

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir og 50 mg ritonavir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lysørøde, aflange, bikonvekse filmovertrukne tabletter på 18,8 mm x 10,0 mm præget med "AV1" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Viekirax er indiceret i kombination med andre lægemidler til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

Se beskrivelsen af genotypespecifik aktivitet af hepatitis C-virus (HCV) i pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Viekirax skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af kronisk hepatitis C.

Dosering

Den anbefalede orale dosis Viekirax er to 12,5 mg/75 mg/50 mg-tabletter én gang dagligt sammen med mad.

Viekirax skal anvendes i kombination med andre lægemidler til behandling af HCV (se tabel 1).

Table 1. Recommended simultaneous medications and recommended treatment duration for Viekirax for each patient population

Patientpopulation	Treatment*	Duration
Genotype 1b, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Viekirax + dasabuvir	12 weeks
Genotype 1a, without cirrhosis	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	12 weeks
Genotype 1a, with compensated cirrhosis	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	24 weeks (see p. 5.1.)
Genotype 4, without cirrhosis or with compensated cirrhosis	Viekirax + ribavirin	12 weeks
*Note: Follow the dosing instructions for genotype 1a in patients with an unknown genotype 1 subtype or with a mixed genotype 1 infection.		

In the product summary for dasabuvir and ribavirin, specific instructions regarding dosing of these medications, including dose adjustment, are provided.

Forgotten doses

If a patient forgets to take a dose of Viekirax, the prescribed dose should be taken up to 12 hours later. If more than 12 hours have passed since the time the patient normally takes their dose of Viekirax, the missed dose should NOT be taken, as the patient should wait for the next dose in accordance with the dosing schedule. Patients should be aware that they should not take a double dose.

Særlige populationer

Samtidig HIV-1-infektion

Follow the dosing instructions in table 1. What concerns dosing instructions for antiviral substances against HIV, refer to p. 4.4 (Treatment of patients with simultaneous HIV infection) and p. 4.5. See p. 5.1 for further information.

Patients with liver transplant

In patients with liver transplant and HCV genotype 1 infection, it is recommended to give Viekirax and dasabuvir in combination with ribavirin for 24 weeks. For patients with genotype 4 infection, it is recommended to give Viekirax in combination with ribavirin. A lower dose of ribavirin may be relevant at start. In the post-liver transplant study, the ribavirin dose was adjusted individually, and most study participants received 600-800 mg per day (see p. 5.1). In p. 4.5, there are dosing instructions for calcineurin inhibitors.

Elderly

It is not necessary to adjust the dose of Viekirax in elderly patients (see p. 5.2).

Reduced kidney function

It is not necessary to adjust the dose of Viekirax in patients with mild, moderate or severe reduced kidney function or in patients on dialysis with kidney disease in the end stage (see p. 5.2). For patients who should receive ribavirin, see information regarding reduced kidney function in the product summary for ribavirin.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Viekirax hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A). Det anbefales ikke at bruge Viekirax til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) (se pkt. 4.4 og 4.8). Viekirax er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pædiatrisk population

Viekirax' sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

De filmovertukne tabletter er til oral anvendelse. Patienterne skal have at vide, at de skal sluge tabletterne hele (dvs. at de ikke må tygge, dele eller opløse dem). For at maksimere absorptionen skal Viekirax-tabletterne tages sammen med mad; fedt- og kalorieindholdet er ligegyldigt (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 5.2).

Brug af lægemidler med ethinylestradiol som f.eks. de fleste kombinerede p-piller eller p-ringe (se pkt. 4.4 og 4.5).

Lægemidler, der er meget afhængige af CYP3A ved clearance, og hvor forhøjede plasmaniveauer er forbundet med alvorlige hændelser, må ikke administreres samtidig med Viekirax (se pkt. 4.5). Se eksemplerne nedenfor.

CYP3A4-substrater:

- alfuzosinhydrochlorid
- amiodaron
- astemizol, terfenadin
- cisaprid
- colchicin hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion
- dronedaron
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, methylergometrin
- fusidinsyre
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidon
- oralt midazolam, triazolam
- pimoqid
- quetiapin
- quinidin
- ranolazin
- salmeterol
- sildenafil (ved behandling af pulmonal arteriel hypertension)
- ticagrelor

Samtidig administration af Viekirax med eller uden dasabuvir og lægemidler, der er stærke eller moderate enzym-inducere, forventes at reducere plasmakoncentrationen af ombitasvir, paritaprevir og ritonavir og deres terapeutiske virkning og må derfor ikke administreres samtidig. Eksempler på kontraindicerede stærke eller moderate enzym-inducere er angivet nedenfor.

Enzym-inducere:

- carbamazepin, phenytoin, phenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- enzalutamid
- mitotan
- rifampicin
- prikbladet perikon (*hypericum perforatum*)

Samtidig administration af Viekirax med eller uden dasabuvir og lægemidler, der er stærke hæmmere af CYP3A, forventes at øge paritaprevir plasmakoncentration og må derfor ikke administreres samtidig med Viekirax (se pkt. 4.5). Eksempler på kontraindicerede stærke CYP3A4-hæmmere er angivet nedenfor:

CYP3A4-hæmmere:

- cobicistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir,
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
- clarithromycin, telithromycin
- conivaptan

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Det anbefales ikke at bruge Viekirax som monoterapi; Viekirax skal bruges i kombination med andre lægemidler til behandling af hepatitis C-infektion (se pkt. 4.2 og 5.1).

Risiko for dekomenseret leversygdom og leversvigt hos patienter med cirrose

Der er efter markedsføring rapporteret om dekomenseret leversygdom og leversvigt, inklusive levertransplantation og dødeligt udfald, hos patienter, som har været behandlet med Viekirax med eller uden dasabuvir og med eller uden ribavirin. De fleste patienter med disse alvorlige udfald havde tegn på fremskreden eller dekomenseret cirrose inden behandlingsstart. Det er vanskeligt at afgøre kausalitet på grund af den bagvedliggende fremskredne leversygdom, men en risiko for sammenhæng med behandlingen kan ikke udelukkes.

Det anbefales ikke at bruge Viekirax til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B). Viekirax er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

For patienter med cirrose:

- Overvåg for kliniske tegn og symptomer på dekomenseret leversygdom (såsom ascites, hepatisk encefalopati og varice-blødning).
- Laboratorietest for leverfunktion, inklusive niveau af konjugeret bilirubin skal udføres ved *baseline*, i løbet af de første 4 ugers behandling og herefter, når det er klinisk indiceret.

- Behandlingen afbrydes hos patienter, som udvikler tegn på dekomenseret leversygdom.

Forhøjet ALAT

I de kliniske studier af Viekirax og dasabuvir med eller uden ribavirin sås forbigående forhøjet niveau af ALAT til mere end 5 gange den øvre normalgrænse hos ca. 1 % af forsøgspersonerne (35 ud af 3.039). Det forhøjede ALAT-niveau var asymptomatisk og optrådte som regel i løbet af de første 4 behandlingsuger uden samtidig bilirubinforhøjelse og faldt igen i løbet af ca. 2 uger ved fortsat behandling med Viekirax og dasabuvir med eller uden ribavirin.

Forhøjet ALAT sås signifikant hyppigere i den undergruppe, der brugte ethinylestradiol-holdige lægemidler som f.eks. kombinerede p-piller eller p-ringe (6 ud af 25 forsøgspersoner) (se pkt. 4.3). Til gengæld var forekomsten af forhøjet ALAT hos forsøgspersoner, som anvendte andre typer af østrogen, herunder dem, der typisk anvendes til hormonerstatningsbehandling (dvs. estradiol til oral og topikal anvendelse samt konjugerede østrogen), den samme som hos forsøgspersoner, der ikke brugte østrogenholdige lægemidler (ca. 1% i hver gruppe).

Patienter, der tager ethinylestradiol-holdige lægemidler (dvs. de fleste kombinerede p-piller og p-ringe), skal skifte til en alternativ præventionsmetode (f.eks. prævention med gestagen alene eller ikke-hormonelle metoder), inden de starter behandling med Viekirax og dasabuvir (se pkt. 4.3 og 4.5).

Selvom det forhøjede ALAT-niveau i forbindelse med Viekirax og dasabuvir har været asymptomatisk, skal patienterne informeres om, at de skal være opmærksomme på tidlige tegn på leverbetændelse, f.eks. træthed, svaghed, appetitløshed, kvalme og opkastning, samt senere tegn som f.eks. gulsot og misfarvet afføring. De skal informeres om straks at kontakte lægen, hvis de får disse symptomer. Rutinemæssig monitorering af leverenzymmer er ikke nødvendig hos patienter, der ikke har cirrose (vedrørende cirrose, se ovenfor). Tidlig seponering kan medføre lægemiddelresistens, men betydningen for fremtidig behandling er ikke kendt.

Graviditet og samtidig brug af ribavirin

Se også pkt. 4.6

Der skal træffes skærpede forholdsregler for at undgå graviditet hos kvindelige patienter og hos mandlige patienters kvindelige partnere, når Viekirax administreres i kombination med ribavirin. Se pkt. 4.6 og produktresuméet for ribavirin for yderligere oplysninger.

Genotypespecifik aktivitet

Se pkt. 4.2 for anbefalede regimer til forskellige HCV-genotyper. Se pkt. 5.1 for genotypespecifik virologisk og klinisk aktivitet.

Virkingen af Viekirax er ikke klarlagt hos patienter med HCV-genotype 2, 3, 5 og 6; Viekirax må derfor ikke anvendes til behandling af patienter med disse genotyper.

Samtidig administration af andre direkte virkende antivirale midler mod HCV

Sikkerheden ved og virkingen af Viekirax i kombination med dasabuvir og/eller ribavirin er blevet klarlagt. Samtidig administration af Viekirax og andre antivirale midler er ikke undersøgt og anbefales derfor ikke.

Gen-behandling

Virkingen af Viekirax hos patienter, der tidligere er blevet eksponeret for Viekirax eller for lægemidler af samme klasse som Viekirax (NS3/4A-hæmmere eller NS5A-hæmmere), er ikke undersøgt. Se også pkt. 5.1, hvad angår krydsresistens.

Samtidig brug af glukokortikoider, der metaboliseres af CYP3A (f.eks. fluticason)

Der skal udvises forsigtighed, når Viekirax administreres sammen med fluticason eller andre glukokortikoider, der metaboliseres af CYP3A4. Samtidig brug af inhalationsglukokortikoider, der metaboliseres af CYP3A, kan øge den systemiske glukokortikoid-eksponering, og der er indberettet tilfælde af Cushings syndrom og efterfølgende binyresuppression ved regimer, der indeholder ritonavir. Brug af glukokortikoider sammen med Viekirax, navnlig i længere tid, må kun finde sted, hvis de potentielle fordele opvejer risikoen for systemiske glukokortikoid-bivirkninger (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af colchicin

Interaktionen mellem Viekirax med eller uden dasabuvir og colchicin er ikke undersøgt. Det anbefales at nedsætte colchicin-dosen eller afbryde colchicin-behandlingen hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, hvis behandling med Viekirax med eller uden dasabuvir er nødvendig (se pkt. 4.5). Brug af colchicin samtidig med Viekirax med eller uden dasabuvir er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig brug af statiner

Simvastatin, lovastatin og atorvastatin er kontraindicerede (se pkt. 4.3 og 4.5).

Rosuvastatin

Viekirax med dasabuvir forventes at øge eksponeringen for rosuvastatin med mere end 3 gange. Hvis det er nødvendigt at give patienten rosuvastatin i behandlingsperioden, må den daglige rosuvastatin-dosis højst være 5 mg (se pkt. 4.5, tabel 2). Når rosuvastatin administreres sammen med Viekirax uden dasabuvir, øges rosuvastatin-eksponeringen i mindre udtalt grad. Hvis rosuvastatin administreres samtidig med Viekirax uden dasabuvir, må den daglige rosuvastatin-dosis højst være 10 mg (se pkt. 4.5, tabel 2).

Pitavastatin og fluvastatin

Viekirax' interaktion med pitavastatin og fluvastatin er ikke undersøgt. Teoretisk set forventes Viekirax med eller uden dasabuvir at øge eksponeringen for pitavastatin og fluvastatin. Det anbefales at afbryde behandlingen med pitavastatin/fluvastatin midlertidigt, så længe Viekirax-behandlingen pågår. Hvis det er nødvendigt at give patienten statiner i behandlingsperioden, er det muligt at skifte til en reduceret dosis af pravastatin/rosuvastatin (se pkt. 4.5, tabel 2).

Behandling af patienter med samtidig HIV-infektion

Lavdosis-ritonavir, der indgår i den faste kombinationsdosering sammen med Viekirax, kan medføre PI-resistens hos patienter med samtidig HIV-infektion, der ikke er i antiretroviral behandling. Patienter med samtidig HIV-infektion, der ikke er i suppresserende antiretroviral behandling, må ikke få Viekirax.

Hos patienter med samtidig HIV-infektion skal der tages nøje højde for lægemiddelinteraktioner (se nærmere i pkt. 4.5, tabel 2).

Atazanavir kan bruges i kombination med Viekirax og dasabuvir, hvis administration er på samme tid. Bemærk, at atazanavir skal tages uden ritonavir, da ritonavir 100 mg én gang dagligt indgår i Viekirax-

doseringen. Kombinationen giver øget risiko for hyperbilirubinæmi (herunder okulær ikterus), især når ribavirin indgår i hepatitis C-regimet.

Darunavir 800 mg én gang dagligt kan bruges i kombination med Viekirax og dasabuvir, hvis administration er på samme tid, og der ikke er udtalt PI-resistens (nedsat darunavir-eksponering). Bemærk, at darunavir skal tages uden ritonavir, da ritonavir 100 mg én gang dagligt indgår i Viekirax-doseringen.

Andre HIV-proteasehæmmere end atazanavir og darunavir (f.eks. indinavir, saquinavir, tipranavir og lopinavir/ritonavir) er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Raltegravir-eksponeringen øges markant (med 2 gange). Kombinationen blev ikke forbundet med nævneværdige problemer hos en begrænset gruppe patienter, der blev behandlet i 12-24 uger.

Rilpivirin-eksponeringen øges markant (med 3 gange), når rilpivirin administreres i kombination med Viekirax og dasabuvir, og risikoen for QT-forlængelse øges som følge deraf. Hvis en HIV-proteasehæmmer tilføjes (atazanavir, darunavir), kan rilpivirin-eksponeringen øges endnu mere; derfor anbefales dette ikke. Rilpivirin skal anvendes med forsigtighed og under løbende EKG monitorering.

Bortset fra rilpivirin er non-nukleosid revers transkriptase-hæmmere (efavirenz, etravirin og nevirapin) kontraindicerede (se pkt. 4.3).

Reaktivering af hepatitis B-virus

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B-virus (HBV), herunder dødelige tilfælde, under eller efter behandling med direkte virkende antivirale lægemidler. HBV-screening bør udføres på alle patienter før behandlingsstart. HBV/HCV co-inficerede patienter har risiko for reaktivering af HBV og bør derfor monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Pædiatrisk population

Viekirax' sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Viekirax kan administreres med eller uden dasabuvir. Når stofferne administreres samtidig, har de en gensidig indvirkning på hinanden (se pkt. 5.2). Stoffernes interaktionsprofil skal derfor ses i sammenhæng.

Farmakodynamiske interaktioner

Samtidig administration af enzym-inducere kan øge risikoen for bivirkninger og forhøjet ALAT (se tabel 2). Samtidig administration af ethinylestradiol kan øge risikoen for forhøjet ALAT (se pkt. 4.3 og 4.4). Eksempler på kontraindicerede enzym-inducere er angivet i pkt. 4.3.

Farmakokinetiske interaktioner

Viekirax' potentielle indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik
Nettovirkningen af kombinationsbehandlingen, inklusive ritonavir, er undersøgt i lægemiddelinteraktionsstudier *in vivo*.

I det følgende afsnit beskrives de specifikke transportere og metaboliserende enzymer, der påvirkes af Viekirax med eller uden dasabuvir. Se tabel 2 for vejledning vedrørende mulige interaktioner med andre lægemidler og doseringsanbefalinger.

Lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4

Ritonavir er en stærk CYP3A-hæmmer. Samtidig administration af Viekirax med eller uden dasabuvir og lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, kan medføre øgede plasmakoncentrationer af disse lægemidler. Lægemidler, der er meget afhængige af CYP3A ved clearance, og hvor forhøjede plasmaniveauer er forbundet med alvorlige hændelser, er kontraindicerede (se pkt. 4.3 og tabel 2).

CYP3A-substrater, der er undersøgt i lægemiddelinteraktionsstudier, og som kan nødvendiggøre dosisjustering og/eller klinisk monitorering, omfatter (se tabel 2) ciclosporin, tacrolimus, amlodipin, rilpivirin og alprazolam. Eksempler på andre CYP3A4-substrater, der nødvendiggør dosisjustering og/eller klinisk monitorering, omfatter calciumantagonister (f.eks. nifepedin) og trazodon. Selvom buprenorphin og zolpidem også metaboliseres af CYP3A, tyder lægemiddelinteraktionsstudier på, at dosisjustering ikke er nødvendig, når disse lægemidler gives samtidig med Viekirax med eller uden dasabuvir (se tabel 2).

Lægemidler, der transporteres af OATP-familien og OCT1

Paritaprevir hæmmer de hepatiske *uptake*-transportere OATP1B1 og OATP1B3, og paritaprevir og ritonavir hæmmer OATP2B1. Ritonavir er en hæmmer af OCT1 *in vitro*, men den kliniske relevans er ikke kendt. Samtidig administration af Viekirax med eller dasabuvir og lægemidler, der er substrater af OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 eller OCT1, kan øge plasmakoncentrationen af disse transportsubstrater og nødvendiggøre dosisjustering/klinisk overvågning. Det gælder bl.a. visse statiner (se tabel 2), fexofenadin, repaglinid og angiotensin II-receptor-antagonister (f.eks. valsartan).

De OATP1B1/3-substrater, der er undersøgt i lægemiddelinteraktionsstudier, omfatter pravastatin og rosuvastatin (se tabel 2).

Lægemidler, der transporteres af BCRP

Paritaprevir, ritonavir og dasabuvir er hæmmere af BCRP *in vivo*. Samtidig administration af Viekirax med eller dasabuvir sammen med lægemidler, der er substrater af BCRP, kan øge plasmakoncentrationen af disse substrater og nødvendiggøre dosisjustering/klinisk overvågning. Det gælder f.eks. sulfasalazin, imatinib og visse statiner (se tabel 2).

De BCRP-substrater, der er undersøgt i lægemiddelinteraktionsstudier, omfatter rosuvastatin (se tabel 2).

Lægemidler, der transporteres af P-gp i tarmen

Skønt paritaprevir, ritonavir og dasabuvir er P-gp-hæmmere *in vitro*, blev der ikke observeret nogen signifikant ændring i eksponeringen for P-gp-substratet digoxin, når det blev administreret sammen med Viekirax og dasabuvir. Samtidig administration af digoxin og Viekirax uden dasabuvir kan imidlertid give øgede plasmakoncentrationer (se tabel 2). Viekirax kan øge plasmaeksponeringen for lægemidler, der er følsomme over for ændret P-gp-aktivitet i tarmen (f.eks. dabigatranetexilat).

Lægemidler, der metaboliseres ved glukoronidering (UGT1A1)

Paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir er hæmmere af UGT1A1. Samtidig administration af Viekirax med eller uden dasabuvir og andre lægemidler, der primært metaboliseres af UGT1A1, kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler; rutinemæssig klinisk monitorering anbefales for lægemidler med snævert terapeutisk indeks (f.eks. levothyroxin). I tabel 2 er der specifikke anbefalinger for raltegravir og buprenorphin, som er undersøgt i lægemiddelinteraktionsstudier.

Lægemedler, der metaboliseres af CYP2C19

Samtidig administration af Viekirax med eller uden dasabuvir kan reducere eksponeringen for lægemidler, der metaboliseres af CYP2C19 (f.eks. lansoprazol, esomeprazol, s-mephenytoin), hvilket kan gøre dosisjustering/klinisk monitorering nødvendig. De CYP2C19-substrater, der er undersøgt i lægemiddelinteraktionsstudier, omfatter omeprazol og escitalopram (se tabel 2).

Lægemedler, der metaboliseres af CYP2C9

Viekirax med eller uden dasabuvir havde ingen indvirkning på eksponeringen for CYP2C9-substratet warfarin. Andre CYP2C9-substrater (NSAID-præparater (f.eks. ibuprofen), antidiabetika (f.eks. glimepirid, glipizid)) forventes ikke at nødvendiggøre dosisjustering.

Lægemedler, der metaboliseres af CYP2D6 eller CYP1A2

Viekirax administreret med eller uden dasabuvir havde ingen indvirkning på eksponeringen for CYP2D6/CYP1A2-substratet duloxetin. Eksponering for cyclobenzaprin, et CYP1A2-substrat blev reduceret. Klinisk overvågning og dosisjustering kan være nødvendigt for andre CYP1A2-substrater (f.eks. ciprofloxacin, cyclobenzaprin, theophyllin og koffein). CYP2D6-substrater (f.eks. desipramin, metoprolol og dextromethorphan) forventes ikke at nødvendiggøre dosisjustering.

Lægemedler, der udskilles renalt via transportproteiner

Ombitasvir, paritaprevir og ritonavir hæmmer ikke den organiske aniontransporter OAT1 *in vivo*, idet der ikke ses nogen interaktion med tenofovir (OAT1-substrat). *In vitro*-studier har vist, at ombitasvir, paritaprevir og ritonavir ikke hæmmer den organiske kationtransporter OCT2, den organiske aniontransporter OAT3 eller multilægemedel- og toksinekstrusionsproteinerne MATE1 og MATE2K ved klinisk relevante koncentrationer.

Viekirax med eller uden dasabuvir forventes derfor ikke at påvirke lægemidler, der primært udskilles gennem nyrerne via disse transportere (se pkt. 5.2).

Andre lægemidlers mulighed for at påvirke ombitasvirs, paritaprevirs og dasabuvirs farmakokinetik

Lægemedler, der hæmmer CYP3A4

Samtidig administration af Viekirax med eller uden dasabuvir og stærke CYP3A4-hæmmere kan øge paritaprevir-koncentrationen (se pkt. 4.3 og tabel 2).

Enzym-inducere

Samtidig administration af Viekirax med dasabuvir og lægemidler, der er moderate eller stærke enzym-inducere, forventes at reducere plasmakoncentrationen af ombitasvir, paritaprevir og dasabuvir og deres terapeutiske virkning. Eksempler på kontraindicerede enzym-inducere er angivet i pkt. 4.3 og tabel 2.

Lægemedler, der hæmmer CYP3A4 og transportproteiner

Paritaprevir elimineres ved CYP3A4-medieret metabolisme og biliær udskillelse (substrat af de hepatiske transportere OATP1B1, P-gp og BCRP). Der skal udvises forsigtighed, hvis Viekirax administreres samtidig med lægemidler, der både er moderate hæmmer af CYP3A4 samt hæmmer af en række transportere (P-gp, BCRP og/eller OATP1B1/OATP1B3). Disse lægemidler kan give klinisk relevante stigninger i eksponeringen for paritaprevir (f.eks. ritonavir sammen med atazanavir, erythromycin, diltiazem eller verapamil).

Lægemedler, der hæmmer transportproteiner

Potente hæmmer af P-gp, BCRP, OATP1B1 og/eller OATP1B3 kan øge eksponeringen for paritaprevir. Hæmning af disse transportere forventes ikke at medføre en klinisk relevant stigning i eksponeringen for ombitasvir og dasabuvir.

Patienter i behandling med vitamin K-antagonister

Tæt monitorering af International Normalised Ratio (INR) værdier anbefales, da leverfunktionen kan ændres under behandling med Viekirax administreret med eller uden dasabuvir.

Undersøgelse af lægemiddelinteraktioner

Anbefalinger for samtidig administration af Viekirax med eller uden dasabuvir i forhold til en række lægemidler, der ofte ordineres samtidigt, er beskrevet i tabel 2.

Hvis en patient under sin behandling med Viekirax med eller uden dasabuvir allerede tager eller begynder at tage et eller flere lægemidler, hvor der forventes potentiel lægemiddelinteraktion, skal dosisjustering af disse lægemidler eller klinisk overvågning overvejes (se tabel 2).

Hvis dosisjustering af samtidigt administrerede lægemidler skyldes behandlingen med Viekirax eller Viekirax med dasabuvir, skal der ske fornyet dosisjustering, når behandlingen med Viekirax eller Viekirax med dasabuvir er afsluttet.

Tabel 2 viser indvirkningen på koncentrationen af Viekirax med eller uden dasabuvir og samtidigt administrerede lægemidler baseret på mindste kvadraters gennemsnit (90 %-konfidensinterval). Interaktionen ved administration sammen med de lægemidler, der er nævnt i tabel 2, er af samme størrelsesorden (en forskel på ≤ 25 % i mindste kvadraters gennemsnit) for Viekirax-regimer med og uden dasabuvir, medmindre andet er angivet. Lægemiddelinteraktioner blev undersøgt for Viekirax med dasabuvir-regimet, men ikke for Viekirax uden dasabuvir-regimet, administreret sammen med carbamazepin, furosemid, zolpidem, darunavir to gange dagligt, darunavir (administreret om aftenen), atazanavir (administreret om aftenen), rilpivirin, abacavir/lamivudin, dolutegravir, metformin, sulfamethoxazol/trimethoprim, cyclobenzaprin, carisoprodol, hydrocodon/ paracetamol eller diazepam. For disse lægemidler kan resultater og doseringsanbefalinger for behandling med Viekirax med dasabuvir derfor ekstrapoleres til Viekirax uden dasabuvir.

Pilens retning angiver ændringen i eksponering (C_{\max} og AUC) for paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir og det samtidigt administrerede lægemiddel (\uparrow = stigning på over 20 %, \downarrow = fald på over 20 %, \leftrightarrow = ingen ændring eller ændring på under 20 %). Listen er ikke udtømmende.

Tabel 2. Interaktioner mellem Viekirax med eller uden dasabuvir og andre lægemidler

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C_{\max}	AUC	C_{\min}	Klinisk kommentar
ALFA 1-ANTAGONIST						
Alfuzosin Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: \uparrow alfuzosin				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3)
AMINOSALICYLATER						
Sulfasalazin Mekanisme: Paritaprevir, ritonavir og dasabuvirs hæmning af BCRP	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: \uparrow sulfasalazin				Der bør udvises forsigtighed, når sulfasalazin administreres sammen med Viekirax med eller uden dasabuvir

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOKKER						
Valsartan Losartan Candesartan Mekanisme: Paritaprevirs hæmning af CYP3A4 og /eller OATP1B	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ valsartan ↑ losartan ↑ candesartan				Klinisk overvågning og dosisreduktion anbefales for angiotensin-receptor blokkere ved samtidig administration med Viekirax med eller uden dasabuvir.
ANTIARYTMIKA						
Amiodaron Dronedaron Quinidin Ranolazin Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ amiodaron ↑ dronedaron ↑ quinidin ↑ ranolazin				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Digoxin 0,5 mg enkeltdosis Mekanisme: Paritaprevir, ritonavir og dasabuvirs hæmning af P-gp.	Viekirax med dasabuvir	↔ digoxin ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir ↔ dasabuvir	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Selvom dosisjustering af digoxin ikke er nødvendig, anbefales det at overvåge digoxin-niveauet i serum.
			1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
			0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
			0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax uden dasabuvir	↑ digoxin ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Reducér digoxin med 30- 50 %. Passende monitorering af serum- digoxin anbefales.
			Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
ANTIBIOTIKA (SYSTEMISK ADMINISTRATION)						
Clarithromycin Telithromycin Mekanisme: Clarithromycin og ritonavirs hæmning af CYP3A4/P- gp .	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ clarithromycin ↑ telithromycin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3)

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
Erythromycin Mekanisme: Erythromycin ,paritaprevir, ritonavir og dasabuvirs hæmning af CYP3A4/P- gp.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ erythromycin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Administration af Viekirax med eller uden dasabuvir med erythromycin kan give forhøjede koncentrationer af erythromycin og paritaprevir. Der bør udvises forsigtighed.
Fusidinsyre Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ fusidinsyre				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Sulfameth- oxazol, trimethoprim 800/160 mg to gange dagligt Mekanisme: Øget dasabuvir- eksponering skyldes muligvis CYP2C8- hæmning af trimethoprim	Viekirax + dasabuvir Viekirax uden dasabuvir	↑ Sulfameth- oxazol, ↑ trimetho- prim ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir ↑ dasabuvir	1,21 (1,15-1,28) 1,17 (1,12-1,22) 0,88 (0,83-0,94) 0,78 (0,61-1,01) 1,15 (1,02-1,31)	1,17 (1,14-1,20) 1,22 (1,18-1,26) 0,85 (0,80-0,90) 0,87 (0,72-1,06) 1,33 (1,23-1,44)	1,15 (1,10-1,20) 1,25 (1,19-1,31) Ikke relevant Ikke relevant Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for Viekirax med eller uden dasabuvir Ikke undersøgt: Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.
CYTOSTATIKA						
Enzalutamid Mitotan Mekanisme: enzalutamid eller mitotans inducerende virkning på CYP3A4	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
Imatinib Mekanisme: Paritaprevir, ritonavir og dasabuvirs hæmning af BCRP.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ imatinib				Klinisk monitorering og lavere doser af imatinib anbefales.
ANTIKOAGULANTIA						
Warfarin 5 mg enkeltdosis og andre vitamin K- antagonister	Viekirax med dasabuvir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Selvom der ikke forventes ændringer af warfarins farmakokinetik, anbefales tæt monitorering af INR sammen med alle vitamin K-antagonister. Det skyldes at leverfunktionen ændres under behandling med 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 uden dasabuvir	↔ R-warfarin	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↔ S-warfarin				
		↔ paritaprevir				
		↔ ombitasvir				
Dabigatran etexilat Mekanisme: Paritaprevir og ritonavirs hæmning af P-gp i tarmen	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ dabigatran etexilat				Viekirax uden dasabuvir kan øge plasmaconcentrationen af dabigatraetexilat. Anvendes med forsigtighed.

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
ANTIKONVULSIVE MIDLER						
Carbama- zepin 200 mg én gang dagligt efterfulgt af 200 mg to gange dagligt Mekanisme: Carbama- zepins inducerende virkning på CYP3A4	Viekirax med dasabuvir	↔ carbamazepi n	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
		↓ carbamazepi n-10, 11- epoxid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	Ikke relevant	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	Ikke relevant	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	Ikke relevant	
	Viekirax uden dasabuvir	Ikke undersøgt: Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.				
Phenobarbital Mekanisme: Phenobarbital s inducerende virkning på CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).	
Phenytoin Mekanisme: Phenytoins inducerende virkning på CYP3A4	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).	
S- mephenytoin Mekanisme: Ritonavirs inducerende virkning på CYP2C19 .	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↓ S-mephenytoin			Klinisk monitorering og dosisjustering kan være nødvendig for s- mephenytoin.	
ANTIDEPRESSIVA						
Escitalopram 10 mg enkeltdosis	Viekirax med dasabuvir	↔ es- citalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for escitalopram.
		↑ S- desmethyl- citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	Ikke relevant	
		↔ 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)	

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
	Viekirax uden dasabuvir	↓ es- citalopram	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↔ S- desmethyl- citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	Ikke relevant	
		↔ ombitasvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
Duloxetin 60 mg enkelt dosis	Viekirax med dasabuvir	↓ duloxetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for duloxetin.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	Dosisjustering er ikke nødvendig for Viekirax med eller uden dasabuvir.
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
	Viekirax uden dasabuvir	↔ duloxetin	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)	
Trazodon Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ trazodon				Trazodon bør anvendes med forsigtighed og reduktion af trazodon-dosis bør overvejes.
ANTIDIURETISK HORMON						
Conivaptan Mekanisme: conivaptan og paritaprevir/ ritonavir/om- bitasvirs hæmning af CYP3A4/P- gp	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ conivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTIMYKOTIKA						
Ketoconazol 400 mg én gang dagligt	Viekirax med dasabuvir	↑ ketoconazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	Ikke relevant	Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
		↔	0,98	1,17	Ikke	

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
Mekanisme: Ketoconazols og paritaprevir/ ritonavir/ombitasvirs hæmning af CYP3A4 og P-gp.		ombitasvir	(0,90-1,06)	(1,11-1,24)	relevant	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	Ikke relevant	
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	Ikke relevant	
	Viekirax uden dasabuvir	↑ ketoconazol	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	Ikke relevant	
Itraconazol Posaconazol Mekanisme: Itraconazols, posaconazols og paritaprevir/ ritonavir/ ombitasvirs hæmning af CYP3A4 og/eller P-gp.	Viekirax med dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir			Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).	
Viekirax uden dasabuvir						
Voriconazol Mekanisme: Ritonavirs inducerende virkning på CYP2C19 og hæmning af CYP3A4	Viekirax med dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet hos personer som har kraftig metaboliseringssevne overfor CYP2C19: ↓ voriconazole ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir			Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).	
Viekirax uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet hos personer som har dårlig metaboliseringssevne overfor CYP2C19: ↑ voriconazole ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir					

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
MIDLER MOD URINSYREGIGT						
Colchicin Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ colchicin				Det anbefales at nedsætte colchicin-dosen eller afbryde colchicin-behandlingen hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, hvis behandling med Viekirax med eller uden dasabuvir er nødvendig. Brug af colchicin samtidig med Viekirax med eller uden dasabuvir er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.4).
ANTIHISTAMINER						
Astemizol Terfenadin Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ astemizol/terfenadin				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Fexofenadin Mekanisme: Paritaprevirs hæmning af OATP1B1.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ fexofenadin				Der bør udvises forsigtighed, når fexofenadin administreres sammen med Viekirax med eller uden dasabuvir

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
LIPIDSÆNKENDE MIDLER						
Gemfibrozil 600 mg to gange dagligt Mekanisme: Øget dasabuvir- eksponering skyldes muligvis gemfibrozils CYP2C8- hæmning, og øget paritaprevir- eksponering skyldes muligvis gemfibrozils OATP1B1- hæmning.	Paritaprevir/ritonavir med dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	Ikke relevant	Samtidig brug af Viekirax og dasabuvir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	Ikke relevant	
	Viekirax uden dasabuvir	Ikke undersøgt: Ingen interaktion forventes, når gemfibrozil gives i kombination med Viekirax uden dasabuvir.				Dosisjustering er ikke nødvendig for gemfibrozil. Dosisjustering er ikke nødvendig for Viekirax.
ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ MYKOBAKTERIER						
Rifampicin Mekanisme: Rifampicins inducerende virkning på CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).	
ANTIPSYKOTIKA						
Lurasidon Pimozid Quetiapin Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ pimozid ↑ quetiapin ↑ lurasidon			Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).	
MIDDEL TIL TROMBOSEPROFYLAKSE						
Ticagrelor Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ ticagrelor			Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).	
ORALE ANTIDIABETIKA, BIGUANIDER						
Metformin 500 mg	Viekirax med dasabuvir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for metformin ved samtidig

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
enkelt dosis		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	administration med Viekirax med eller uden dasabuvir.
		↓ 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 uden dasabuvir	Ikke undersøgt: Samme virkning forventes som observeret for Viekirax med dasabuvir.				
CALCIUMANTAGONISTER						
Amlodipin 5 mg enkelt dosis Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med dasabuvir	↑ amlodipin	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	Ikke relevant	Reducér amlodipin-dosen med 50 %, og overvåg patienten for kliniske virkninger.
		↔ 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 uden dasabuvir	Ikke undersøgt: Samme virkning forventes som observeret for Viekirax med dasabuvir.				
Diltiazem Verapamil Mekanisme: Hæmning af CYP3A4/P- gp.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ diltiazem, verapamil ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir			Forsigtighed tilrådes på grund af forventet øget eksponering af paritaprevir. Reducering af dosis og klinisk monitorering af calciumantagonister anbefales ved samtidig administration med Viekirax med eller uden dasabuvir	
Nifedipin Mekanisme: Hæmning af CYP3A4	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ nifedipine			Reducering af dosis og klinisk monitorering af calciumantagonister anbefales ved samtidig administration med Viekirax med eller uden dasabuvir	
PRÆVENTIONSMIDLER						
Ethinyl- estradiol/ norgestimat 0,035/0,25 m g én gang	Viekirax med eller uden dasabuvir	↔ ethinylestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Ethinylestradiol-holdige præventionsmidler er kontraindicerede (se pkt. 4.3).
		Norgestimat-metabolitter:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ norelgestro	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
dagligt Mekanisme: Skyldes muligvis paritaprevir, ombitasvir og dasabuvirs hæmning af UGT.		min				
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30- 0,95)	
Norethindron (p-piller med progestin alene) 0,35 mg én gang dagligt	Viekirax med dasabuvir	↔ norethindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Dosisjustering er ikke nødvendig for norethindron eller Viekirax med eller uden dasabuvir.
		↔ ombitasvir	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 uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.				
DIURETIKA						
Furosemid 20 mg enkelt dosis Mekanisme: Skyldes muligvis paritaprevir, ombitasvir og dasabuvirs hæmning af UGT1A1.	Viekirax med dasabuvir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	Ikke relevant	Patienten bør overvåges for kliniske virkninger; det kan være nødvendigt at reducere furosemid-dosen med op til 50 %. Dosisjustering er ikke nødvendig for Viekirax med eller uden 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 uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.				
SEKALEALKALOIDER						
Ergotamin Dihydroergot amin Ergonovin methyletrgin etrin Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ Sekale-derivater			Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).	

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
GLUKOKORTIKOIDER (TIL INHALATION)						
Fluticason Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ fluticason				Samtidig brug af fluticason kan øge den systemiske eksponering af fluticason. Samtidig brug af Viekirax og fluticason navnlig i længere tid, må kun finde sted, hvis de potentielle fordele opvejer risikoen for systemiske glukokortikoid-bivirkninger (se pkt. 4.4).
GASTROINTESTINALE MIDLER (MOTILITET)						
Cisaprid Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ cisaprid				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTIVIRALT MIDDEL MOD HEPATITIS C-VIRUS						
Sofosbuvir 400 mg en gang dagligt Mekanisme: paritaprevir, ritonavir og dasabuvirs hæmning af BCRP og P- gp	Viekirax med dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for sofosbuvir ved samtidig administration med Viekirax med eller uden dasabuvir.
		↑ GS- 331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	Ikke relevant	
		↔ 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 uden dasabuvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.				
NATURLÆGEMIDLER						
Prikbladet perikon (<i>hypericum perforatum</i>) Mekanisme: Prikbladet perikons inducerende virkning på CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
HIV-ANTIVIRALE MIDLER: PROTEASEHÆMMERE						
For generelle kommentarer til behandling af patienter med samtidig hiv-infektion, inklusive diskussion af forskellige antiretrovirale regimer, som kan anvendes, se pkt.4.4 (behandling af patienter med samtidig hiv-infektion).						
Atazanavir	Viekirax med	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Den anbefalede dosis atazanavir er 300 mg, uden

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
300 mg én gang dagligt (administreret på samme tid) Mekanisme: Øget paritaprevir-eksponering kan skyldes atazanavirs hæmning af OATP1B1/B3 og CYP3A.	dasabuvir	↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	ritonavir, i kombination med Viekirax med dasabuvir. Atazanavir skal administreres samtidig med Viekirax med dasabuvir. Ritonavir-dosen i Viekirax forstærker atazanavirs farmakokinetik. Dosisjustering er ikke nødvendig for Viekirax med dasabuvir. Behandling med atazanavir plus Viekirax uden dasabuvir anbefales ikke (↑ paritaprevir). Kombinationen af atazanavir og Viekirax med dasabuvir øger bilirubin-niveaue, især når ribavirin indgår i hepatitis C-regimet (se pkt. 4.4 og 4.8).
		↑ 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 uden dasabuvir	↔ atazanavir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
		↔ ombitasvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg én gang dagligt (administreret med 12 timers mellemrum) Mekanisme: Øget paritaprevir-eksponering kan skyldes atazanavirs hæmning af	Viekirax med dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
	Viekirax uden dasabuvir	Ikke undersøgt: Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.				

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
OATP1B1/B 3 og CYP3A og den yderligere ritonavir- dosis' hæmning af CYP3A.						
Darunavir 800 mg én gang dagligt (administreret på samme tidspunkt) Mekanisme: Ikke kendt	Viekirax med dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Den anbefalede dosis darunavir er 800 mg én gang dagligt, <i>uden</i> ritonavir, ved administration på samme tidspunkt, i kombination med Viekirax med dasabuvir (ritonavir-dosen i Viekirax forstærker darunavirs farmakokinetik). Dette regime kan anvendes, hvis der ikke er udtalt PI- resistens (dvs. hvis der ikke er nogen darunavir- relaterede RAM'er); se også pkt. 4.4. Dosisjustering er ikke nødvendig for Viekirax med dasabuvir. Darunavir sammen med Viekirax plus dasabuvir anbefales ikke til patienter med udtalt PI-resistens. Behandling med darunavir plus Viekirax uden dasabuvir anbefales ikke (↑ paritaprevir).
		↔ 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 uden dasabuvir	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ ombitasvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)	
Darunavir/rit onavir 600/100 mg to gange dagligt Mekanisme: Ikke kendt	Viekirax med dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ 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)	
	Viekirax uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.				
Darunavir/rit	Viekirax med	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
onavir 800/100 mg én gang dagligt (administreret med 12 timers mellemlum) Mekanisme: Ikke kendt	dasabuvir	↔ 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)	
	Viekirax uden dasabuvir	Ikke undersøgt: Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.				
Lopina- vir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt ¹ Mekanisme: Øget paritaprevir- eksponering kan skyldes lopinavirs og den højere ritonavir- dosis' hæmning af CYP3A/ effluks- transportere.	Viekirax med dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
		↔ 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)	
	Viekirax uden dasabuvir	↔ lopinavir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)	
Indinavir Saquinavir Tipranavir Mekanisme: Protease- hæmmers hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ paritaprevir			Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).	

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
HIV-ANTIVIRALE MIDLER: NON-NUKLEOSID REVERS TRANSKRIPTASE-HÆMMERE						
Rilpivirin 25 mg én gang dagligt taget om morgenen med mad ² Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med dasabuvir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Samtidig administration af Viekirax og rilpivirin én gang dagligt må kun overvejes hos patienter uden kendt QT-forlængelse, og som ikke får samtidig behandling med andre QT-forlængende lægemidler. Hvis Viekirax og rilpivirin administreres samtidig, skal der foretages løbende EKG-monitorering (se pkt. 4.4). Dosisjustering er ikke nødvendig for Viekirax med eller uden 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)	
	Viekirax uden dasabuvir	Ikke undersøgt: Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.				
Efavi- renz/emtri- citabin/teno- fovirdiso- proxilfumarat 600/300/200 mg én gang dagligt Mekanisme: Muligvis efavirenz' inducerende virkning på CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Regimer baseret på efavirenz (enzym-inducer) administreret samtidig med paritaprevir/ritonavir + dasabuvir resulterede i forhøjet ALAT og dermed afslutning af studiet før tid.				Samtidig brug af efavirenz er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Nevirapin etravirin	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
HIV-ANTIVIRALE MIDLER: HIV-INTEGRASE TRANSFER-HÆMMER						
Dolutegravir 50 mg en gang dagligt Mekanisme: Skyldes muligvis paritaprevir, ombitasvir og	Viekirax med dasabuvir	↑dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Dosisjustering er ikke nødvendig for dolutegravir ved samtidig administration med Viekirax med eller uden 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)	
	Viekirax uden	Ikke undersøgt: Samme virkning forventes som ved Viekirax med				

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
dasabuvirs hæmning af UGT1A1 og ritonavirs hæmning af CYP3A4	dasabuvir	dasabuvir				
Raltegravir 400 mg to gange dagligt Mekanisme: Øget raltegravir- eksponering kan skyldes paritaprevir, ombitasvir og dasabuvirs hæmning af UGT1A1.	Viekirax med dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Dosisjustering er ikke nødvendig for raltegravir eller Viekirax med eller uden dasabuvir.
		Der sås ingen klinisk relevante ændringer i dasabuvir-, paritaprevir- og ombitasvir-eksponeringen (baseret på en sammenligning med historiske data) ved samtidig administration.				
	Viekirax uden dasabuvir	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Der sås ingen klinisk relevante ændringer i dasabuvir-, paritaprevir- og ombitasvir-eksponeringen (baseret på en sammenligning med historiske data) ved samtidig administration.				
HIV-ANTIVIRALE MIDLER: NUKLEOSID-HÆMMERE						
Abacavir/ lamivudin 600/300 mg en gang dagligt	Viekirax med dasabuvir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for abacavir eller lamivudine ved samtidig administration med Viekirax med eller uden 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 uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.				
Emtricitabin/t enofovir 200 mg én gang dagligt/ 300 mg én gang dagligt	Viekirax med dasabuvir	↔ emtricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Dosisjustering er ikke nødvendig for emtricitabin/tenofovir og Viekirax med eller uden 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 uden dasabuvir	↔ emtricitabin	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ ombitasvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04(0,74- 1,47)	1,09(0,88- 1,35)	
HIV-ANTIVIRALE MIDLER: FARMAKOKINETISKE FORSTÆRKERE						
Cobicistat- regimer Mekanisme: Cobicistats hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMER						
Rosuvastatin 5 mg én gang dagligt Mekanisme: Paritaprevirs hæmning af OATP1B samt paritaprevir, ritonavir eller dasabuvirs hæmning af BCRP.	Viekirax med dasabuvir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Den daglige rosuvastatin- dosis må højst være 5 mg (se pkt. 4.4).
		↔ 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)	
	Viekirax uden dasabuvir	↑ rosuvastatin	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	Den daglige rosuvastatin- dosis må højst være 10 mg (se pkt. 4.4).
		↔ ombitasvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
↑ paritaprevir		1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)		
Pravastatin 10 mg én gang dagligt Mekanisme: Paritaprevirs hæmning af OATP1B1.	Viekirax med dasabuvir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	Ikke relevant	Reducér pravastatin-dosen med 50 %.
		↔ 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)	
	Viekirax uden dasabuvir	↑ pravastatin	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
↑ paritaprevir		1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)		
Fluvastatin Mekanisme: Paritaprevirs hæmning af OATP1B/ BCRP.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin				Samtidig brug med fluvastatin og pitavastatin anbefales ikke (se pkt. 4.4). Det anbefales at afbryde behandlingen med fluvastatin og pitavastatin midlertidigt, så længe

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
Pitavastatin Mekanisme: Paritaprevirs hæmning af OATP1B.						Viekirax-behandlingen pågår. Hvis det er nødvendigt at give patienten statiner i behandlingsperioden, er det muligt at skifte til en reduceret dosis af pravastatin eller rosuvastatin.
Lovastatin Simvastatin atorvastatin Mekanisme: Hæmning af CYP3A4/OA TP1B	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ lovastatin, simvastatin, atorvastatin				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
IMMUNOSUPPRESSIVA						
Ciclosporin 30 mg enkeltdosis én gang dagligt ³ Mekanisme: Indvirkninge n på ciclosporin skyldes ritonavirs hæmning af CYP3A4, og øget paritaprevir- eksponering som kan skyldes ciclosporins hæmning af OATP/BCRP /P-gp.	Viekirax med dasabuvir	↑ ciclosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8- 18,09)	Ved administration samtidig med Viekirax skal man i starten administrere en femtedel af den samlede daglige dosis ciclosporin én gang dagligt sammen med Viekirax. Overvåg ciclosporin-niveauet, og justér dosis og/eller doseringshyppighed efter behov. Dosisjustering er ikke nødvendig for Viekirax med eller uden 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 uden dasabuvir	↑ ciclosporin	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
↑ paritaprevir		1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)		
Tacrolimus 2 mg enkeltdosis ⁴	Viekirax med dasabuvir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Ved administration samtidig med Viekirax skal man i starten administrere 0,5 mg tacrolimus én gang om ugen. Overvåg tacrolimus-niveauet, og
		↔ 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)	

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
Mekanisme: Indvirkning n på tacrolimus skyldes ritonavirs hæmning af CYP3A4.		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	justér dosis og/eller doseringshyppighed efter behov. Dosisjustering er ikke nødvendig for Viekirax med eller uden dasabuvir.
	Viekirax uden dasabuvir	↑ tacrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.
		↔ ombitasvir				
		↓ paritaprevir				
BETA--AGONISTER TIL INHALATION						
Salmeterol Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ salmeterol				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
β-CELLE STIMULERENDE MIDLER						
Repaglinid Mekanisme: Paritaprevirs hæmning af OATP1B1	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ repaglinid				Der bør udvises forsigtighed og reduktion af dosis kan være nødvendig for repaglinid ved samtidig administration med Viekirax med eller uden dasabuvir
MUSKEL RELAKSANTIA						
Carisoprodol 250 mg enkelt dosis Mekanisme: Ritonavirs inducerende virkning på CYP2C19	Viekirax med eller uden dasabuvir	↓ Carisoprodo l	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for for carisoprodol; øgning af dosis, hvis klinisk indiceret
↔ 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 uden dasabuvir	Ikke undersøgt: Samme virkning forventes som ved Viekirax med				

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
		dasabuvir.				
Cyclobenzaprin 5 mg enkelt dosis Mekanisme: Reduceret cyclobenzapri- n- eksponering skyldes muligvis ritonavirs inducerende virkning på CYP1A2	Viekirax meddasabu- vir	↓ cycloben- zaprine	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for cyclobenzaprin; øgning af dosis, hvis klinisk indiceret
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax uden dasabuvir	Ikke undersøgt: Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir				
OPIOIDER ANALGETIKA						
Paracetamol (givet som fast doseret hydrokodon/p aracetamol) 300 mg enkelt dosis	Viekirax med dasabuvir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for paracetamol ved samtidig administration med Viekirax med eller uden 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 uden dasabuvir	Ikke undersøgt: Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.				
Hydrokodon(givet som fast doseret hydrokodon/p aracetamol) 5 mg enkelt dosis Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4	Viekirax med dasabuvir	↑ hydrokodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	Ikke relevant	Reducering af hydrokodon- dosis med 50% og/eller klinisk monitorering bør overvejes ved samtidig administration med Viekirax med eller uden dasabuvir.
	Viekirax uden dasabuvir	Ikke undersøgt: Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.				
OPIOIDER						
Metadon 20-120 mg én gang dagligt ⁵	Viekirax med dasabuvir	↔ R- metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Dosisjustering er ikke nødvendig for metadon og Viekirax med eller uden dasabuvir.
		↔ S- metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (baseret på en sammenligning på tværs af studier)				

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
	Viekirax uden dasabuvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.				
Buprenorfin /naloxon 4-24 mg/1- 6 mg én gang dagligt ⁵ Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4 samt paritaprevir, ombitasvir og dasabuvirs hæmning af UGT.	Viekirax med dasabuvir	↑ buprenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Dosisjustering er ikke nødvendig for buprenorfin/naloxon og Viekirax med eller uden dasabuvir.
		↑ norbuprenorfin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ naloxon	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	Ikke relevant	
	↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (baseret på en sammenligning på tværs af studier)					
	Viekirax uden dasabuvir	↑ buprenorfin	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	
		↑ norbuprenorfin	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
↔ naloxon		↔ ombitasvir/paritaprevir (baseret på en sammenligning på tværs af studier)				
PHOSPHORDIESTERASE-5-HÆMMERE						
Sildenafil (ved behandling af pulmonal arteriel hypertension) Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ sildenafil				Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
PROTONPUMPEHÆMMERE						
Omeprazol 40 mg én gang dagligt Mekanisme: Ritonavirs inducerende	Viekirax med dasabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	Ikke relevant	Hvis det er klinisk indiceret, skal der bruges højere doser omeprazol Dosisjustering er ikke nødvendig for Viekirax med eller uden 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 uden	↓ omeprazol	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	Ikke relevant	

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
virkning på CYP2C19.	dasabuvir	↔ ombitasvir	Interaktionen var af samme størrelsesorden som for Viekirax med dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
Esomeprazol Lansoprazol Mekanisme: Ritonavirs inducerende virkning på CYP2C19.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↓ esomeprazol, lansoprazol			Brug højere doser esomeprazol/lansoprazol, hvis det er klinisk indiceret.	
SEDATIVA/HYPNOTIKA						
Zolpidem 5 mg enkelt dosis	Viekirax med dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	Ikke relevant	Dosisjustering er ikke nødvendig for zolpidem.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.			Dosisjustering er ikke nødvendig for Viekirax med eller uden dasabuvir.	
Alprazolam 0,5 mg enkelt dosis Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4	Viekirax med dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	Ikke relevant	Klinisk overvågning af patienten anbefales. Nedsættelse af alprazolam- dosen kan overvejes alt efter klinisk respons. Dosisjustering er ikke nødvendig for Viekirax med eller uden 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 uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.				
Oralt midazolam Triazolam Mekanisme: Ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ midazolam eller triazolam			Samtidig brug er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Hvis parenteral midazolam administreres bør der udføres tæt klinisk monitorering for respirationsdepression og /eller forlænget sedation og justering af dosis bør overvejes.	
Diazepam	Viekirax	↓diazepam	1,18	0,78	Ikke	Dosisjustering er ikke

Lægemiddel/ mulig interaktions- mekanisme	GIVET SAMMEN MED	VIRK- NING	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinisk kommentar
2 mg enkelt dosis Mekanisme: Ritonavirs inducerende virkning på CYP2C19.	med dasabuvir		(1,07-1,30)	(0,73-0,82)	relevant	nødvendig for diazepam; øgning af dosis, hvis klinisk indiceret.
		↓ nordiazepa m	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	Ikke relevant	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevi r	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 uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Samme virkning forventes som ved Viekirax med dasabuvir.					

THYROIDEAHORMONER

Levothyroxin Mekanisme: Paritaprevir, ombitasvir og dasabuvirs hæmning af UGT1A1.	Viekirax med eller uden dasabuvir	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ levothyroxin			Klinisk overvågning og dosisjustering kan være nødvendig for levothyroxin
---	--	--	--	--	---

1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg én gang dagligt (om aftenen) blev også administreret med Viekirax med eller uden dasabuvir. Indvirkningen på C_{max} og AUC af direkte virkende antivirale midler og lopinavir var af samme størrelsesorden som ved samtidig administration af lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt og Viekirax med eller uden dasabuvir.
2. Rilpivirin blev også administreret om aftenen med et måltid og om natten 4 timer efter aftensmaden sammen med Viekirax med dasabuvir i to andre grupper i studiet. Indvirkningen på rilpivirin-eksponeringen var af samme størrelsesorden som ved samtidig administration af rilpivirin om morgenen med et måltid og Viekirax med dasabuvir (vist i tabellen ovenfor).
3. Ciclosporin 100 mg doseret alene, 10 mg administreret sammen med Viekirax og 30 mg administreret sammen med Viekirax med dasabuvir. Dosisnormaliserede ciclosporin-ratioer er vist for interaktionen med Viekirax med eller uden dasabuvir.
4. Tacrolimus 2 mg doseret alene, 0,5 mg administreret sammen med Viekirax og 2 mg administreret sammen med Viekirax med dasabuvir. Dosisnormaliserede tacrolimus-ratioer er vist for interaktionen med Viekirax med eller uden dasabuvir.
5. Der er rapporteret om dosisnormaliserede parametre for metadon, buprenorfin og naloxon.

Bemærk: De anvendte doser for Viekirax med dasabuvir var: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg én gang dagligt og dasabuvir 400 mg to gange dagligt eller 250 mg to gange dagligt. Den opnåede dasabuvir-eksponering var af samme størrelsesorden for formuleringen på 400 mg og for tabletter på 250 mg. Viekirax med eller uden dasabuvir blev givet som multiple doser i alle lægemiddelinteraktionsstudierne, bortset fra lægemiddelinteraktionsstudier med carbamazepin, ketaconazol og sulfamethoxazol/trimethoprim.

Pædiatrisk population

Lægemedelinteraktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention hos mænd og kvinder

Der skal træffes skærpede forholdsregler for at undgå graviditet hos kvindelige patienter og hos mandlige patienters kvindelige partnere, når Viekirax administreres i kombination med ribavirin. Signifikante teratogene og/eller embryocidale virkninger er påvist hos alle dyrearter, der er blevet eksponeret for ribavirin, og derfor er ribavirin kontraindiceret hos gravide kvinder og hos mænd, hvis partner er gravid. Se produktresuméet for ribavirin for yderligere oplysninger.

Kvindelige patienter: Fertile kvinder må ikke få ribavirin, medmindre de bruger en sikker præventionsmetode under behandlingen med ribavirin og i 4 måneder efter selve behandlingen. Ethinylestradiol er kontraindiceret i kombination med Viekirax (se pkt. 4.3 og 4.4).

Mandlige patienter og deres kvindelige partnere: Enten mandlige patienter eller deres kvindelige partnere, som er i den fødedygtige alder, skal anvende effektiv prævention under behandlingen med ribavirin og i 7 måneder efter behandlingens afslutning.

Graviditet

Der er meget begrænsede data fra anvendelse af Viekirax til gravide kvinder. Dyreforsøg med ombitasvir og paritaprevir/ritonavir har vist misdannelser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt. Viekirax må ikke anvendes under graviditet. Fertile kvinder må ikke få Viekirax, medmindre de bruger en sikker præventionsmetode.

Hvis ribavirin administreres samtidig med Viekirax, gælder kontraindikationerne for brug af ribavirin under graviditet (se også produktresuméet for ribavirin).

Amning

Det er ukendt, om paritaprevir/ritonavir og ombitasvir og deres metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyreforsøg viser, at det aktive stof og dets metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). På grund af de potentielle bivirkninger for det diende barn skal det besluttes, om amning eller behandling med lægemidlet skal ophøre, idet der skal tages højde for behandlingens betydning for moderen. Hvis patienten samtidig får ribavirin, skal man også henholde sig til produktresuméet for ribavirin.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om Viekirax' indvirkning på fertiliteten. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Patienterne skal informeres om, at der er rapporteret om træthed ved behandling med Viekirax i kombination med dasabuvir og ribavirin (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen er baseret på samlede data fra kliniske fase 2- og fase 3-studier med over 2.600 patienter, der fik Viekirax og dasabuvir med eller uden ribavirin.

Hos de forsøgspersoner, der fik Viekirax og dasabuvir med ribavirin, var de hyppigst indberettede bivirkninger træthed og kvalme (hos over 20 %). Andelen af forsøgspersoner, der stoppede behandlingen permanent på grund af bivirkninger, var 0,2 % (5/2.044) og 4,8 % (99/2.044) af forsøgspersonerne fik nedsat ribavirin-dosis på grund af bivirkninger.

Hos de forsøgspersoner, der fik Viekirax og dasabuvir uden ribavirin, var de typisk indberettede bivirkninger associeret til ribavirin (f.eks. kvalme, søvnløshed, anæmi) mindre hyppige og ingen forsøgspersoner (0/588) stoppede behandlingen permanent på grund af bivirkninger.

Sikkerhedsprofilen for Viekirax og dasabuvir var den samme som hos patienter uden cirrose og med kompenseret cirrose med undtagelse af øget hyppighed af forbigående hyperbilirubinæmi, når ribavirin var en del af behandlingsregimet.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Tabel 3 indeholder en liste over de bivirkninger, hvor det som minimumskriterium er rimeligt sandsynligt, at der er en årsagssammenhæng mellem en given bivirkning og administrationen paritaprevir/ombitasvir/ritonavir i kombination med dasabuvir og/eller ribavirin. De fleste af bivirkningerne i tabel 3 var af sværhedsgrad 1 i regimer med Viekirax og dasabuvir-holdige regimer. Bivirkningerne er opstillet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 3. Bivirkninger, der er set ved Viekirax i kombination med dasabuvir med eller uden ribavirin

Hyppighed	Viekirax med dasabuvir plus ribavirin* N = 2.044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Blod og lymfesystem</i>		
Almindelig	Anæmi	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>		
Meget almindelig	Søvnløshed	
<i>Mave-tarm-kanalen</i>		
Meget almindelig	Kvalme	
<i>Hud og subkutane væv</i>		
Meget almindelig	Pruritus	
Almindelig		Pruritus
Sjælden	Angioødem	Angioødem
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>		
Meget almindelig	Asteni	
	Træthed	

*Datasættet omfatter alle genotype 1-smittede patienter i fase 2- og fase 3-studier, herunder patienter med cirrose.

Bemærk: I tabel 4 er der en oversigt over unormale laboratorieværdier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Unormale laboratorieværdier

Ændringer i udvalgte laboratorieparametre fremgår af tabel 4. Ændringerne er opstillet ved siden af hinanden i tabelform for overblikkets skyld, men på grund af forskellige forsøgsdesign kan der ikke foretages direkte sammenligninger på tværs af studierne.

Tabel 4. Udvalgte behandlingsrelaterede afvigelser i laboratorieværdierne

Laboratorieparametre	SAPPHIRE I og II	PEARL II, III og IV	TURQUOISE II (forsøgspersoner med cirrose)
	Viekirax og dasabuvir med ribavirin 12 uger N = 770 n (%)	Viekirax og dasabuvir 12 uger N = 509 n (%)	Viekirax og dasabuvir med ribavirin 12 eller 24 uger N = 380 n (%)
ALAT			
> 5-20 × ULN* (grad 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × ULN (grad 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hæmoglobin			
< 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 (grad 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Total bilirubin			
> 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: Øvre normalgrænse (*Upper Limit of Normal*) for laboratorieværdierne.

Forhøjet ALAT i serum

I en samlet analyse af de kliniske studier af Viekirax og dasabuvir med eller uden ribavirin oplevede 1 % af forsøgspersonerne serum-ALAT-niveauer, der var 5 gange højere end den øvre normalgrænse, efter at de var startet på behandlingen. Da incidensen af sådanne forhøjelser var 26 % blandt de kvinder, der samtidig tog et ethinylestradiol-holdigt lægemiddel, er ethinylestradiol-holdige lægemidler kontraindiceret med Viekirax med eller uden dasabuvir. Der sås ingen stigning i incidensen af ALAT-forhøjelser med andre typer af østrogen, som normalt bruges i hormonbehandling (f.eks. estradiol og konjugerede østrogener). ALAT-forhøjelserne var typisk asymptomatiske, forekom generelt i løbet af de første 4 uger af behandlingen (middelvarighed 20 dage, interval 8-57 dage) og forsvandt for de flestes vedkommende ved fortsat behandling. To patienter seponerede Viekirax og dasabuvir på grund af forhøjet ALAT, herunder én, der fik ethinylestradiol. Tre afbrød behandlingen med Viekirax og dasabuvir i 1-7 dage, herunder én, der fik ethinylestradiol. Størstedelen af disse ALAT-forhøjelser var forbigående og blev vurderet som lægemiddelrelaterede. Forhøjet ALAT var generelt ikke forbundet med forhøjet bilirubin. Cirrose udgjorde ikke en risikofaktor for forhøjet ALAT (se pkt. 4.4).

Forhøjet bilirubin i serum

Forbigående forhøjet serum-bilirubin (hovedsagelig ikke-konjugeret (indirekte) bilirubin) sås hos forsøgspersoner, der fik Viekirax og dasabuvir med ribavirin, idet dette var forbundet med paritaprevirs hæmning af bilirubintransporterne OATP1B1/1B3 og ribavirin-induceret hæmolyse. Forhøjet bilirubin sås efter påbegyndelse af behandlingen, peakede i studiets uge 1 og fortog sig generelt ved fortsat behandling. Forhøjet bilirubin var ikke forbundet med forhøjede aminotransferaser. Forekomsten af forhøjet ikke-konjugeret bilirubin var lavere hos forsøgspersoner, der ikke fik ribavirin.

Patienter med levertransplantat

Den overordnede sikkerhedsprofil hos de HCV-smittede patienter med levertransplantat, der fik Viekirax og dasabuvir med ribavirin (i tillæg til deres immunsupprimerende medicin), var den samme som hos de forsøgspersoner, der fik Viekirax og dasabuvir med ribavirin i kliniske fase 3-studier, selvom visse bivirkninger forekom hyppigere. 10 forsøgspersoner (29,4 %) havde mindst én hæmoglobin-værdi < 10 g/dl efter *baseline*. 10 ud af 34 forsøgspersoner (29,4 %) fik nedsat ribavirin-dosen på grund af fald i hæmoglobin-niveauet, og 2,9 % (1 ud af 34) fik afbrudt behandlingen med ribavirin. Ændringen af ribavirin-dosen havde ingen indvirkning på SVR-raterne. Fem (5) forsøgspersoner havde behov for erythropoietin, og de havde alle fået en startdosis ribavirin på 1.000-1.200 mg pr. dag. Ingen forsøgspersoner fik blodtransfusion.

Patienter med samtidig HIV/HCV-infektion

Den overordnede sikkerhedsprofil hos forsøgspersoner med HCV og samtidig HIV-1-infektion var den samme som sikkerhedsprofilen hos forsøgspersoner, der kun var smittet med HCV. Forbigående forhøjelse af total bilirubin > 3 x den øvre normalgrænse (for det meste ikke-konjugeret) sås hos 17 (27,0 %) af forsøgspersonerne; 15 af disse forsøgspersoner var i behandling med atazanavir. Ingen af forsøgspersonerne med hyperbilirubinæmi havde samtidig forhøjelse af aminotransferase.

Bivirkninger observeret efter markedsføring

Lever og galdeveje: Der er observeret dekomenseret leversygdom og leversvigt under behandling med Viekirax med eller uden dasabuvir og med eller uden ribavirin (se pkt. 4.4). Hyppigheden af disse bivirkninger er ukendt.

Pædiatrisk population

Viekirax' sikkerhed og virkning hos børn og unge < 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den højeste dokumenterede enkeltdosis administreret til raske forsøgspersoner var 400 mg for paritaprevir (med 100 mg ritonavir), 200 mg for ritonavir (med 100 mg paritaprevir) og 350 mg for ombitasvir. Der sås ingen forsøgsrelaterede bivirkninger med paritaprevir, ritonavir og ombitasvir. Forbigående stigninger i ikke-konjugeret bilirubin sås ved de højeste doser af paritaprevir/ritonavir. I tilfælde af overdosering anbefales det at overvåge patienten for tegn og symptomer på bivirkninger og straks iværksætte behandling af eventuelle symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; direkte virkende antivirale midler;
ATC-kode: J05AX67

Virkningsmekanisme

Ved samtidig administration af Viekirax og dasabuvir kombineres tre direkte virkende antivirale midler med særskilte virkningsmekanismer og ikke-overlappende resistensprofiler, der er målrettet HCV i flere faser af den virale livscyklus. Se beskrivelsen af dasabuvirs farmakologiske egenskaber i produktresuméet for dasabuvir.

Ritonavir

Ritonavir virker ikke mod HCV. Ritonavir er en CYP3A-hæmmer, der øger den systemiske eksponering for CYP3A-substratet paritaprevir.

Ombitasvir

Ombitasvir er en hæmmer af HCV-NS5A, der er afgørende for den virale replikation.

Paritaprevir

Paritaprevir er en hæmmer af HCV-NS3/4A-protease, der er nødvendig for den proteolytiske spaltning af det HCV-kodede polyprotein (til modne former af proteinerne NS3, NS4A, NS4B, NS5A og NS5B), og som er afgørende for den virale replikation.

Aktivitet i cellekulturanalyser og/eller biokemiske studier

Ombitasvir

EC₅₀-værdien for ombitasvir mod genotype 1a-H77- og 1b-Con1-stammer i HCV-replikon-cellekulturanalyser var henholdsvis 14,1 og 5 pM. Ombitasvirs aktivitet blev 11-13 gange mindre under tilstedeværelse af 40 % humant plasma. Ombitasvirs gennemsnitlige EC₅₀-værdi mod replikoner indeholdende NS5A fra et panel af behandlingsnaive genotype 1a- og 1b-isolater i HCV-replikon-cellekulturanalysen var henholdsvis 0,66 pM (interval: 0,35-0,88 pM; n = 11) og 1,0 pM (interval: 0,74-1,5 pM; n = 11). Ombitasvir havde EC₅₀-værdier på 12; 4,3; 19; 1,7; 3,2 og 366 pM mod replikon-cellelinjer konstrueret med NS5A fra enkeltisolater af henholdsvis genotype 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a.

Paritaprevir

EC₅₀-værdien for paritaprevir mod genotype 1a-H77- og 1b-Con1-stammer i HCV-replikon-cellekulturanalysen var henholdsvis 1,0 og 0,21 nM. Paritaprevirs aktivitet blev 24-27 gange mindre under tilstedeværelse af 40 % humant plasma. Paritaprevirs gennemsnitlige EC₅₀-værdi mod replikoner indeholdende NS3 fra et panel af behandlingsnaive genotype 1a- og 1b-isolater i HCV-replikon-cellekulturanalysen var henholdsvis 0,86 nM (interval: 0,43-1,87 nM; n = 11) og 0,06 nM (interval: 0,03-0,09 nM; n = 9). Paritaprevir havde en EC₅₀-værdi på 5,3 nM mod 2a-JFH-1-replikon-cellelinjen og EC₅₀-værdier på 19; 0,09 og 0,68 nM mod replikon-cellelinjer indeholdende NS3 fra et enkeltisolat af henholdsvis genotype 3a, 4a, and 6a.

Ritonavir viste ingen direkte antiviral effekt på replikationen af HCV-subgenomiske replikoner, og tilstedeværelsen af ritonavir havde ingen indvirkning på paritaprevirs antivirale aktivitet *in vitro*.

Resistens

I cellekultur

Genotype 1

Resistens over for paritaprevir og ombitasvir fremkaldt af varianter i henholdsvis NS3 og NS5A, der blev udvalgt i cellekultur eller identificeret i kliniske fase 2b- og fase 3-studier, blev fænotypisk karakteriseret i de relevante genotype 1a- eller 1b-replikoner.

I genotype 1a reducerede substitutionerne F43L, R155K, A156T og D168A/H/V/Y i HCV-NS3 følsomheden over for paritaprevir. I genotype 1a-replikonen blev aktiviteten af paritaprevir reduceret med henholdsvis 20, 37 og 17 gange af substitutionerne F43L, R155K og A156T. Aktiviteten af paritaprevir blev reduceret med 96 gange af D168V-substitutionen og med 50-219 gange af hver af de andre D168-substitutioner. Aktiviteten af paritaprevir i genotype 1a blev ikke væsentligt påvirket (mindre end eller lig med 3 gange) af enkeltsubstitutionerne V36A/M, V55I, Y56H, Q80K eller E357K. Dobbeltvarianter, herunder V36LM, F43L, Y56H, Q80K eller E357K kombineret med R155K eller med en D168-substitution, reducerede aktiviteten af paritaprevir med yderligere 2-3 gange i forhold til R155K- eller D168-enkeltsubstitutionen. I genotype 1b-replikonen blev aktiviteten af paritaprevir reduceret med henholdsvis 76 og 159 og 337 gange af D168A, D168H, D168V og D168Y. Y56H alene kunne ikke vurderes på grund af ringe replikationsevne, men kombinationen af Y56H og D168A/V/Y reducerede aktiviteten af paritaprevir med 700-4.118 gange.

I genotype 1a reducerede substitutionerne M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N og M28V + Q30R i HCV-NS5A følsomheden over for ombitasvir. I genotype 1a-replikonen blev aktiviteten af ombitasvir reduceret med henholdsvis 896, 58 og 243 gange af substitutionerne M28T/V og H58D og med henholdsvis 1.326, 800 og 155 gange samt 1.675-66740 gange af substitutionerne Q30E/R, L31V og Y93C/H/N. Y93H, Y93N eller M28V i kombination med Q30R reducerede aktiviteten af ombitasvir med over 42.802 gange. I genotype 1b reducerede substitutionerne L28T, L31F/V samt Y93H alene eller i kombination med L28M, R30Q, L31F/M/V eller P58S i HCV-NS5A følsomheden over for ombitasvir. I genotype 1b-replikonen blev aktiviteten af ombitasvir reduceret med mindre end 10 gange af varianter ved aminosyrepositionerne 30 og 31. Aktiviteten af ombitasvir blev reduceret med henholdsvis 661, 77, 284 og 142 gange af genotype 1b-substitutionerne L28T, Y93H, R30Q i kombination med Y93H og L31M i kombination med Y93H. Alle andre Y93H-dobbeltsubstitutioner i kombination med substitutioner ved position 28, 31, eller 58 reducerede aktiviteten af ombitasvir med mere end 400 gange.

Genotype 4

Resistens over for paritaprevir og ombitasvir fremkaldt af varianter i henholdsvis NS3 og NS5A udvalgt i cellekultur blev fænotypisk karakteriseret i genotype 4a. Substitutionerne R155C, A156T/V og D168H/V i HCV-NS3 reducerede følsomheden over for paritaprevir med 40-323 gange. L28V-substitutionen i HCV-NS5A reducerede følsomheden over for ombitasvir med 21 gange.

Virkning af baseline-HCV-substitutioner/polymorfismer på behandlingsresultatet

Der blev gennemført en samlet analyse af de forsøgspersoner med genotype 1 HCV-infektion, der blev behandlet med ombitasvir, paritaprevir og dasabuvir (en non-nukleotid NS5B-hæmmer) med eller uden ribavirin i de kliniske fase 2b- og fase 3-studier, for at undersøge sammenhængen mellem NS3/4A-, NS5A- eller NS5B-substitutioner/polymorfismer ved *baseline* og behandlingsresultatet af de anbefalede regimer.

I analysens mere end 500 genotype 1a-*baseline*-prøver var de hyppigst observerede resistensrelaterede varianter M28V (7,4 %) i NS5A og S556G (2,9 %) i NS5B. Selvom Q80K var en meget udbredt polymorfisme i NS3 (41,2 % af prøverne), fremkaldte den minimal resistens over for paritaprevir. Resistensrelaterede varianter ved aminosyrepositionerne R155 og D168 i NS3 sås sjældent (under 1 %) ved *baseline*. I analysens mere end 200 genotype 1b-*baseline*-prøver var de hyppigst observerede resistensrelaterede varianter Y93H (7,5 %) i NS5A og C316N (17,0 %) og S556G (15 %) i NS5B. I lyset af den lave forekomst af virologisk svigt, der blev observeret med de anbefalede behandlingsregimer for HCV genotype 1a- og 1b-smittede patienter, synes tilstedeværelsen af *baseline*-varianter at have begrænset indvirkning på sandsynligheden for at opnå SVR.

I kliniske studier

Ud af de 2.510 HCV genotype 1-smittede forsøgspersoner, der blev behandlet med regimer indeholdende ombitasvir, paritaprevir og dasabuvir med eller uden ribavirin (i 8, 12 eller 24 uger) i de kliniske fase 2b- og fase 3-studier, var der i alt 74 (3 %), som oplevede virologisk svigt (primært recidiv efter behandlingen). Behandlingsrelaterede varianter og deres prævalens i disse populationer med virologisk svigt er vist i tabel 5. Blandt de 67 genotype 1a-smittede forsøgspersoner blev der observeret NS3-varianter hos 50, NS5A-varianter hos 46 og NS5B-varianter hos 37; hos 30 forsøgspersoner sås behandlingsrelaterede varianter i alle 3 lægemiddelmål. Blandt de 7 genotype 1b-smittede forsøgspersoner blev der observeret behandlingsrelaterede NS3-varianter hos 4, NS5A-varianter hos 2 samt både NS3- og NS5A-varianter hos 1. Ingen af de genotype 1b-smittede forsøgspersoner havde behandlingsrelaterede varianter i alle 3 lægemiddelmål.

Tabel 5. Behandlingsrelaterede aminosyresubstitutioner i den samlede analyse af regimer med Viekirax og dasabuvir med og uden ribavirin i kliniske fase 2b- og fase 3-studier (N = 2.510)

Mål	Opståede aminosyresubstitutioner ^a	Genotype 1a N = 67 ^b % (n)	Genotype 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 %	--

- Observeret hos mindst 2 forsøgspersoner med samme undertype.
- N = 66 for NS5B-målet.
- Substitutioner blev observeret i kombination med andre opståede substitutioner ved NS3-position R155 eller D168.
- Observeret i kombination hos genotype 1b-smittede forsøgspersoner.
- Observeret i kombination hos 6 % (4/67) af forsøgspersonerne.

Bemærk: Følgende varianter blev selekteret i cellekultur, men var ikke behandlingsrelaterede: NS3-varianter: A156T hos genotype 1a samt R155Q og D168H hos genotype 1b. NS5A-varianter: Y93C/H

hos genotype 1a og L31F/V eller Y93H i kombination med L28M, L31F/V eller P58S hos genotype 1b. Og NS5B-varianter: Y448H hos genotype 1a samt M414T og Y448H hos genotype 1b.

Resistensrelaterede substitutioners persistens

Persistensen af paritaprevir-, ombitasvir- og dasabuvir-resistensrelaterede aminosyresubstitutioner i henholdsvis NS3, NS5A og NS5B blev undersøgt hos genotype 1a-smittede forsøgspersoner i fase 2b-studier. Følgende paritaprevir-behandlingsrelaterede varianter i NS3 blev observeret hos 47 forsøgspersoner: V36A/M, R155K eller D168V. Følgende ombitasvir-behandlingsrelaterede varianter i NS5A blev observeret hos 32 forsøgspersoner: M28T, M28V eller Q30R. Følgende dasabuvir-behandlingsrelaterede varianter i NS5B blev observeret hos 34 forsøgspersoner: M414T, G554S, S556G, G558R eller D559G/N.

NS3-varianterne V36A/M og R155K samt NS5B-varianterne M414T og S556G var stadig detekterbare 48 uger efter behandlingen, mens NS3-variant D168V og alle øvrige NS5B-varianter ikke blev observeret 48 uger efter behandlingen. Alle behandlingsrelaterede varianter i NS5A var stadig detekterbare 48 uger efter behandlingen. På grund af høje SVR-rater i genotype 1b kunne persistenstendenserne for behandlingsrelaterede varianter i denne genotype ikke klarlægges.

Manglende detektering af virus indeholdende en resistensrelateret substitution er ikke ensbetydende med, at det resistente virus ikke længere er til stede i klinisk signifikant omfang. Den kliniske langtidseffekt på fremtidig behandling ved forekomst af eller persistens hos virus, som indeholder Viekirax- og dasabuvir-resistensrelaterede substitutioner, kendes ikke.

Krydsresistens

Krydsresistens forventes blandt NS5A-hæmmere, NS3/4A-proteasehæmmere og non-nukleoside NS5B-hæmmere (efter klasse). Det er ikke undersøgt, hvilken betydning tidligere ombitasvir-, paritaprevir- eller dasabuvir-behandling har for effekten af andre NS5A-hæmmere, NS3/4A-proteasehæmmere eller NS5B-hæmmere.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kliniske studier med patienter med hepatitis C genotype 1-infektion

Virningen af og sikkerheden ved Viekirax i kombination med dasabuvir med og uden ribavirin blev undersøgt i syv kliniske fase 3-studier, hvoraf to udelukkende omfattede patienter med cirrose (Child-Pugh A), og som tilsammen omfattede over 2.360 patienter med kronisk hepatitis C genotype 1-infektion (se tabel 6).

Tabel 6. Globale, multicenter-, fase 3-studier med Viekirax og dasabuvir med eller uden ribavirin (RBV)

Studie	Antal behandlede forsøgs-personer ²	HCV-genotype (GT)	Overblik over forsøgsdesign
Behandlingsnaive, uden cirrose			
SAPPHIRE I	631	GT1	Gruppe A: Viekirax og dasabuvir med ribavirin Gruppe B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Gruppe A: Viekirax og dasabuvir med ribavirin Gruppe B: Viekirax og dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Gruppe A: Viekirax og dasabuvir med ribavirin Gruppe B: Viekirax og dasabuvir
Peginterferon/ribavirin-erfarne, uden cirrose			
SAPPHIRE II	394	GT1	Gruppe A: Viekirax og dasabuvir med ribavirin Gruppe B: Placebo
PEARL II (ikke-blindet)	179	GT1b	Gruppe A: Viekirax og dasabuvir med ribavirin Gruppe B: Viekirax og dasabuvir
Behandlingsnaive og peginterferon/ribavirin-erfarne, med kompenseret cirrose			
TURQUOISE II (ikke-blindet)	380	GT1	Gruppe A: Viekirax og dasabuvir med ribavirin (12 uger) Gruppe B: Viekirax og dasabuvir med ribavirin (24 uger)
TURQUOISE III (ikke-blindet)	60	GT1b	Viekirax og dasabuvir (12 uger)

I alle syv studier var Viekirax-dosen 25 mg/150 mg/100 mg én gang dagligt, og dasabuvir-dosen var 250 mg to gange dagligt. Patienter, der fik ribavirin, fik en ribavirin-dosis på 1.000 mg om dagen, hvis de vejede under 75 kg, eller på 1.200 mg om dagen, hvis de vejede 75 kg eller derover.

Vedvarende virologisk respons (*sustained virologic respons* (SVR)) var det primære endepunkt til bestemmelse af helbredelsesraten for HCV i fase 3-studier og blev defineret som ikke-kvantificerbar eller ikke-påviselig HCV-rna 12 uger efter behandlingsafslutning (SVR12). Behandlingsvarigheden var fast i hvert studie og var ikke afhængig af forsøgspersonernes HCV-rna-niveauer (ingen responstilpasset algoritme). I de kliniske studier blev HCV-rna-plasmaværdierne målt ved hjælp af COBAS TaqMan HCV-test (version 2.0) til brug med High Pure System. Analysen havde en nedre kvantificeringsgrænse (lower limit of quantification, LLOQ) på 25 IE/ml.

Kliniske studier med behandlingsnaive voksne

SAPPHIRE I – genotype 1, behandlingsnaive, uden cirrose

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, dobbeltblindet, placebokontrolleret
Behandling: Viekirax og dasabuvir med ribavirin baseret på vægt i 12 uger

De behandlede patienter (N = 631) havde en median alder på 52 år (interval: 18-70); 54,5 % var mænd; 5,4 % var sorte; 15,2 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 79,1 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 15,4 % havde portal fibrose (F2), og 8,7 % havde bridging fibrose (F3); 67,7 % havde HCV genotype 1a-infektion; 32,3 % havde HCV genotype 1b-infektion.

Tabel 7. SVR12 for behandlingsnaive genotype 1-smittede forsøgspersoner i SAPPHIRE I

Behandlingsresultat	Viekirax og dasabuvir + RBV (12 uger)		
	n/N	%	95 %-KI
Samlet SVR12	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV genotype 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV genotype 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
Resultat for patienter uden SVR12			
VF under behandling ^a	1/473	0,2	
Recidiv	7/463	1,5	
Andet ^b	9/473	1,9	

- a. Bekræftet HCV ≥ 25 IE/ml efter HCV-rna < 25 IE/ml under behandling, bekræftet 1 log₁₀ IE/ml-stigning i HCV-rna fra nadir eller HCV-rna vedvarende ≥ 25 IE/ml efter mindst 6 ugers behandling.
- b. 'Andet' omfatter tidlig stop i behandlingen som ikke skyldes virologisk svigt og manglende HCV-rna-værdier i SVR12-vinduet).

Ingen patienter med HCV genotype 1b-infektion oplevede virologisk svigt under behandling, og én patient med HCV genotype 1b-infektion fik recidiv.

PEARL III – genotype 1b, behandlingsnaive, uden cirrose

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, dobbeltblindet, regimekontrolleret
 Behandling: Viekirax og dasabuvir uden ribavirin eller med ribavirin baseret på vægt i 12 uger

De behandlede patienter (N = 419) havde en median alder på 50 år (interval: 19-70); 45,8 % var mænd; 4,8 % var sorte; 9,3 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 73,3 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 20,3 % havde portal fibrose (F2), og 10,0 % havde bridging fibrose (F3).

Tabel 8. SVR12 for behandlingsnaive genotype 1b-smittede forsøgspersoner i PEARL III

Behandlingsresultat	Viekirax og dasabuvir (12 uger)					
	Med RBV			Uden RBV		
	n/N	%	95 %-KI	n/N	%	95 %-KI
Samlet SVR12	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Resultat for patienter uden SVR12						
VF under behandling	1/210	0,5		0/209	0	
Recidiv	0/210	0		0/209	0	
Andet	0/210	0		0/209	0	

PEARL IV – genotype 1a, behandlingsnaive uden cirrose

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, dobbeltblindet, regimekontrolleret
 Behandling: Viekirax og dasabuvir uden ribavirin eller med ribavirin baseret på vægt i 12 uger

De behandlede patienter (N = 305) havde en median alder på 54 år (interval: 19-70); 65,2 % var mænd; 11,8 % var sorte; 20,7 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 86,6 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 18,4 % havde portal fibrose (F2), og 17,7 % havde bridging fibrose (F3).

Tabel 9. SVR12 for behandlingsnaive genotype 1a-smittede forsøgspersoner i PEARL IV

Behandlingsresultat	Viekirax og dasabuvir (12 uger)					
	Med RBV			Uden RBV		
	n/N	%	95 %-KI	n/N	%	95 %-KI
Samlet SVR12	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Resultat for patienter uden SVR12						
VF under behandling	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidiv	1/98	1,0		10/194	5,2	
Andet	1/100	1,0		4/205	2,0	

Kliniske studier med peginterferon/ribavirin-erfarne voksne

SAPPHIRE II – genotype 1, pegIFN + RBV-erfarne, uden cirrose

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, dobbeltblindet, placebokontrolleret
 Behandling: Viekirax og dasabuvir med ribavirin baseret på vægt i 12 uger

De behandlede patienter (N = 394) havde en median alder på 54 år (interval: 19-71); 49,0 % var tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV; 21,8 % var tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV, og 29,2 % var patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling; 57,6 % var mænd; 8,1 % var sorte; 20,6 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 87,1 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 17,8 % havde portal fibrose (F2), og 14,5 % havde bridging fibrose (F3); 58,4 % havde HCV genotype 1a-infektion; 41,4 % havde HCV genotype 1b-infektion.

Tabel 10. SVR12 for peginterferon/ribavirin-erfarne genotype 1-smittede forsøgspersoner i SAPPHIRE II

Behandlingsresultat	Viekirax og dasabuvir + RBV (12 uger)		
	n/N	%	95 %-KI
Samlet SVR12	286/297	96,3	94,1; 98,4
HCV genotype 1a	166/173	96,0	93,0; 98,9
Tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling	47/50	94,0	87,4; 100,0
HCV genotype 1b	119/123	96,7	93,6; 99,9
Tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling	35/36	97,2	91,9; 100,0
Resultat for patienter uden SVR12			
VF under behandling	0/297	0	
Recidiv	7/293	2,4	
Andet	4/297	1,3	

Ingen patienter med HCV genotype 1b-infektion oplevede virologisk svigt under behandling, og 2 patienter med HCV genotype 1b-infektion fik recidiv.

PEARL II – genotype 1b, pegIFN + RBV-erfarne, uden cirrose

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, ikke-blindet
 Behandling: Viekirax og dasabuvir uden ribavirin eller med ribavirin baseret på vægt i 12 uger

De behandlede patienter (N = 179) havde en median alder på 57 år (interval: 26-70); 35,2 % var tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV; 28,5 % var tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV, og 36,3 % var patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling; 54,2 % var mænd; 3,9 % var sorte; 12,8 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 87,7 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 17,9 % havde portal fibrose (F2), og 14,0 % havde bridging fibrose (F3).

Tabel 11. SVR12 for peginterferon/ribavirin-erfarne genotype 1b-smittede forsøgspersoner i PEARL II

Behandlingsresultat	Viekirax og dasabuvir (12 uger)					
	Med RBV			Uden RBV		
	n/N	%	95 %-KI	n/N	%	95 %-KI
Samlet SVR12	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Resultat for patienter uden SVR12						
VF under behandling	0/88	0		0/91	0	
Recidiv	0/88	0		0/91	0	
Andet	2/88	2,3		0/91	0	

Klinisk studie med patienter med kompenseret cirrose

TURQUOISE II – behandlingsnaive eller pegIFN + RBV-erfarne med kompenseret cirrose

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, ikke-blindet

Behandling: Viekirax og dasabuvir med ribavirin baseret på vægt i 12 eller 24 uger

De behandlede patienter (N = 380) havde en median alder på 58 år (interval: 21-71); 42,1 % var behandlingsnaive, 36,1 % var tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV; 8,2 % var tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV, 13,7 % var patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling; 70,3 % var mænd; 3,2 % var sorte; 14,7 % havde et trombocytaltal på under $90 \times 10^9/l$; 49,7 % havde et albuminniveau på under 40 g/l; 86,1 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*; 24,7 % havde depression eller bipolar lidelse i anamnesen; 68,7 % havde HCV genotype 1a-infektion, 31,3 % havde HCV genotype 1b-infektion.

Tabel 12. SVR12 for genotype 1-smittede patienter med kompenseret cirrose, der var behandlingsnaive eller tidligere behandlet med pegIFN/RBV

Behandlingsresultat	Viekirax og dasabuvir med ribavirin					
	12 uger			24 uger		
	n/N	%	KI ^a	n/N	%	KI ^a
Samlet SVR12	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
HCV genotype 1a	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Behandlingsnaive	59/64	92,2		53/56	94,6	
Tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling	14/15	93,3		13/13	100	
HCV genotype 1b	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Behandlingsnaive	22/22	100		18/18	100	
Tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling	14/14	100		10/10	100	
Resultat for patienter uden SVR12						
VF under behandling	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidiv	12/203	5,9		1/164	0,6	
Andet	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. 97,5 %-konfidensintervaller benyttes ved de primære effektmål (samlet SVR12-rate); 95 %-konfidensintervaller benyttes ved yderligere effektmål (SVR12-rater hos HCV genotype 1a- og 1b-smittede patienter).

Recidivraten hos patienter med genotype 1a og cirrose ud fra laboratorieværdier ved *baseline* vises i tabel 13.

Tabel 13. TURQUOISE II: Recidivrate ud fra laboratorieværdier ved baseline efter 12 og 24 ugers behandling hos patienter med genotype 1a-infektion og kompenseret cirrose

	Viekirax og dasabuvir med ribavirin 12-uger-gruppen	Viekirax og dasabuvir med ribavirin 24-uger-gruppen
Antal respondenter ved afslutningen af behandlingen	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombocytal $\geq 90 \times 10^9/l$ og albumin ≥ 35 g/l før behandling		
Ja (til alle tre parametre ovenfor)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Nej (til et eller flere af parametrene ovenfor)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP = serum-alfaføtoprotein		

Hos patienter, for hvem alle tre baseline-laboratorieværdier var gunstige (AFP < 20 ng/ml, trombocytal $\geq 90 \times 10^9/l$ og albumin ≥ 35 g/l), var recidivraten den samme for patienter behandlet i henholdsvis 12 og 24 uger.

TURQUOISE-III: behandlingsnaive eller pegIFN + RBV-erfarne med kompenseret cirrose

Design: globalt multicenter studie, ikke-blindet
 Behandling: Viekirax og dasabuvir uden ribavirin i 12 uger

60 patienter blev randomiseret og behandlet, og 60/60 (100 %) opnåede SVR 12.

De vigtigste karakteristika er vist nedenfor:

Tabel 14. Vigtigste demografiske karakteristika i TURQUOISE-III

Karakteristika	N = 60
Alder, median (interval) år	60,5 (26-78)
Mænd, køn, n (%)	37 (61)
Tidligere HCV-behandling:	
naive, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Baseline albumin, median g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Baseline trombocytal, median ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Samlede analyser af kliniske studier

Responsvarighed

I alt havde 660 patienter i kliniske fase 2- og fase 3-studier positive HCV-rna-resultater både ved SVR12- og SVR24-målingerne. Blandt disse patienter var den positive prognostiske værdi af SVR12 for SVR24 99,8 %.

Samlet effektanalyse

I kliniske fase 3-studier fik 1.075 patienter med HCV genotype 1-infektion (herunder 181 med kompenseret cirrose) det anbefalede regime (se pkt. 4.2). Tabel 15 viser SVR-raterne for disse patienter.

Blandt de patienter, der fik det anbefalede regime, var der samlet set 97 %, der opnåede SVR (heraf var der 181 patienter med kompenseret cirrose, der opnåede SVR på 97 %); 0,5 % oplevede virologisk gennembrud, og 1,2 % fik recidiv efter behandlingen.

Tabel 15. SVR12-rater for de anbefalede behandlingsregimer pr. patientpopulation

Behandlingsvarighed	HCV genotype 1b Viekirax og dasabuvir		HCV genotype 1a Viekirax og dasabuvir med ribavirin	
	Uden cirrose	Med kompenseret cirrose	Uden cirrose	Med kompenseret cirrose
	12 uger	12 uger	12 uger	24 uger*
Behandlingsnaive	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
pegIFN/RBV-erfarne	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Tidligere recidiv	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Tidligere delvis respons	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Tidligere nul respons	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Andre typer af pegIFN/RBV svigt	0	100% (18/18) ⁺	0	0
I ALT	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+Andre typer af pegIFN/RBV svigt inklusive mindre vel-dokumenteret non-respons, recidiv/virologisk gennembrud eller anden pegIFN svigt.

Viekirax uden ribavirin og uden dasabuvir blev også undersøgt hos genotype 1b-smittede forsøgspersoner i fase 2-studierne M13-393 (PEARL I) og M12-536. PEARL I blev gennemført i USA og Europa, M12-536 i Japan. De behandlingserfarne forsøgspersoner, der blev undersøgt, var fortrinsvis ikke-respondere på pegIFN/RBV. Doserne af ombitasvir, paritaprevir, ritonavir var 25 mg, 150 mg, 100 mg én gang dagligt i PEARL I, mens paritaprevir-dosen var 100 mg eller 150 mg i M12-536-studiet. Behandlingsvarigheden var 12 uger for behandlingsnaive forsøgspersoner, 12-24 uger for behandlingserfarne forsøgspersoner og 24 uger for forsøgspersoner med cirrose. 107 ud af de 113 forsøgspersoner uden cirrose og 147 ud af de 155 forsøgspersoner med cirrose opnåede SVR12 efter 12-24 ugers behandling.

Viekirax med ribavirin og uden dasabuvir blev undersøgt i 12 uger hos genotype 1 behandlingsnaive forsøgspersoner og behandlingserfarne forsøgspersoner uden cirrose i et fase 2-studie M11-652 (AVIATOR). Doserne af paritaprevir var 100 mg og 200 mg, og ombitasvir-dosen var 25 mg. Ribavirin-dosen var baseret på vægt (1.000 mg – 1.200 mg pr. dag). I alt opnåede 72 ud af 79 behandlingsnaive forsøgspersoner (45 ud af 52 GT1a og 27 ud af 27 GT1b) og 40 ud af 45 behandlingserfarne forsøgspersoner (21 ud af 26 GT1a og 19 ud af 19 GT1b) SVR12 efter 12 ugers behandling.

Effekt ved justering af ribavirin-dosis på sandsynligheden for SVR

I kliniske fase 3-studier var det ikke nødvendigt at justere ribavirin-dosen under behandlingen hos 91,5 % af forsøgspersonerne. Blandt de 8,5 % af patienterne, der fik justeret deres ribavirin-dosis under behandlingen, sås stort set den samme SVR-rate (98,5 %) som hos patienter, der bibeholdt deres initiale ribavirin-dosis gennem hele behandlingen.

TUROUOISE-I: behandlingsnaive eller pegIFN + RBV-erfarne med samtidig HIV-1 infektion, uden eller med kompenseret cirrose

Design: randomiseret globalt multicenter studie, ikke-blindet
 Behandling: Viekirax og dasabuvir med ribavirin baseret på vægt i 12 eller 24 uger

Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger hos patienter med HCV og samtidig HIV-1-infektion. Forsøgspersonerne var på en stabil HIV-1-antiretroviral behandling (*antiretroviral therapy* (ART)), der omfattede ritonavir-boostet atazanavir eller raltegravir, der blev administreret samtidig med en baggrundsbehandling bestående af tenofovir + emtricitabin eller lamivudin.

De behandlede patienter (N = 63) havde en gennemsnitsalder på 51 år (interval: 31-69), 24 % var sorte, 19 % havde kompenseret cirrose, 67 % var HCV-behandlingsnaive, 33 % havde oplevet behandlingssvigt med pegIFN/RBV, og 89 % havde HCV genotype 1a-infektion.

Tabel 16. SVR12 for forsøgspersoner med samtidig HIV-1-infektion i TURQUOISE I

Endepunkt	Viekirax og dasabuvir med RBV	
	Gruppe A 12 uger N = 31	Gruppe B 24 uger N = 32
SVR12, n/N (%) [95 %-KI]	29/31 (93,5) [79,3; 98,2]	29/32 (90,6) [75,8; 96,8]
Resultat for patienter, uden SVR12		
Virologisk svigt under behandling	0	1
Recidiv efter behandling	1	2 ^a
Andet	1	0

- a. På baggrund af prøver fra *baseline* og virologiske analyser synes disse tilfælde af virologisk svigt at skyldes reinfektion.

I TURQUOISE I var SVR12-raterne hos HCV-forsøgspersoner med samtidig HIV-1-infektion konsistente med SVR12-raterne hos forsøgspersonerne i fase 3-studier, der kun var inficeret med HCV. 7 ud af 7 forsøgspersoner med genotype 1b-infektion og 51 ud af 56 forsøgspersoner med genotype 1a-infektion opnåede SVR12. Fem (5) ud af 6 forsøgspersoner med kompenseret cirrose i hver gruppe opnåede SVR12.

CORAL-I: behandlingsnaive eller pegIFN + RBV-erfarne med levertransplantation for mindst 12 måneder siden

Design: randomiseret globalt multicenter studie, ikke-blindet
 Behandling: Viekirax og dasabuvir med ribavirin-dosen fastsat efter investigators skøn i 24 uger

Ribavirin-dosen blev fastsat individuelt efter investigators skøn; de fleste patienter fik 600-800 mg pr. dag som startdosis, og de fleste patienter fik også 600-800 mg pr. dag ved slutningen af behandlingen.

Fireogtredive forsøgspersoner (29 med HCV genotype 1a-infektion og 5 med HCV genotype 1b-infektion), som ikke havde fået behandling for HCV-infektion efter transplantationen, og som havde en METAVIR-fibrose-score på F2 eller lavere, blev rekrutteret. 33 ud af de 34 forsøgspersoner (97,1 %) opnåede SVR12 (96,6 % hos forsøgspersoner med genotype 1a-infektion og 100 % hos forsøgspersoner med genotype 1b-infektion). Én forsøgsperson med HCV genotype 1a-infektion fik recidiv efter behandlingen.

Klinisk studie hos patienter i opioidsstitutionsbehandling

I et åbent fase 2 enkeltgruppe-studie på flere centre fik 38 behandlingsnaive eller peginterferon/ribavirin-erfarne, non-cirrotiske forsøgspersoner med genotype 1-infektion og på en stabil dosis metadon (N = 19) eller buprenorphin +/- naloxon (N = 19) 12 ugers behandling med Viekirax og dasabuvir med ribavirin. De behandlede forsøgspersoner havde en median alder på 51 år (interval: 26-64), 65,8 % var mænd og

5,3 % var sorte. Størstedelen (86,8 %) havde HCV-rna-niveauer ved *baseline* på mindst 800.000 IE/ml, og størstedelen (84,2 %) havde genotype 1a-infektion; 15,8 % havde portal fibrose (F2), og 5,3 % havde *bridging*-fibrose (F3), mens 94,7 % var HCV-behandlingsnaive.

I alt opnåede 37 ud af 38 forsøgspersoner (97,4 %) SVR12. Ingen forsøgspersoner oplevede virologisk svigt under behandlingen eller recidiv.

Klinisk studier hos patienter med kronisk hepatitis C genotype 4-infektion

PEARL I – genotype 4, behandlingsnaive eller pegIFN + RBV -erfarne uden cirrose

Design: randomiseret globalt multicenter studie, ikke-blindet
 Behandling: behandlingsnaive: Viekirax uden ribavirin eller med ribavirin baseret på vægt i 12 uger og pegIFN + RBV-erfarne: Viekirax med ribavirin baseret på vægt i 12 uger

Patienter (N = 135) havde en median alder på 51 år (interval: 19-70); 63,7 % var behandlingsnaive, 17,0 % var tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV; 6,7 % var tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV, og 12,6 % var patienter med tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling; 65,2 % var mænd; 8,9 % var sorte; 69,6 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved *baseline*, 6,7 % havde *bridging*-fibrose (F3).

Tabel 17. SVR12 for genotype 4-smittede forsøgspersoner, der var behandlingsnaive eller tidligere behandlet med pegIFN/RBV i PEARL I

Behandlingsresultat	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* i 12 uger					
	Behandlingsnaive		Behandlingsnaive		pegIFN/RBV-erfarne	
	Med RBV		Uden RBV		Med RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Samlet SVR12	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %
Resultat for patienter uden SVR12						
VF under behandling ^a	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0
Recidiv ^b	0/42	0	2/44	4,5 %	0/49	0
Andet ^c	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0

* Ombitasvir-tabletter, paritaprevir-tabletter og ritonavir-kapsler givet separat.

AGATE-1 –behandlingsnaive eller pegIFN + RBV- erfarne patienter med kompenseret cirrose

Design: randomiseret, globalt multicenter studie, ikke-blindet
Behandling: Viekirax med ribavirin baseret på vægt i 12 eller 16 uger.

De behandlede forsøgspersoner havde en median alder på 56 år (interval: 32-81), 50 % var behandlingsnaive, 28 % var tidligere ikke-respondere på pegIFN/RBV; 10 % var tidligere delvise respondere på pegIFN/RBV, 13 % havde tidligere recidiv efter pegIFN/RBV-behandling; 70 % var mænd, 17 % var sorte, 73 % havde et HCV-rna-niveau på mindst 800.000 IE/ml ved baseline; 17 % havde et trombocytaltal på under $90 \times 10^9/l$ og 4 % havde albuminniveau på under 3,5 mg/dl.

Tabel 18. SVR12 for HCV Genotype 4-smittede forsøgspersoner med kompenseret cirrose

	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir with RBV	
	12 uger	16 uger
SVR12, % (n/N)	97% (57/59)	98% (60/61)
Resultater for patienter uden SVR12		
Virologisk svigt under behandling	2 (1/59)	0 (0/61)
Recidiv efter behandling	0 (0/57)	0 (0/59)
Andet	2 (1/59)	2 (1/61)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Viekirax i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af kronisk hepatitis C (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber ved kombinationen af Viekirax og dasabuvir er blevet undersøgt hos raske voksne og hos patienter med kronisk hepatitis C. Tabel 19 viser gennemsnitlig C_{max} og AUC for Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg én gang dagligt i kombination med dasabuvir 250 mg to gange dagligt efter multiple doser sammen med mad hos raske forsøgspersoner.

Tabel 19. Geometrisk gennemsnit af C_{max} og AUC for multiple doser af Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg én gang dagligt i kombination med dasabuvir 250 mg to gange dagligt sammen med mad hos raske forsøgspersoner

	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)

Absorption

Ombitasvir, paritaprevir og ritonavir blev absorberet efter oral administration med en gennemsnitlig T_{max} på ca. 4-5 timer. Ombitasvir-eksponeringen steg proportionalt med dosis, og paritaprevir- og ritonavir-eksponeringen steg mere end proportionalt med dosis. Akkumuleringen af ombitasvir er minimal, mens

akkumuleringen af ritonavir og paritaprevir er ca. 1,5-2 gange så stor. Farmakokinetisk *steady state* for kombinationen opnås efter ca. 12 dages dosering.

Ombitasvirs og paritaprevirs absolutte biotilgængelighed var ca. 50 %, når stofferne blev administreret som Viekirax med mad.

Indvirkningen af paritaprevir/ritonavir på ombitasvir og dasabuvir

Når paritaprevir/ritonavir var til stede, faldt eksponeringen for dasabuvir med ca. 50-60 %, mens eksponeringen for ombitasvir steg med 31-47 %.

Indvirkningen af ombitasvir på paritaprevir/ritonavir og dasabuvir

Når ombitasvir var til stede, faldt eksponeringen for paritaprevir minimalt (ændring på 5-27 %), mens eksponeringen for dasabuvir steg med ca. 30 %.

Indvirkningen af dasabuvir på paritaprevir/ritonavir og ombitasvir

Når dasabuvir var til stede, steg eksponeringen for paritaprevir med 50-65 %, mens der ikke sås nogen ændring i eksponeringen for ombitasvir.

Virkningen af mad

Ombitasvir, paritaprevir og ritonavir skal administreres sammen med mad. I alle de kliniske studier med ombitasvir, paritaprevir og ritonavir blev forsøgslægemidlet administreret sammen med mad.

Mad øgede eksponeringen (AUC) af ombitasvir, paritaprevir og ritonavir med op til henholdsvis 82 %, 211 % og 49 % i forhold til administration uden mad. Den øgede eksponering var den samme uanset madtype (f.eks. højt fedtindhold versus moderat fedtindhold) og kalorieindhold (ca. 600 kcal versus ca. 1.000 kcal). For at maksimere absorptionen skal Viekirax tages sammen med mad; fedt- og kalorieindholdet er ligegyldigt.

Fordeling

Ombitasvir, paritaprevir og ritonavir har en høj bindingsgrad til plasmaproteiner. Plasmaproteinbindingen ændres ikke nævneværdigt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Ratioen for blod/plasmakoncentrationen hos mennesker var 0,6-0,8, og det indikerer, at ombitasvir og paritaprevir fortrinsvis fordeles i plasmakompartimentet i helblod. Ombitasvir var ca. 99,9 % bundet til humane plasmaproteiner. Paritaprevir var ca. 97-98,6 % bundet til humane plasmaproteiner. Ritonavir var mere end 99 % bundet til humane plasmaproteiner.

In vitro-data peger på, at paritaprevir er et substrat for de humane hepatiske uptake-transportere OATP1B1 og OATP1B3.

Biotransformation

Ombitasvir

Ombitasvir metaboliseres via amidhydrolyse efterfulgt af oxidativ metabolisering. Efter en enkeltdosis ¹⁴C-ombitasvir 25 mg administreret alene stod uomdannet moderstof for 8,9 % af den samlede radioaktivitet i humant plasma; i alt 13 metabolitter blev identificeret i humant plasma. Disse metabolitter forventes ikke at have antiviral aktivitet eller farmakologisk *off-target*-aktivitet.

Paritaprevir

Paritaprevir metaboliseres hovedsagelig af CYP3A4 og i mindre omfang af CYP3A5. Efter oral administration af en enkeltdosis ¹⁴C-paritaprevir/ritonavir 200 mg/100 mg hos mennesker var moderstoffet den væsentligste komponent i kredsløbet, idet det stod for ca. 90 % af radioaktiviteten i plasma. Mindst 5 mindre metabolitter af paritaprevir blev identificeret i kredsløbet, og de stod for ca. 10 % af radioaktiviteten i plasma. Disse metabolitter forventes ikke at have antiviral aktivitet.

Ritonavir

Ritonavir metaboliseres hovedsagelig af CYP3A og i mindre omfang af CYP2D6. Efter en enkeltdosis på 600 mg ¹⁴C-ritonavir i oral opløsning hos mennesker blev næsten hele radioaktiviteten i plasma tilskrevet uomodannet ritonavir.

Elimination

Ombitasvir

Efter administration af ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir var den gennemsnitlige plasmahalveringstid for ombitasvir ca. 21-25 timer. Efter en enkeltdosis ¹⁴C-ombitasvir 25 mg blev ca. 90 % af radioaktiviteten udskilt i fæces og 2 % i urinen. Uomodannet moderstof udgjorde 88 % af den samlede radioaktivitet, der blev genfundet i fæces, hvilket tyder på, at biliær udskillelse er en stor eliminationsvej for ombitasvir.

Paritaprevir

Efter administration af ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir var den gennemsnitlige plasmahalveringstid for paritaprevir ca. 5,5 timer. Efter en dosis på 200 mg ¹⁴C-paritaprevir plus 100 mg ritonavir blev ca. 88 % af radioaktiviteten udskilt i fæces og en begrænset andel (8,8 %) i urinen. Metabolisering samt biliær udskillelse af moderstoffet bidrager til eliminationen af paritaprevir.

Ritonavir

Efter administration af ombitasvir/paritaprevir/ritonavir var den gennemsnitlige plasmahalveringstid for ritonavir ca. 4 timer. Efter en dosis på 600 mg ¹⁴C-ritonavir i oral opløsning blev 86,4 % af radioaktiviteten udskilt i fæces, og 11,3 % af dosen blev udskilt i urinen.

Interaktionsdata *in vitro*

Ombitasvir og paritaprevir hæmmer ikke den organiske aniontransporter (OAT1) *in vivo* og forventes ikke at hæmme de organiske kationtransportere OCT1 og OCT2, den organiske aniontransporter (OAT3) eller multilægemedel- og toksinekstrusionsproteinerne (MATE1 og MATE2K) ved klinisk relevante koncentrationer. Ritonavir hæmmer ikke OAT1 og forventes ikke at hæmme OCT2, OAT3, MATE1 og MATE2K ved klinisk relevante koncentrationer.

Særlige populationer

Ældre

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser af data fra kliniske fase 3-studier vil en stigning eller et fald på 10 år i alder fra 54 år (median alder i fase 3-studierne) medføre en ændring på < 10 % i eksponeringen for ombitasvir og ≤ 20% ændring i eksponering for paritaprevir. Der foreligger ingen farmakokinetiske oplysninger for patienter over 75 år.

Køn og vægt

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser af data fra kliniske fase 3-studier har kvindelige patienter en eksponering for ombitasvir, paritaprevir og ritonavir, der ligger ca. 55%, 100% og 15% højere end mandlige patienters eksponering. Dosisjustering på grund af køn forventes dog ikke at være nødvendig. En ændring på 10 kg i legemsvægt fra 76 kg (median vægt fase 3-studierne) vil medføre en ændring på < 10% i eksponeringen for ombitasvir, og ingen ændring i eksponeringen for paritaprevir. Legemsvægt er ikke en signifikant indikator for ritonavir-eksponering.

Race og etnisk oprindelse

På basis af farmakokinetiske populationsanalyser af data fra kliniske fase 3-studier havde asiatiske patienter en eksponering for ombitasvir, der lå 18% til 21% højere og en eksponering for paritaprevir, der lå 37% til 39% højere end ikke-asiatiske patienters eksponering. Ritonavir-eksponeringen er sammenlignelig for asiater og ikke-asiater.

Nedsat nyrefunktion

Ændringer i eksponeringen af ombitasvir, paritaprevir og ritonavir hos patienter med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion anses ikke for at være klinisk signifikante. Begrænset dokumentation hos patienter med nyresygdom i slutstadiet indikerer ikke væsentlige kliniske ændringer i eksponeringen hos denne patientgruppe. Dosisjustering af Viekirax med og uden dasabuvir anbefales ikke hos HCV-smittede patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller hos patienter i dialyse med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken for kombinationen af ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg og ritonavir 100 mg med eller uden dasabuvir 400 mg blev undersøgt hos patienter med let nedsat nyrefunktion (CrCl: 60-89 ml/min), moderat nedsat nyrefunktion (CrCl: 30-59 ml/min) og svært nedsat nyrefunktion (CrCl: 15-29 ml/min).

Efter administration af Viekirax og dasabuvir

Hos forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var ombitasvir-eksponeringen stort set den samme som hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Hos forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var paritaprevirs C_{\max} af samme størrelsesorden som hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion, mens AUC var henholdsvis 19 %, 33 % og 45 % højere end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Plasmakoncentrationen af ritonavir steg hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion: C_{\max} og AUC var henholdsvis 26-42 %, 48-80 % og 66-114 % højere hos forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion.

Efter administration af Viekirax

Efter administration af Viekirax var ændringerne i eksponeringen for ombitasvir, paritaprevir og ritonavir hos forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion næsten de samme som ved administration af Viekirax sammen med dasabuvir, og de blev vurderet som ikke klinisk signifikante.

Nedsat leverfunktion

Efter administration af Viekirax og dasabuvir

Farmakokinetikken for kombinationen af ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og ritonavir 100 mg med dasabuvir 400 mg blev undersøgt hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A), moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).

Hos forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion var gennemsnitlig C_{\max} og AUC for paritaprevir, ritonavir og ombitasvir henholdsvis 29-48 %, 34-38 % og op til 8 % lavere end hos forsøgspersoner med normal leverfunktion.

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion var gennemsnitlig C_{\max} og AUC for ombitasvir og ritonavir henholdsvis 29-30 % og 30-33 % lavere end hos forsøgspersoner med normal leverfunktion, mens gennemsnitlig C_{\max} og AUC for paritaprevir var 26-62 % højere (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion var gennemsnitlig C_{\max} og AUC for paritaprevir 3,2-9,5 gange højere end hos patienter med normal leverfunktion; gennemsnitlig C_{\max} for ritonavir var 35 % lavere, og AUC for ritonavir var 13 % højere end hos patienter med normal leverfunktion, og gennemsnitlig C_{\max} og AUC for ombitasvir var henholdsvis 68 % og 54 % lavere end hos patienter med normal leverfunktion. Derfor må Viekirax ikke gives til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Efter administration af Viekirax

Farmakokinetikken for kombinationen af ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og ritonavir 100 mg blev ikke undersøgt hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A), moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Resultaterne af den farmakokinetiske evaluering af kombinationen af ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og ritonavir 100 mg sammen med dasabuvir 400 mg kan ekstrapoleres til kombinationen af ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og ritonavir 100 mg.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for Viekirax hos pædiatriske patienter er ikke klarlagt (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ombitasvir

Ombitasvir og dets største inaktive humane metabolitter (M29, M36) var ikke genotoksiske i et batteri af *in vitro*- og *in vivo*-analyser, der bl.a. omfattede bakteriel mutagenicitet, kromosomafvigelse i lymfocytter fra humant perifert blod og *in vivo*-analyser af mikronukleus hos mus.

I et 6-måneders studie med transgene mus var ombitasvir ikke karcinogent ved doser op til den højeste testede dosis (150 mg/kg/dag), dvs. en ombitasvir-eksponering målt ud fra AUC, der var ca. 26 gange højere end hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis på 25 mg.

Ombitasvir var heller ikke karcinogent i et 2-årigt rotte-studie ved doser op til den højeste testede dosis (30 mg/kg/dag), der medførte en ombitasvir-eksponering, der var ca. 16 gange højere end ved 25 mg hos mennesker.

Ombitasvir har vist misdannelser hos kaniner ved den størst mulige eksponering, der er 4 gange højere end eksponeringen målt ud fra AUC ved den anbefalede kliniske dosis. Der sås lav incidens af misdannelser, primært af øjne (mikroftalmi) og tænder (fravær af fortænder). Hos mus sås forhøjet forekomst af åbne øjenlåg hos fostre af moderdyr, der havde fået ombitasvir; det er dog usikkert, om dette er relateret til ombitasvir-behandlingen. De største inaktive humane ombitasvir-metabolitter var ikke teratogene hos mus ved eksponeringer, der var ca. 26 gange højere end hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis. Ombitasvir havde ingen indvirkning på fertiliteten hos mus.

Uomdannet ombitasvir, der var den primære komponent i mælken hos diegivende rotter, havde ingen indvirkning på de diende unger. Ombitasvir-deriveret materiale passerede kun i minimalt omfang gennem placenta hos drægtige rotter.

Paritaprevir/ritonavir

Paritaprevir var positivt i en *in vitro*-undersøgelse af kromosomafvigelse hos mennesker. Paritaprevir var negativt i en bakteriel mutationsanalyse og i to genetiske toksikologi-analyser *in vivo* (mikronukleusanalyse på knoglemarv fra rotter og Comet-test på rottelever).

Paritaprevir/ritonavir var ikke karcinogene i et 6-måneders studie med transgene mus, der fik op til den højeste testede dosis (300 mg/30 mg/kg/dag); paritaprevir-eksponeringen (målt ud fra AUC) var ca. 38 gange højere end hos mennesker ved den anbefalede dosis på 150 mg. Tilsvarende var paritaprevir/ritonavir ikke karcinogene i et 2-årigt studie med rotter op til den højeste testede dosis (300 mg/30 mg/kg/dag); paritaprevir-eksponeringen (målt ud fra AUC) var ca. 8 gange højere end hos mennesker ved en dosis på 150 mg.

Paritaprevir/ritonavir har vist lav incidens af misdannelser (åbne øjenlåg) hos mus ved eksponeringer, der var 32/8 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis.

Paritaprevir/ritonavir havde ingen indvirkning på den embryo-føtale levedygtighed eller fertiliteten hos rotter ved eksponeringer, der var 2-8 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis.

Paritaprevir og dets hydrolyseprodukt M13, der var de primære komponenter i mælken hos diegivende rotter, havde ingen indvirkning på de diende unger. Paritaprevir-deriveret materiale passerede kun i minimalt omfang gennem placenta hos drægtige rotter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Copovidon

E-vitamin polyethylenglycolsuccinat

Propylenglycolmonolaurat

Sorbitanmonolaurat

Kolloid vandfri silica (E551)

Natriumstearylfumarat

Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)

Polyethylenglykol 3350

Talkum (E553b)

Titaniumdioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakninger fremstillet af PVC/PE/PCTFE-aluminiumsfolie.
56 tabletter (multipakning med 4 æsker, som hver indeholder 14 tabletter).

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/982/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15 januar 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- D. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derefter fremsende PSUR'er i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **RisikostyringsPlan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at vurdere recidiv af hepatocellulært karcinom associeret med Viekirax skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne fra et prospektivt sikkerhedsstudie baseret på en vedtagen protokol med brug af data fra en kohorte af en veldefineret gruppe patienter. Den endelige studierapport skal indsendes i:	2. kvartal 2021

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton multipakning, der indeholder 56 (4 æsker a 14) filmovertrukne tabletter - med blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmovertrukne tabletter
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir og 50 mg ritonavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 56 (4 æsker a 14) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Tag **to** tabletter om morgenen

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/982/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

viekirax

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Indre æske i multipakning a 14 filmovertrukne tabletter – uden blue box

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmovertrukne tabletter
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir og 50 mg ritonavir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertrukne tabletter
Delpakning af multipakning – må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Tag **to** tabletter om morgenen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/14/982/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

viekirax

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg tabletter
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Ltd

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmovertrukne tabletter ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Viekirax
3. Sådan skal du tage Viekirax
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Viekirax er et antiviralt lægemiddel, der bruges til behandling af voksne med kronisk (vedvarende) hepatitis C (en infektionssygdom i leveren, der skyldes hepatitis C-virus). Viekirax indeholder de aktive stoffer ombitasvir, paritaprevir og ritonavir.

Den kombinerede virkning af de tre aktive stoffer forhindrer hepatitis C-virusset i at formere sig og smitte nye celler. Derved fjernes virusset fra dit blod i løbet af et stykke tid. Ombitasvir og paritaprevir blokerer to proteiner, der er afgørende for virussets formering. Ritonavir fungerer som en 'booster', der forlænger paritaprevirs virkning i kroppen.

Viekirax-tabletterne tages sammen med andre antivirale lægemidler som f.eks. dasabuvir og ribavirin. Din læge vil tale med dig om, hvilket af disse lægemidler du skal tage sammen med Viekirax.

Det er meget vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for de andre antivirale lægemidler, som du tager sammen med Viekirax. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om din medicin.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Viekirax

Tag ikke Viekirax

- hvis du er allergisk over for ombitasvir, paritaprevir, ritonavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Viekirax (angivet i punkt 6)
- hvis du har andre alvorlige leverproblemer end hepatitis C.

- hvis du tager et eller flere af de lægemidler, der er angivet i nedenstående tabel, da der kan opstå alvorlige eller livstruende virkninger, hvis Viekirax tages sammen med disse lægemidler. De kan påvirke den måde, Viekirax virker på, ligesom Viekirax kan påvirke den måde, de andre lægemidler virker på.

Lægemidler, du ikke må tage sammen med Viekirax	
Lægemiddel eller aktivt stof	Lægemidlet tages/gives
alfuzosin	mod forstørret prostata
Amiodaron, dronedaron	mod uregelmæssig hjerterytme
astemizol, terfenadin	mod allergisymptomer – fås i håndkøb
atorvastatin, lovastatin, simvastatin	mod forhøjet kolesterol
carbamazepin, phenytoin, phenobarbital	mod epilepsi
cisaprid	til lindring af visse maveproblemer
clarithromycin, fusidinsyre, rifampicin, telithromycin	mod bakterieinfektioner
colchicin hos patienter, som har alvorlige problemer med deres lever eller nyrer	mod urinsyreigt
conivaptan	til normalisering af natrium i blodet
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, nevirapin, indinavir, cobicistat	mod hiv-infektion
enzalutamid	mod prostatakræft
ergotamin, dihydroergotamin	mod migræne
ergonovin, methylergometrin	i forbindelse med fødsler
ethinylestradiol-holdige lægemidler som f.eks. de fleste p-piller og p-ringe	som prævention
itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	mod svampeinfektioner
midazolam, triazolam (når de tages gennem munden)	mod angst og søvnbesvær
mitotan	mod symptomer på ondartede svulster i binyrerne
Pimozid, lurasidon	mod skizofreni
quetiapin	mod skizofreni, bipolar lidelse og svær depressiv lidelse
quinidin	mod uregelmæssig hjerterytme eller malaria
ranolazin	mod kronisk angina pectoris (hjertekrampe)
salmeterol	mod astma
sildenafil	mod forhøjet blodtryk i lungekredsløbet ("pulmonal arteriel hypertension")
prikbladet perikon (<i>hypericum perforatum</i>)	mod angst og mild depression (naturlægemiddel) – fås i håndkøb
ticagrelor	mod blodpropper

Hvis du tager et eller flere af ovenstående lægemidler mod de nævnte lidelser, må du ikke tage Viekirax. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager Viekirax.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Viekirax, hvis du:

- har en anden leversygdom end hepatitis C;
- har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere.

Når du tager Viekirax sammen med dasabuvir, skal du fortælle det til din læge, hvis du får følgende symptomer, da de kan være tegn på forværrede leverproblemer. Kontakt lægen:

- hvis du får kvalme, kaster op eller mister appetitten
- hvis du bemærker gulfarvning af huden eller øjnene
- hvis din urin er mørkere end normalt
- hvis du lettere bliver forvirret
- hvis du bemærker, at din mave svulmer op.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Viekirax.

Blodprøver

Din læge vil undersøge dit blod før, under og efter din behandling med Viekirax. Derved kan lægen:

- beslutte, hvilke andre lægemidler du skal tage sammen med Viekirax, og i hvor lang tid
- kontrollere, om din behandling virker, og om du er fri for hepatitis C-virus
- se, om der er bivirkninger ved Viekirax eller de andre antivirale lægemidler, som lægen har ordineret sammen med Viekirax (f.eks. dasabuvir og ribavirin).

Børn og unge

Giv ikke Viekirax til børn og unge under 18 år. Anvendelsen af Viekirax hos børn og unge er endnu ikke undersøgt.

Brug af anden medicin sammen med Viekirax

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Der er visse lægemidler, som du **ikke må tage** sammen med Viekirax – se ovenfor i tabellen "Lægemidler, du ikke må tage sammen med Viekirax".

Tal med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Viekirax, hvis du tager et eller flere af de lægemidler, der er angivet i tabellen nedenfor. Lægen vil vurdere, om din dosis af disse lægemidler skal ændres. Du skal også tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Viekirax, hvis du tager hormonale præventionsmidler. Se punktet om prævention nedenfor.

Lægemidler, som lægen skal vide, om du tager, før du tager Viekirax	
Lægemiddel eller aktivt stof	Lægemidlet tages/gives
alprazolam, diazepam	mod angst, panikanfald og søvnbesvær
ciclosporin, tacrolimus	for at undertrykke immunsystemet
cyclobenzaprin, carisoprodol	mod muskelkramper
colchicin til patienter med normal nyre- og leverfunktionstest	mod urinsyreigt eller familiær middelhavsfeber
digoxin, amlodipin, nifedipin, valsartan, diltiazem, verapamil, candesartan, losartan	mod hjerteproblemer eller forhøjet blodtryk
furosemid	mod væskeophobning i kroppen
hydrokodon	mod smerter
levothyroxin	mod problemer med skjoldbruskkirtlen
rilpivirine, darunavir, atazanavir	mod hiv-infektion
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	mod mavesår og andre maveproblemer
imatinib	til behandling af visse former for kræft i blodet
fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	mod forhøjet kolesterol
dabigatran	til fortynding af blodet
fexofenadin	mod høfeber
s-mephenytoin	mod epilepsi
sulfasalazin	mod inflammatorisk tarmsygdom
repaglinid	mod forhøjet blodsukker
erythromycin	mod bakterie-infektion
steroider eller binyrebarkhormon (f.eks. fluticason)	mod mange forskellige tilstande, herunder alvorlige sygdomme og allergier
trazodon	mod angst og depression
Warfarin og andre lignende lægemidler, de såkaldte vitamin K-antagonister*	til fortynding af blodet

*Det kan være nødvendigt for din læge at øge hyppigheden af dine blodprøver for at kontrollere, hvor godt dit blod kan størkne.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Viekirax.

Graviditet og prævention

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Viekirax virkning under graviditet er ukendt. Viekirax bør ikke anvendes under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke bruger sikker præventionsmetode.

- Du eller din partner skal bruge sikker præventionsmetode under behandlingen. Prævention, der indeholder ethinylestradiol, kan ikke anvendes i kombination med Viekirax. Spørg din læge, hvilke præventionsmetoder der er bedst for dig.

Der er behov for ekstra forsigtighed, hvis Viekirax tages sammen med ribavirin. Ribavirin kan forårsage alvorlige fødselsdefekter. Ribavirin bliver i kroppen i længere tid efter, at behandlingen er stoppet, og sikker prævention er derfor nødvendig både under og i nogen tid efter behandlingen.

- Der er risiko for fødselsdefekter, når ribavirin tages af kvindelige patienter, som bliver gravide.
- Der kan også være risiko for fødselsdefekter, hvis ribavirin tages af en mandlig patient, hvis kvindelige partner bliver gravid.
- Læs punktet om “Prævention” i indlægssedlen for ribavirin meget grundigt. Det er vigtigt at både mænd og kvinder læser informationen.
- Hvis du eller din partner bliver gravide under behandlingen med Viekirax og ribavirin eller i de efterfølgende måneder, skal du straks kontakte din læge.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen med Viekirax. Det er ukendt, om de aktive stoffer i Viekirax (ombitasvir, paritaprevir og ritonavir) udskilles i human mælk.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Nogle patienter har indberettet, at de følte sig meget trætte, når de tog Viekirax sammen med andre lægemidler mod hepatitis C-infektion. Hvis du føler dig træt, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Viekirax

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Viekirax-tabletterne tages sammen med andre antivirale lægemidler som f.eks. dasabuvir og ribavirin.

Så meget skal du tage

Den anbefalede dosis er 2 tabletter, der tages samlet om morgenen.

Sådan skal du tage tabletterne

- Tag tabletterne om morgenen sammen med noget mad. Det er ligegyldigt hvilken slags mad.
- Synk tabletterne hele.
- Du må ikke tygge, knuse eller brække tabletterne, da de kan have en bitter smag.

Så længe skal du tage Viekirax

Du skal tage Viekirax i enten 12 eller 24 uger. Lægen vil fortælle dig, hvor længe behandlingen skal vare. Stop ikke behandlingen med Viekirax, medmindre lægen siger, du skal. Det er meget vigtigt, at du gennemfører hele behandlingsforløbet, så lægemidlet kan virke optimalt og fjerne din hepatitis C-virusinfektion.

Hvis du har taget for mange Viekirax-tabletter

Hvis du er kommet til at tage mere end den anbefalede dosis, skal du omgående kontakte lægen eller tage til den nærmeste skadestue. Tag Viekirax-pakningen med, så du let kan beskrive, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Viekirax

Det er vigtigt ikke at glemme en dosis af dette lægemiddel. Hvis du alligevel skulle glemme en dosis, og hvis der er

- **over 12 timer** til din næste dosis, så skal du hurtigst muligt tage den manglende dosis sammen med noget mad
- **under 12 timer** til din næste dosis, så skal du ikke tage den manglende dosis, men vente til den efterfølgende dosis og tage denne sammen med noget mad.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger.

Bivirkninger ved indtagelse af Viekirax sammen med dasabuvir:

Almindelige bivirkninger: forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede

- kløe.

Sjælden: forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede

- Hævelse i hudens lag, som kan påvirke alle dele af kroppen inklusive ansigtet, tungen eller halsen som kan give synke- eller vejrtrækningsbesvær (angioødem).

Bivirkninger ved indtagelse af Viekirax sammen med dasabuvir og ribavirin:

Meget almindelige bivirkninger: forekommer hos flere end 1 ud af 10 behandlede

- usædvanlig træthed
- kvalme
- kløe
- søvnbesvær
- kraftsløshed, manglende energi (asteni).

Almindelige bivirkninger: forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede

- anæmi (nedsat antal røde blodlegemer).

Sjælden: forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede

- Hævelse i hudens lag, som kan påvirke alle dele af kroppen inklusive ansigtet, tungen eller halsen som kan give synke- eller vejrtrækningsbesvær (angioødem).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indberette bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Viekirax indeholder:

- Aktive stoffer: Hver tablet indeholder 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir og 50 mg ritonavir.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: copovidon, E-vitamin polyethylenglycolsuccinat, propylenglykolmonolaurat, sorbitanmonolaurat, kolloid vandfri silica(E551), natriumstearylfumarat.
 - Filmovertræk: polyvinylalkohol (E1203), polyethylenglykol 3350, talkum (E553b), titaniumdioxid (E171), og rød jernoxid (E172),.

Udseende og pakningsstørrelser

Viekirax-tabletterne er lyserøde, aflange filmovertrukne tabletter på 18,8 mm x 10,0 mm præget med "AV1". Viekirax-tabletterne er pakket i blisterpakninger, der indeholder 2 tabletter. Hver æske indeholder 56 tabletter (multipakning med 4 æsker a hver 14 tabletter).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannien

Fremstiller

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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 Biofarmaceutvska 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.