	Q2 2021

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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 - inkluz 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' taghrif 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Ir-Renju Unit

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

viekirax

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:

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 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

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif 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. PREKAWZJONIJIET 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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Ir-Renju Unit

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

viekirax

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 Ltd

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina 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-mediċina għet 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 effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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 hija mediċina antivirali użata biex titratta adulti bl-epatite Ċ (marda infettiva li taffettwa l-fwied, ikkawżata mill-virus tal-epatite Ċ) kronika (fit-tul). Fiha is-sustanzi attivi ombitasvir, paritaprevir u ritonavir.

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-demem 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-ġisem.

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

Huwa importanti ħafna li taqra wkoll il-fuljetti ta' tagħrif għal mediċini antivirali oħra li tiehu ma' Viekirax . Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar il-mediċini 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-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek problemi severi tal-fwied minbarra l-epatite Ċ

- Jekk qiegħed tieħu xi wahda minn dawn il-mediċini elenkati fit-tabella ta' hawn taħt. Dan peress li jista' jkun hemm effetti serji u ta' theddida għall-hajja meta Viekirax jittiehed ma' dawn il-mediċini. Dawn il-mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Viekirax u Viekirax jista' jaffettwa l-mod li bih jahdmu mediċini oħra.

Mediċini li ma għandekx tieħu ma' Viekirax	
Mediċina jew sustanza attiva	Għan tal-mediċina
alfuzosin	għal prostata mkabbra
amiodarone, 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	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
enzalutamide	għall-kanċer tal-prostata
ergotamine, dihydroergotamine	għal uġiġħ ta' ras b'emigranja
ergonovine, methylergometrine	jintuża fil-hlas
Mediċini li fihom ethinylestradiol bħal dawġ 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 bipolarari u disturb depressiv maġġuri
quinidine	għal ritmu tal-qalb anormali jew malaria
ranolazine	għal angina kronika (uġiġħ fis-sider)
salmeterol	għall-ażżma
sildenafil	meta jintuża biex jikkura disturb fil-qalb u l-grizmejn imsejjaħ "ipertensjoni arterjali pulmonari"
St. John's Wort (Fexfiex)(<i>hypericum perforatum</i>)	mediċina minn ħxejjex għal ansjetà u dipressjoni hafifa. 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, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Viekirax .

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tieghek qabel tiehu Viekirax jekk:

- għandek mard tal-fwied minbarra l-epatite Ċ;
- Bħalissa għandek infezzjoni jew kellek infezzjoni preċedenti bil-virus tal-epatite B, minħabba li t-tabib tieghek jista' jkun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib;

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

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

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

Testijiet tad-demem

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

- Jiddeċiedi x'mediċini oħra għandek tiehu ma' Viekirax u għal kemm żmien.
- Jikkonferma jekk il-kura tieghek hadmitx u jekk intix hieles mill-virus tal-epatite Ċ.
- Jiċċekkja għal effetti sekondarji ta' Viekirax jew mediċini anti-virali oħra li t-tabib tieghek ordnalek biex tiehu 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 tieghek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

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

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel ma tiehu Viekirax , jekk qiegħed tiehu xi wahda mill-mediċini fit-tabella ta' hawn taħt. It-tabib jaf ikollu bżonn jibdel id-doża tieghek ta' dawn il-mediċini. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel ma tiehu 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, 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-demem
furosemide	għall-akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem
hydrocodone	għall-uġigh
levothyroxine	għall-problemi tat-tirojde
rilpivirine, darunavir, atazanavir	għal infezzjoni tal-HIV
Omeprazole, lansoprazole, esomeprazole	għal ulċeri fl-istonku u problemi fl-istonku oħra
imatinib	għat-trattament ta' xi kancers tad-demem
fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	biex jitnaqqas il-kolesterol fid-demem
dabigatran	biex iraqqaq id-demem
fexofenadine	għall-hay fever
s-mephenytoin	għall-epilepsija
sulfasalazine	għall-marda infjammatorja tal-musrana
repaglinide	biex jitbaxxa iz-zokkor fid-demem
erythromycin	għall-infezzjonijiet batteriċi
mediċini bi steroidi jew kortiko-steroidi (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-demem

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

Jekk xi wieħed minn dawn t'hawn fuq japplika għalik (jew m'intix żgur), kellek lit-tabib jew l-ispizjar 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'nisa 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 ethinylestradiol 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 mehud minn pazjent, li l-partner femminili tiegħu tohroġ 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 tohroġ tqila waqt it-trattament b'Viekirax u ribavirin jew fix-xhur li jsegwu, 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-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Xi pazjenti rrapportaw sensazzjoni ta' gheja kbira waqt li qed tiehu Viekirax ma' mediċini ohra għall-infezzjoni tagħhom tal-epatite C. Jekk thossok 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 mehudin ma' mediċini anti-virali ohra bħal "dasabuvir" u "ribavirin".

Kemm għandek tiehu

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

Kif għandek tiehu

- Hu l-pilloli filghodu mal-ikel. It-tip ta' ikel mhux importanti.
- Ibla' l-pilloli shaħ.
- Tomghodx, tfarrakx jew tkissirx il-pilloli għax jista' jkollhom toghma morra.

Kemm għandek idum tiehu Viekirax

Sejjer tiehu Viekirax għal 12 jew 24 ġimgħa. It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kemm sejra ddum il-kura tiegħek. Tieqafx tiehu Viekirax , hlief 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-mediċina fuqek biex b'hekk tkun tista' tiddekrivi x'tkun hadt.

Jekk tinsa tiehu Viekirax

Huwa importanti li ma taqbiżx doża ta' din il-mediċina. 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

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

- Hakk.

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

- Nefha fis-saffi tal-ġilda li tista' taffettwa xi parti tal-ġisem inkluż il-wiċċ, ilsien jew grizmejn u tista' jikkawża diffikultà biex tibla' 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 (għeja)
- Thossok ma tiflaħx (nawsja)
- Hakk
- Problemi biex torqod (nuqqas ta' rqad)
- Thossok dgħajjef jew nieqes mill-energija (astenja).

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- Anemija (għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demmm).

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen 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 ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini 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, vitamina E polyethylene glycol succinate, propylene glycol monolaurate, sorbitan monolaurate, colloidal anhydrous silica (E551), sodium stearyl fumarate.
 - Kisja tar-rita tal-pillola: polyvinyl alcohol (E1203) , polyethylene glycol 3350, talc, (E553b), titanium dioxide (E171) u red iron oxide (E172)

Kif jidher Viekirax u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli ta' Viekirax huma pilloli miksijin b'rita, b'daq 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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Ir-Renju Unit

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

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel. +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Abbvie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar**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>.