

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg ombitasviiria, 75 mg paritapreviiria ja 50 mg ritonaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleanpunainen, pitkänomainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, joka on kooltaan 18,8 mm x 10,0 mm ja jossa on toisella puolella kaiverrus ”AV1”.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Viekirax on tarkoitettu kroonisen hepatiitti C:n hoitoon aikuisille yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Hepatiitti C -viruksen (HCV) genotyypispesifinen aktiivisuus, ks. kohdat 4.4 ja 5.1.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Viekirax-hoidon aloittavan ja seurannasta vastaavan lääkärin on oltava perehtynyt kroonisen hepatiitti C:n hoitoon.

#### Annostus

Suosittelun kautta otettava Viekirax-annos on kaksi 12,5 mg / 75 mg / 50 mg tablettia kerran vuorokaudessa ruokailun yhteydessä.

Viekiraxia on käytettävä yhdessä muiden HCV:n hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kanssa (ks. taulukko 1).

**Taulukko 1. Viekiraxin kanssa samanaikaisesti annettavia lääkevalmisteita ja hoidon kestoja koskevat suositukset potilaspopulaatioittain**

Potilaspopulaatio	Hoito*	Kesto
<b>Genotyyppi 1b (ei kirroosia tai kompensoitunut kirroosi)</b>	Viekirax + dasabuviiri	12 viikkoa 8 viikkoa kestäväää hoitoa voidaan harkita aiemmin hoitamattomilla genotyypin 1b infektiopotilailla, joilla on minimaalinen – keskivaikea fibroosi** (ks. kohta 5.1, GARNET-tutkimus)
<b>Genotyyppi 1a (ei kirroosia)</b>	Viekirax + dasabuviiri + ribaviriini*	12 viikkoa
<b>Genotyyppi 1a (kompensoitunut kirroosi)</b>	Viekirax + dasabuviiri + ribaviriini*	24 viikkoa (ks. kohta 5.1.)
<b>Genotyyppi 4 (ei kirroosia tai kompensoitunut kirroosi)</b>	Viekirax + ribaviriini	12 viikkoa

\* Huom. Jos potilaalla on tuntematon genotyyppi 1:n alatyypit tai sekamuotoinen genotyyppi 1 -infektio, noudatetaan genotyyppiä 1a koskevia annostelusuosituksia.  
\*\* Kun maksataudin vaikeusastetta arvioidaan kajoamattomilla menetelmillä, tarkkuus paranee käyttämällä veren biomarkeritutkimusten yhdistelmää tai maksan jäykkyyden mittauksen ja verikokeen yhdistelmää. Tutkimukset on tehtävä ennen 8 viikon hoitoa kaikille potilaille, joilla on keskivaikea fibroosi.

Dasabuviirin ja ribaviriinin spesifiset annostusohjeet ja annoksen muuttaminen, ks. vastaavat valmisteyhteenvedot.

*Väliin jääneet annokset*

Jos Viekirax-annos jää väliin, määrätty annos voidaan ottaa 12 tunnin kuluessa. Jos Viekirax-annoksen tavanomaisesta ottoajasta on kulunut yli 12 tuntia, väliin jäänyttä annosta EI saa ottaa ja potilaan on otettava seuraava annos tavanomaisen ottoaikataulun mukaisesti. Potilasta on neuvottava olemaan ottamatta kaksinkertaista annosta.

Erityisryhmät

*Samanaikainen HIV-1-infektio*

Noudatetaan taulukon 1 annostelusuosituksia. HIV-viruslääkkeiden samanaikaista annostelua koskevat suositukset, ks. kohdat 4.4 ja 4.5. Lisätietoa, ks. kohdat 4.8 ja 5.1.

*Maksasiirteiden saaneet potilaat*

Viekiraxia ja dasabuviiria yhdessä ribaviriinin kanssa suositellaan 24 viikoksi maksasiirteiden saaneille potilaille, joilla on HCV-genotyypin 1 infektio. Viekiraxia yhdessä ribaviriinin kanssa suositellaan potilaille, joilla on genotyyppi 4 infektio. Pienempi ribaviriiniannos saattaa olla asianmukainen hoidon alkuvaiheessa. Maksansiirron jälkeisessä tutkimuksessa ribaviriinin annostelu oli yksilöllistä. Useimmat tutkitavista saivat 600–800 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Kalsineuriinin estäjien samanaikaista annostelua koskevat suositukset, ks. kohta 4.5.

*Iäkkäät potilaat*

Viekirax-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

*Munuaisten vajaatoiminta*

Viekirax-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, tai jos loppuvaiheen munuaissairautta sairastava potilas on dialyysihoidolla (ks. kohta 5.2). Jos potilas tarvitsee ribaviriinia, katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta lisätietoa lääkkeen käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### *Maksan vajaatoiminta*

Viekirax-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A). Viekirax on vasta-aiheinen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B tai C) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Viekiraxin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta. Potilasta on neuvottava nielemään tabletit kokonaisena (potilas ei saa pureskella, murtaa eikä liuottaa tablettia). Imeytymisen maksimoimiseksi Viekirax-tabletit on otettava ruokailun yhteydessä rasva- ja kaloripitoisuudesta riippumatta (ks. kohta 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat (Child–Pugh-luokka B tai C) (ks. kohta 5.2).

Etinyyliestradiolia sisältävien valmisteiden käyttö, esim. useimmat yhdistelmäehkäisytabletit tai ehkäisyrenkaat (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Viekiraxin kanssa ei saa käyttää samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden puhdistuma on pitkälti riippuvainen CYP3A:sta ja joiden pitoisuuksien kohoamiseen plasmassa liittyy vakavia tapahtumia (ks. kohta 4.5). Esimerkkejä on annettu alla.

CYP3A4:n substraatit:

- alfutsosiinihydrokloridi
- amiodaroni, disopyramidi, dronedaroni, kinidiini, ranolatsiini
- astemitsoli, terfenadiini
- sisapridi
- kolkisiini potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa
- ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergometriini
- fusidiinihappo
- lomitapidi
- lovastatiini, simvastatiini, atorvastatiini
- lurasidoni
- suun kautta otettava midatsolaami, triatsolaami
- pimotsidi
- ketiapiini
- salmeteroli
- sildenafili (kun valmistetta käytetään kohonneen keuhkoverenpaineen hoitoon)
- tikagrelori

Jos Viekiraxia, dasabuviirin kanssa tai ilman, käytetään samanaikaisesti voimakkaasti tai kohtalaisen voimakkaasti entsyymien indusoivien lääkevalmisteiden kanssa, on todennäköistä, että plasman ombitasviiri-, paritapreviiri- ja ritonaviiripitoisuudet pienenevät ja niiden terapeuttinen vaikutus heikentyy. Näitä lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti (ks. kohta 4.5). Alla on esimerkkejä vasta-aiheisista voimakkaista tai kohtalaisen voimakkaista entsyymi-induktoreista.

Entsyymi-induktorit:

- karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali
- efavirensi, nevirapiini, etraviriini
- apalutamidi, entsalutamidi
- mitotaani
- rifampisiini
- mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)

Jos Viekiraxia, dasabuviirin kanssa tai ilman, käytetään samanaikaisesti voimakkaasti CYP3A4-estävien lääkevalmisteiden kanssa, on odotettavissa, että plasman paritapreviiripitoisuudet nousevat. Näitä lääkkeitä ei saa käyttää samanaikaisesti Viekiraxin kanssa (ks. kohta 4.5). Alla on esimerkkejä vasta-aiheisista voimakkaista CYP3A4-estäjistä.

CYP3A3-estäjiä:

- kobisistaatti
- indinaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri, sakinaviiri, tipranaviini
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli
- klaritromysiini, telitromysiini
- konivaptaani

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Yleistä

Viekiraxia ei ole suositeltavaa antaa monoterapiana. Viekiraxia on käytettävä yhdessä muiden hepatiitti C -infektion hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

##### Maksan dekompensoinnin ja maksan vajaatoiminnan riski kirroosipotilailla

Maksan dekompensointi ja maksan vajaatoiminta, mukaanlukien maksansiirtoja tai kuolemantapauksia, on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat käyttäneet Viekiraxia yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman ja yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman. Valtaosalla potilaista, joilla esiintyi kyseisiä vaikeita seurauksia, oli näyttöä pitkälle edenneestä tai dekompensoituneesta kirroosista ennen hoidon aloittamista. Syy-yhteyden osoittaminen on vaikeaa pitkälle edenneen maksaan liittyvän perussairauden takia, mutta mahdollista riskiä ei voida sulkea pois.

Viekirax on vasta-aiheinen potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B tai C) (ks. kohdat 4.2, 4.3, 4.8 ja 5.2).

Kirroosipotilaat:

- Potilaita on seurattava maksan dekompensoinnin kliinisten oireiden ja löydösten (kuten askiteksen, hepaattisen enkefalopatian ja suonikohjujen verenvuodon) varalta.
- Maksa-arvot, myös suoraan mitattava bilirubiiniarvo, on tutkittava lähtötilanteessa, ensimmäisten 4 hoitoviikon aikana ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.
- Hoito on lopetettava, jos potilaalla havaitaan näyttöä maksan dekompensoinnista.

##### ALAT-arvon kohoaminen

Kun Viekiraxia ja dasabuviiriä käytettiin kliinisissä tutkimuksissa yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman, ALAT-arvo suureni ohimenevästi tasolle  $> 5 \times$  viitealueen yläraja noin 1 %:lla tutkittavista (35/3 039). ALAT-arvon kohoaminen oli oireetonta ja ilmaantui yleensä ensimmäisten 4 hoitoviikon aikana. Bilirubiiniarvo ei kohonnut samanaikaisesti. Arvot pienenevät noin kahden viikon kuluessa ilmaantumisen jälkeen, kun Viekiraxin ja dasabuviirin antoa jatkettiin yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman.

ALAT-arvon kohoaminen oli merkitsevästi yleisempää alaryhmässä, jossa tutkittavat käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä valmisteita, kuten yhdistelmäehkäisytabletteja tai ehkäisyrengasta (6 tutkittavaa 25:stä) (ks. kohta 4.3). ALAT-arvon kohoaminen oli sitä vastoin samaa luokkaa tutkittavilla, jotka käyttivät muuntotyypisiä, yleensä hormonikorvaushoidossa käytettäviä estrogeenivalmisteita (suun kautta ja paikallisesti annettavaa estradiolia ja konjugoitua estrogeeniä), ja tutkittavilla, jotka eivät käyttäneet estrogeeniä sisältäviä valmisteita (noin 1 % kummassakin ryhmässä).

Jos potilas käyttää etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (useimmat yhdistelmäehkäisytabletit tai ehkäisyrenkaat), hänen on siirryttävä muuhun ehkäisy menetelmävaihtoehtoon (esim. pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen Viekirax-hoidon aloittamista dasabuviirin kanssa tai ilman (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Vaikka Viekirax- ja dasabuviirihoitoon liittyvä ALAT-arvon kohoaminen on ollut oireetonta, potilasta on kehoitettava tarkkailemaan varhaisia maksatulehduksen varoitusmerkkejä, joita ovat mm. väsymys, heikotus, ruokahaluttomuus, pahoinvointi ja oksentelu, sekä myöhempiä merkkejä, joita ovat mm. keltaisuus ja ulosteiden värimuutokset. Potilasta on kehoitettava kysymään viipymättä neuvoa lääkäriltä, jos tällaisia oireita esiintyy. Maksasentsyymi-arvojen rutiininomainen seuranta ei ole tarpeen potilailla joilla ei ole kirroosia (kirrootikot ks. yllä). Ennenaikainen lopettaminen saattaa aiheuttaa lääkeresistenssin, mutta tulevaan hoitoon vaikuttavia seuraamuksia ei tunneta.

#### Raskaus ja ribaviriinin samanaikainen käyttö

Ks. myös kohta 4.6.

Raskauden välttämiseksi naispotilailla ja miespotilaiden naispuolisilla kumppaneilla on noudatettava erityistä varovaisuutta, kun Viekiraxia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa. Ks. kohta 4.6 ja lisätiedot ribaviriinin valmisteyhteenvedosta.

#### Käyttö yhdessä takrolimuusin, sirolimuusin ja everolimuusin kanssa

Viekiraxin ja dasabuviirin käyttö samanaikaisesti systeemisen takrolimuusin, sirolimuusin tai everolimuusin kanssa suurentaa immunosuppressanttilääkkeen pitoisuuksia ritonaviriin aikaansaaman CYP3A:n eston vuoksi (ks. kohta 4.5). Vakavia ja/tai henkeä uhkaavia tapahtumia on havaittu, kun Viekiraxia ja dasabuviiria on annettu samanaikaisesti systeemisen takrolimuusin kanssa, ja vastaava riski on odotettavissa myös sirolimuusia ja everolimuusia käytettäessä.

Takrolimuusin tai sirolimuusin käyttöä samanaikaisesti Viekiraxin ja dasabuviirin kanssa on vältettävä, elleivät hyödyt ylitä riskejä. Jos takrolimuusia tai sirolimuusia käytetään yhdessä Viekiraxin ja dasabuviirin kanssa, varovaisuus on tarpeen; suositukset ja seurantastrategiasuosituksukset esitetään kohdassa 4.5. Everolimuusia ei saa käyttää, sillä annosmuutoksiin soveltuvia annosvahvuuksia ei ole saatavilla.

Kokoveren takrolimuusi- tai sirolimuusipitoisuuksia on seurattava hoidon alussa ja koko Viekiraxin ja dasabuviirin samanaikaisen käytön ajan, ja annosta ja/tai antotiheyttä on muutettava tarvittaessa. Potilaiden vointia on seurattava tiheästi mahdollisten munuaistoiminnan muutosten tai takrolimuusiin tai sirolimuusiin liittyvien haittavaikutusten varalta. Tarkemmat annostelu- ja seurantaohjeet, ks. takrolimuusin tai sirolimuusin valmisteyhteenvedo.

#### Genotyypispesifinen aktiivisuus

Eri HCV-genotyypien suositellut hoidot, ks. kohta 4.2. Genotyypispesifinen virologinen ja kliininen aktiivisuus, ks. kohta 5.1.

Viekiraxin tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on HCV-genotyyppi 2, 3, 5 tai 6. Tästä syystä Viekirax-hoitoa ei pidä käyttää potilailla, joilla on jokin näistä genotyypeistä.

## Muiden virukseen vaikuttavien HCV-lääkkeiden samanaikainen käyttö

Viekiraxin turvallisuus ja teho on varmistettu yhdistelmänä dasabuviirin ja/tai ribaviriinin kanssa. Viekiraxin käyttöä yhdessä muiden viruslääkkeiden kanssa ei ole tutkittu, eikä käyttöä voida näin ollen suositella.

## Uusintahoito

Viekiraxin tehoa ei ole osoitettu potilailla, jotka ovat altistuneet aiemmin Viekiraxille tai muille saman ryhmän lääkevalmisteille (NS3/4A:n estäjille tai NS5A:n estäjille). Ristiresistenssi, ks. myös kohta 5.1.

## Käyttö CYP3A-välitteisesti metaboloituvien glukokortikoidien (esim. flutikasonin) kanssa

Varovaisuutta on noudatettava, kun Viekiraxia käytetään samanaikaisesti flutikasonin tai muiden CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien glukokortikoidien kanssa. CYP3A-välitteisesti metaboloituvien inhaloitavien glukokortikoidien samanaikainen käyttö voi suurentaa glukokortikoidien systeemistä altistusta. Cushingin oireyhtymää ja siitä johtuvaa lisämunuaistominnan lamaantumista on ilmoitettu ritonaviiria sisältävien hoitojen yhteydessä. Viekiraxin ja glukokortikoidien samanaikainen käyttö, etenkin pitkäaikainen käyttö, on aloitettava vain, jos hoidosta mahdollisesti koitua hyöty on suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten riski (ks. kohta 4.5).

## Käyttö kolkisiinin kanssa

Viekiraxin, yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman, ja kolkisiinin yhteisvaikutuksia ei ole arvioitu. Jos Viekirax-hoito yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman on tarpeen, kolkisiiniannostuksen pienentäminen tai kolkisiinihoidon keskeyttäminen on suositeltavaa, jos potilaan munuais- tai maksatoiminta on normaali (ks. kohta 4.5). Kolkisiinin käyttö yhdessä Viekiraxin kanssa, dasabuviirin kanssa tai ilman, on vasta-aiheista potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

## Käyttö statiinien kanssa

Simvastatiini, lovastatiini ja atorvastatiini ovat vasta-aiheisia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

### *Rosuvastatiini*

Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa suurentaa rosuvastatiinialtistuksen todennäköisesti yli 3-kertaiseksi. Jos rosuvastatiinihoito on tarpeen hoitajakson aikana, rosuvastatiinin vuorokausiannos saa olla enintään 5 mg (ks. kohta 4.5, taulukko 2). Rosuvastatiinialtistus ei suurene yhtä voimakkaasti, jos Viekiraxia annetaan samanaikaisesti ilman dasabuviiria. Tätä yhdistelmää käytettäessä rosuvastatiinin enimmäisvuorokausiannos on 10 mg (ks. kohta 4.5, taulukko 2).

### *Pitavastatiini ja fluvastatiini*

Pitavastatiinin ja fluvastatiinin yhteisvaikutuksia Viekiraxin kanssa ei ole tutkittu. Teoriassa Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman suurentaa todennäköisesti pitavastatiini- ja fluvastatiinialtistusta. Pitavastatiini/fluvastatiinihoito on suositeltavaa keskeyttää Viekirax-hoidon ajaksi. Jos statiinihoito on tarpeen hoitajakson aikana, vaihto pienempään pravastatiini/rosuvastatiiniannokseen on mahdollista (ks. kohta 4.5, taulukko 2).

## Hoito potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio

Kiinteäannoksiseen Viekirax-yhdistelmävalmisteeseen sisältyvä pieniannoksinen ritonaviiri saattaa selekoida proteaasimestäjäresistenssiä potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio eikä meneillään olevaa retroviruslääkitystä. Viekirax-hoitoa ei pidä käyttää potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio eikä suppressiivista retroviruslääkitystä.

Yhteisvaikutukset on otettava tarkasti huomioon, jos potilaalla on samanaikainen HIV-infektio (tarkemmat tiedot, ks. kohta 4.5, taulukko 2).

Atatsanaviiria voidaan käyttää yhdessä Viekiraxin ja dasabuviirin kanssa, jos ne annostellaan samanaikaisesti. On huomioitava, että atatsanaviiri on otettava ilman ritonaviiria, sillä ritonaviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) sisältyy Viekirax-valmisteeseen. Yhdistelmään liittyy suurentunut hyperbilirubinemian (mukaan lukien silmien keltaisuuden) riski, etenkin, jos ribaviriinia käytetään osana hepatiitti C:n hoitoa.

Darunaviiria (annostus 800 mg kerran vuorokaudessa), jos annostellaan samanaikaisesti Viekiraxin ja dasabuviirin kanssa, voidaan käyttää, jos voimakasta proteaasineestäjäresistenssiä ei ilmene (pienentynyt darunaviirialtistus). On huomioitava, että darunaviiri on otettava ilman ritonaviiria, sillä ritonaviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) sisältyy Viekirax-valmisteeseen.

Muut HIV-proteaasineestäjiät kuin atatsanaviiri ja darunaviiri (esim. indinaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri, lopinaviiri/ritonaviiri) ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3).

Raltegraviirialtistus suurenee huomattavasti (2-kertaiseksi). Yhdistelmään ei liittynyt erityisiä turvallisuusongelmia 12–24 viikon ajan hoitoa saaneessa suppeassa potilasjoukossa.

Rilpiviriinialtistus suurenee huomattavasti (3-kertaiseksi), kun rilpiviriiniä annetaan yhdessä Viekiraxin ja dasabuviirin kanssa. Tämä saattaa pidentää QT-aikaa. Jos hoitoon lisätään HIV-proteaasineestäjä (atatsanaviiri, darunaviiri), rilpiviriinialtistus saattaa suurentua entisestään, eikä sitä näin ollen suositella. Rilpiviriiniä on käytettävä varoen, ja EKG:tä on seurattava toistuvasti.

Muut ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät kuin rilpiviriini (efavirensi, etraviriini ja nevirapiini) ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3).

#### Hepatiitti B -viruksen uudelleenaktivoituminen

Suoravaikutteisten viroslääkevalmisteiden käytön aikana tai sen jälkeen on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista joissakin tapauksissa, joista osa on johtanut kuolemaan. Kaikille potilaille on tehtävä HBV-seulonta ennen hoidon aloittamista. HBV/HCV-koinfektiopotilaille on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja heitä on siksi tarkkailtava ja hallittava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

#### Masennus tai muu psykiatrinen sairaus

Viekiraxin käytön yhteydessä on ilmoitettu masennustapauksia ja harvemmin itsemurha-ajatuksia ja -yrityksiä. Valmistetta on tällöin käytetty joko dasabuviirihoidon kanssa tai ilman sitä, ja valtaosassa tapauksista yhdessä ribaviriinin kanssa. Vaikka joihinkin tapauksiin liittyi aiempaa masennusta, psykiatrisia sairauksia ja/tai päihteiden väärinkäyttöä, syy-seuraussuhdetta Viekirax-hoidon kanssa (käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman) ei voida sulkea pois. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on anamneesissa masennusta tai muita psykiatrisia sairauksia. Potilaita ja heistä huolehtivia henkilöitä on neuvottava ilmoittamaan mahdollisista käyttäytymisen tai mielialan muutoksista sekä mahdollisista itsemurha-ajatuksista lääkkeen määränneelle lääkärille.

#### Käyttö diabetespotilaille

Diabetespotilaiden glukoositasapaino saattaa parantua sen jälkeen, kun hepatiitti C:tä on alettu hoitaa suoravaikutteisella viroslääkehoidolla. Tämä voi aiheuttaa symptomaattista hypoglykemiaa. Niiden diabetespotilaiden, joille aloitetaan hoito suoravaikutteisella viroslääkevalmisteella, glukoosipitoisuutta on seurattava varsinkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ja heidän diabeteslääkitystään on tarvittaessa muutettava. Potilaan diabeteksen hoidosta vastaavalle lääkärille on ilmoitettava suoravaikutteisen viroslääkehoidon aloittamisesta.



#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Viekiraxia voidaan antaa dasabuviirin kanssa tai ilman. Valmisteet vaikuttavat toisiinsa, kun niitä annetaan yhdessä (ks. kohta 5.2). Tästä syystä yhdisteiden yhteisvaikutusprofiilia on ajateltava yhdistelmänä.

##### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Entsyymi-induktorien samanaikainen käyttö saattaa suurentaa haittavaikutusten ja ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. taulukko 2). Etinyyliestradiolin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Esimerkkejä vasta-aiheisista entsyymi-induktoreista on annettu kohdassa 4.3.

##### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

*Viekiraxin mahdollinen vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan*  
*In vivo* -yhteisvaikutustutkimuksissa arvioitiin ritonaviiria sisältävän yhdistelmähoidon nettovaikutusta.

Seuraavassa kappaleessa kuvataan spesifiset kuljettajat ja metaboloivat entsyymit, joihin Viekirax vaikuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman. Taulukossa 2 on ohjeet koskien mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ja annosteluosuositukset.

##### *CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat lääkeaineet*

Ritonaviiri on voimakas CYP3A:n estäjä. Jos Viekiraxia, yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman, käytetään samanaikaisesti pääasiallisesti CYP3A-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, näiden lääkevalmisteiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua. Lääkevalmisteet, joiden puhdistuma on pitkälti riippuvainen CYP3A:sta ja joiden pitoisuuksien kohoamiseen plasmassa liittyy vakavia tapahtumia, ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3 ja taulukko 2).

Yhteisvaikutustutkimuksissa arvioituja CYP3A:n substraatteja, joita käytettäessä annoksen muuttaminen ja/tai kliininen seuranta saattavat olla tarpeen, ovat mm. (ks. taulukko 2) siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi, amlodipiini, rilpiviiri ja alpratsolaami. Muita CYP3A:n substraatteja, joita käytettäessä annoksen muuttaminen ja/tai kliininen seuranta saattavat olla tarpeen, ovat mm. kalsiumkanavan salpaajat (esim. nifedipiini) ja tratsodoni. Myös buprenorfiini ja tsolpideemi metaboloituvat CYP3A-välitteisesti, mutta yhteisvaikutustutkimusten perusteella annosta ei tarvitse muuttaa, kun näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti Viekiraxin kanssa, dasabuviirin kanssa tai ilman (ks. taulukko 2).

##### *OATP-perheen ja OCT1:n kuljettamat lääkeaineet*

Paritapreviiri on maksan sisäänkuljettajien OATP1B1:n ja OATP1B3:n estäjä ja paritapreviiri ja ritonaviiri ovat OATP2B1:n estäjiä. Ritonaviiri on OCT1:n estäjä *in vitro*, mutta tämän kliinistä merkitystä ei tunneta. Jos Viekiraxin kanssa, dasabuviirin kanssa tai ilman, käytetään samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka ovat OATP1B1:n, OATP1B3:n, OATP2B1:n tai OCT1:n substraatteja, näiden kuljettajasubstraattien pitoisuus plasmassa saattaa suurentua. Tämä saattaa edellyttää annoksen muuttamista/kliinistä seurantaa. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. jotkin statiinit (ks. taulukko 2), feksofenadiini, repaglinidi ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat (esim. valsartaani).

Yhteisvaikutustutkimuksissa arvioituja OATP1B1/3:n substraatteja olivat pravastatiini ja rosuvastatiini (ks. taulukko 2).

##### *BCRP:n kuljettamat lääkeaineet*

Paritapreviiri, ritonaviiri ja dasabuviiri ovat BCRP:n estäjiä *in vivo*. Viekiraxin, yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman, ja yhdessä BCRP:n substraatteina toimivien lääkevalmisteiden kanssa samanaikainen käyttö saattaa suurentaa näiden kuljettajasubstraattien pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa vaatia annoksen muuttamista/kliinistä seurantaa. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. sulfasalatsiini, imatinibi ja jotkin statiinit (ks. taulukko 2).

Yhteisvaikutustutkimuksissa arvioituja BCRP:n substraatteja olivat mm. rosuvastatiini (ks. taulukko 2).

#### *P-gp:n suolistossa kuljettamat lääkeaineet*

Paritapreviiri, ritonaviiri ja dasabuviiri ovat P-gp:n estäjiä *in vitro*, mutta altistuksessa digoksiinille (P-gp:n substraatti) ei havaittu merkitsevää muutosta, kun sitä annettiin Viekiraxin ja dasabuviirin kanssa. Jos digoksiinia ja Viekiraxia annetaan samanaikaisesti ilman dasabuviiria, pitoisuus plasmassa saattaa kuitenkin suurentua (ks. taulukko 2). Viekirax saattaa suurentaa suoliston P-gp-aktiivisuuden muutoksille herkkien lääkevalmisteiden altistusta plasmassa (kuten dabigatranieteksilaatti).

#### *Glukuronidaation (UGT1A1) välityksellä metaboloituvat lääkeaineet*

Paritapreviiri, ombitasviiri ja dasabuviiri ovat UGT1A1:n estäjiä. Jos Viekiraxia, yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman, käytetään samanaikaisesti pääasiallisesti UGT1A1-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, tällaisten lääkevalmisteiden pitoisuus plasmassa suurenee. Rutiininomaista kliinistä seuranta suositellaan käytettäessä lääkevalmisteita, joilla on kapea terapeutinen leveys (levotyroksiini). Yhteisvaikutustutkimuksissa arvioituja raltegraviiria ja buprenorfiinia koskevat yksityiskohtaiset ohjeet ovat myös nähtävissä taulukossa 2.

#### *CYP2C19-välitteisesti metaboloituvat lääkeaineet*

Viekiraxin anto dasabuviirin kanssa tai ilman saattaa pienentää altistusta CYP2C19-välitteisesti metaboloituville lääkevalmisteille (esim. lansopratsoli, esomepratsoli, S-mefenytoiini). Annoksen muuttaminen/kliininen seuranta voi olla tarpeen. Yhteisvaikutustutkimuksissa arvioituja CYP2C19:n substraatteja olivat omepratsoli ja essitalopraami (ks. taulukko 2).

#### *CYP2C9-välitteisesti metaboloituvat lääkeaineet*

Viekirax dasabuviirin kanssa tai ilman ei vaikuttanut CYP2C9:n substraatti varfariinin altistukseen. Muiden CYP2C9:n substraattien (NSAID-lääkkeet [esim. ibuprofeeni], diabeteslääkkeet [esim. glimepiridi, glipitsidi]) annosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa.

#### *CYP2D6- tai CYP1A2-välitteisesti metaboloituvat lääkeaineet*

Viekirax dasabuviirin kanssa tai ilman ei vaikuttanut CYP2D6/CYP1A2:n substraatti duloksetiinin altistukseen. Altistukset CYP1A2:n substraatti syklobentsapriinille pienenevät. Kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen saattavat olla tarpeen muiden CYP1A2:n substraattien (esim. siprofloksasiini, syklobentsapriini, teofylliini ja kofeiini) osalta. CYP2D6:n substraattien (esim. desipramiini, metoprololi ja dekstrometorfaani) annosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa.

#### *Kuljettajaproteiinien välityksellä munuaisteitse erittyvät lääkeaineet*

Ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri eivät estä orgaanisten anionien kuljettajaa (OAT1) *in vivo*, minkä osoittaa yhteisvaikutuksen puuttuminen tenofoviirin kanssa (OAT1:n substraatti). *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri eivät estä orgaanisten kationien kuljettajia (OCT2), orgaanisten anionien kuljettajia (OAT3) eivätkä monilääke- ja toksiinipoistajaproteiineja (MATE1 ja MATE2K) kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina.

Täten Viekirax dasabuviirin kanssa tai ilman ei todennäköisesti vaikuta lääkevalmisteisiin, jotka eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse näiden kuljettajien kautta (ks. kohta 5.2).

#### Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset ombitasviirin, paritapreviirin ja dasabuviirin farmakokinetiikkaan

#### *CYP3A4-entsyymiä estävät lääkeaineet*

Jos Viekiraxia, yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman, käytetään samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa, paritapreviiripitoisuudet saattavat suurentua (ks. kohta 4.3 ja taulukko 2).

#### *Entsyymi-induktorit*

Jos Viekiraxia ja dasabuviiria annetaan yhdessä voimakkaasti tai kohtalaisen voimakkaasti entsyymiä indusoivien lääkevalmisteiden kanssa, on todennäköistä, että plasman ombitasviiri-, paritapreviiri-

ritonaviiri- ja dasabuviiripitoisuudet pienenevät ja niiden terapeuttinen vaikutus heikentyy. Vasta-aiheisia entsyymi-induktoreista on annettu kohdassa 4.3 ja taulukossa 2.

#### *CYP3A4-entsyymiä ja kuljettajaproteiineja estävät lääkeaineet*

Paritapreviiri eliminoituu CYP3A4-välitteisen metabolian välityksellä ja erittymällä sappeen (maksan sisäänkuljettajien OATP1B1, P-gp ja BCRP substraatti). Varovaisuutta on noudatettava, jos Viekiraxin kanssa annetaan samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka sekä kohtalaisesti estävät CYP3A4:ää että estävät monia kuljettajia (P-gp, BCRP ja/tai OATP1B1/ OATP1B3). Nämä lääkevalmisteet saattavat suurentaa paritapreviirialtistusta kliinisesti merkittävästi (esim. ritonaviiri yhdessä atatsanaviirin kanssa, erytromysiini, diltiatseemi tai verapamiili).

#### *Kuljettajaproteiineja estävät lääkeaineet*

Voimakkaat P-gp:n, BCRP:n, OATP1B1:n ja/tai OATP1B3:n estäjät saattavat suurentaa paritapreviirialtistusta. Näiden kuljettajien esto ei todennäköisesti suurennakaan ombitasviiri- eikä dasabuviirialtistusta kliinisesti merkittävästi.

#### Potilaat, joita hoidetaan K-vitamiiniantagonistilla

Koska maksan toiminta voi muuttua Viekirax-hoidon (dasabuviirin kanssa tai ilman) aikana, potilaan INR-arvoja suositellaan seurattavan huolellisesti.

#### Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset

Suosituksia Viekiraxin, dasabuviirin kanssa ja ilman yhteisannostelusta muiden lääkevalmisteiden kanssa on listattu taulukossa 2.

Jos potilas käyttää entuudestaan lääkevalmistetta (lääkevalmisteita) tai alkaa Viekiraxin ja mahdollisen dasabuviirin käytön aikana käyttää lääkevalmistetta, johon liittyy todennäköisesti yhteisvaikutuksen mahdollisuus, samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden annoksen muuttamista tai asianmukaista kliinistä seurantaa on harkittava (taulukko 2).

Jos samanaikaisten lääkitysten annosta muutetaan Viekirax-hoidon tai Viekirax + dasabuviiri -yhdistelmähoidon takia, annoksia on muutettava uudestaan Viekirax-hoidon tai Viekirax + dasabuviiri -yhdistelmähoidon päätyttyä.

Taulukossa 2 ilmoitetaan vaikutus (pienimmän neliösumman keskiarvojen suhde, 90 % luottamusväli) Viekiraxin pitoisuuteen dasabuviirin kanssa tai ilman ja samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden pitoisuuteen.

Taulukossa 2 lueteltujen lääkevalmisteiden ja Viekiraxin (dasabuviirin kanssa tai ilman) yhteisvaikutuksen voimakkuus on samaa luokkaa ( $\leq 25$  % ero pienimmän neliösumman keskiarvon suhteessa), ellei toisin mainita. Yhteisvaikutukset arvioitiin Viekirax- ja dasabuviirihoidossa mutta ei pelkässä Viekirax-hoidossa ilman dasabuviiria, kun samanaikaisesti käytettiin karbamatsepiinia, furosemidia, tsolpideemia, darunaviiria kahdesti vuorokaudessa, darunaviiria (anto illalla), atatsanaviiria (anto illalla), rilpiviriiniä, abakaviiria/lamivudiinia, dolutegraviiria, metformiinia, sulfametoksatsolia/trimetopriimia, syklobentsapriinia, karisoprodolia, hydrokodonin/parasetamolien tai diatsepaamien. Näin ollen näiden lääkevalmisteiden osalta Viekirax + dasabuviiri -hoidon tulokset ja annostelusuositukset voidaan ekstrapoloida pelkkään Viekirax-hoittoon ilman dasabuviiria.

Nuolen suunta ilmaisee paritapreviirin, ombitasviirin, dasabuviirin ja samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen altistuksen ( $C_{max}$  ja AUC) muutoksen suunnan ( $\uparrow$  = *suurenema* [yli 20 %],  $\downarrow$  = *pienenemä* [yli 20 %],  $\leftrightarrow$  = *ei muutosta* tai alle 20 % muutos). Luettelo ei ole täysin kattava.

**Taulukko 2. Viekiraxin / Viekirax + dasabuviiri -yhdistelmän ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset**

Lääkevalmiste / Mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi	SAMAN-AIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
<b>ADRENERGISIÄ ALFA<sub>1</sub>-RESEPTOREITA SALPAAVAT LÄÄKEAINEET</b>						
Alfutsosiini  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ alfutsosiini				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>AMINOSALISYYLIHAPPO</b>						
Sulfasalatsiini  Mekanismi: parita-previirin, ritonaviirin ja dasabuviirin aiheuttama BCRP:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ sulfasalatsiini				Varovaisuutta on noudatettava kun sulfasalatsiinia ja Viekiraxia yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman annetaan samanaikaisesti.
<b>ANGIOTENSIINIRESEPTORIN SALPAAJAT</b>						
Valsartaani Losartaani Kandesartaani  Mekanismi: parita-previirin aiheuttama CYP3A4:n ja/tai OATP1B:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ valsartaani ↑ losartaani ↑ kandesartaani				Kliininen seuranta ja angiotensiinireseptorin salpajaan annoksen pienentäminen on suositeltua, kun samanaikaisesti käytetään Viekiraxia dasabuviirin kanssa tai ilman.
<b>RASITUSRINTAKIPUA LIEVITTÄVÄT LÄÄKEAINEET / RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET</b>						
Amiodaroni Disopyramidi Dronedaroni Kinidiini Ranolatsiini  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ amiodaroni ↑ disopyramidi ↑ dronedaroni ↑ kinidiini ↑ ranolatsiini				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääkevalmiste / Mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi	SAMANAIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
Digoksiini 0,5 mg kerta-annos  Mekanismi: paritapreviiriin, ritonaviiriin ja dasabuviiriin aiheuttama P-gp:n esto.	Viekirax + dasabuviiri	↔ digoksiini	1,15 (1,04–1,27)	1,16 (1,09–1,23)	1,01 (0,97–1,05)	Digoksiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen, mutta seerumin digoksiinipitoisuuden asianmukainen seuranta on suositeltavaa.
		↔ ombitasviiri	1,03 (0,97–1,10)	1,00 (0,98–1,03)	0,99 (0,96–1,02)	
		↔ paritapreviiri	0,92 (0,80–1,06)	0,94 (0,81–1,08)	0,92 (0,82–1,02)	
		↔ dasabuviiri	0,99 (0,92–1,07)	0,97 (0,91–1,02)	0,99 (0,92–1,07)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	↑ digoksiini	1,58 (1,43–1,73)	1,36 (1,21–1,54)	1,24 (1,07–1,43)	Digoksiiniannosta on pienennettävä 30–50 %. Seerumin digoksiinipitoisuuden asianmukainen seuranta on suositeltavaa.
		↔ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
↔ paritapreviiri						
<b>ANTIBIOOTIT (SYSTEEMINEN ANTO)</b>						
Klaritromysiini  Telitromysiini  Mekanismi: klaritromysiinin ja ritonaviiriin aiheuttama CYP3A4/ P-gp:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviiriin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ klaritromysiini ↑ telitromysiini ↑ paritapreviiri  ↑ dasabuviiri			Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).	
Erytromysiini  Mekanismi: erytromysiinin, paritapreviiriin, ritonaviiriin ja dasabuviiriin aiheuttama CYP3A4/P- gp:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviiriin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ erytromysiini ↑ paritapreviiri ↑ dasabuviiri			Viekiraxin käyttö yhdessä dasabuviiriin kanssa tai ilman erytromysiinin kanssa voi johtaa kohonneisiin erytromysiini- ja paritapreviiripitoisuuksiin. Varovaisuutta on noudatettava.	
Fusidiinihappo  Mekanismi: ritonaviiriin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviiriin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ fusidiinihappo			Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).	
Sulfametoksatsoli,  Sulfametoksatsoli,	Viekirax + dasabuviiri	↑ sulfametoksatsoli	1,21 (1,15–1,28)	1,17 (1,14–1,20)	1,15 (1,10–1,20)	Viekiraxin annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä
		↑ trimetopriimi	1,17 (1,12–1,22)	1,22 (1,18–1,26)	1,25 (1,19–1,31)	

Lääkevalmiste / Mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi	SAMAN-AIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
Trimetopriimi 800/160 mg kahdesti vuorokaudessa		↔ ombitasviiri	0,88 (0,83–0,94)	0,85 (0,80–0,90)	Ei oleellinen	dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↓ paritapreviiri	0,78 (0,61–1,01)	0,87 (0,72–1,06)	Ei oleellinen	
		↑ dasabuviiri	1,15 (1,02–1,31)	1,33 (1,23–1,44)	Ei oleellinen	
Mekanismi: trimetopriimin aiheuttamasta CYP2C8:n estosta mahdollisesti johtuva dasabuviiri-altistuksen suureminen	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Vaikutus on todennäköisesti samaa luokkaa kuin Viekiraxin + dasabuviirin käytön yhteydessä.				

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
<b>SYÖPÄLÄÄKKEET / KINAASIN ESTÄJÄT</b>						
Enkorafenibi  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ enkorafenibi				Samanaikainen käyttö voi suurentaa haittatapahtumien todennäköisyyttä. Katso enkorafenibin valmisteyhteenvedosta lisätietoja samanaikaisesta käytöstä vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa.
Apalutamidi  Entsalutamidi  Mitotaani  Mekanismi: apalutamidin, entsalutamidin tai mitotaanin aiheuttama CYP3A4- induktio.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↓ ombitasviiri ↓ paritapreviiri ↓ dasabuviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Fostamatinibi  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ fostamatinibi				Samanaikainen käyttö voi suurentaa haittatapahtumien todennäköisyyttä. Katso fostamatinibin valmisteyhteenvedosta lisätietoja samanaikaisesta käytöstä vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa.
Ibrutinibi  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ ibrutinibi				Samanaikainen käyttö voi suurentaa haittatapahtumien todennäköisyyttä. Katso ibrutinibin valmisteyhteenvedosta lisätietoja samanaikaisesta käytöstä vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa.

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
Imatinibi  Mekanismi: parita- previirin, ritonaviirin ja dasa- buviirin aiheuttama BCRP:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ imatinibi				Kliininen seuranta ja imatinibi-annoksen pienentäminen on suositeltavaa.
<b>ANTIKOAGULANTIT</b>						
Varfariini 5 mg kerta- annos ja muut K- vitamiini- antagonistit	Viekirax + dasabuviiri	↔ R-varfariini	1,05 (0,95–1,17)	0,88 (0,81–0,95)	0,94 (0,84–1,05)	Vaikka varfariinin farmakokinetiikan ei odoteta muuttuvan, huolellinen INR-arvon seuranta on suositeltavaa kaikkien K- vitamiiniantagonistien käytön yhteydessä. Syynä tähän on maksan toiminnan muutos Viekirax ± dasabuviiri -hoidon aikana.
		↔ S-varfariini	0,96 (0,85–1,08)	0,88 (0,81–0,96)	0,95 (0,88–1,02)	
		↔ ombitasviiri	0,94 (0,89–1,00)	0,96 (0,93–1,00)	0,98 (0,95–1,02)	
		↔ paritapreviiri	0,98 (0,82–1,18)	1,07 (0,89–1,27)	0,96 (0,85–1,09)	
		↔ dasabuviiri	0,97 (0,89–1,06)	0,98 (0,91–1,06)	1,03 (0,94–1,13)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	↔ R-varfariini	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↔ S-varfariini				
		↔ paritapreviiri				
		↔ ombitasviiri				
Dabigatraani- eteksilaatti  Mekanismi: parita- previirin ja ritonaviirin aiheuttama P-gp:n esto suolistossa.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ dabigatraanieteksilaatti				Viekirax ilman dasabuviiria voi nostaa dabigatraanieteksilaatti- pitoisuuksia. Käytä varoen.
<b>EPILEPSIALÄÄKKEET</b>						
	Viekirax + dasabuviiri	↔ karbamatse- piini	1,10 (1,07–1,14)	1,17 (1,13–1,22)	1,35 (1,27–1,45)	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
		↓ karbamatse- piini-10,11- epoksidi	0,84 (0,82–0,87)	0,75 (0,73–0,77)	0,57 (0,54–0,61)	
		↓ ombitasviiri	0,69 (0,61–0,78)	0,69 (0,64–0,74)	Ei oleellinen	
		↓ paritapreviiri	0,34 (0,25–0,48)	0,30 (0,23–0,38)	Ei oleellinen	



Lääkevalmiste / Mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi	SAMAN-AIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
Karbamatsepiini		↓ dasabuviiri	0,45 (0,41–0,50)	0,30 (0,28–0,33)	Ei oleellinen	
200 mg kerran vuorokaudessa ja sen jälkeen 200 mg kahdesti vuorokaudessa  Mekanismi: karbamatsepiinin aiheuttama CYP3A4-induktio.	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu: oletettavasti samankaltainen vaikutus kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.				
Fenobarbitaali  Mekanismi: fenobarbitaalin aiheuttama CYP3A4-induktio.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ ombitasviiri ↓ paritapreviiri ↓ dasabuviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Fenytoiini  Mekanismi: fenytoiinin aiheuttama CYP3A4-induktio.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ ombitasviiri ↓ paritapreviiri ↓ dasabuviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
S-mefenytoiini  Ritonaviirin aiheuttama CYP2C19 induktio.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ S-mefenytoiini				Kliininen seuranta ja S-mefenytoiinin annoksen muutos voi olla tarpeen.
<b>MASENNUSLÄÄKKEET</b>						
Essitalopraami  10 mg kertannos	Viekirax + dasabuviiri	↔ essitalopraami	1,00 (0,96–1,05)	0,87 (0,80–0,95)	Ei oleellinen	Essitalopraamin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↑ S-desmetyyli-sitalopraami	1,15 (1,10–1,21)	1,36 (1,03–1,80)	Ei oleellinen	
		↔ ombitasviiri	1,09 (1,01–1,18)	1,02 (1,00–1,05)	0,97 (0,92–1,02)	
		↔ paritapreviiri	1,12 (0,88–1,43)	0,98 (0,85–1,14)	0,71 (0,56–0,89)	
		↔ dasabuviiri	1,10 (0,95–1,27)	1,01 (0,93–1,10)	0,89 (0,79–1,00)	

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
	Viekirax ilman dasabuviiria	↓ essitalopraami	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↔ S-desmetyylitalopraami	1,17 (1,08–1,26)	1,07 (1,01–1,13)	Ei oleellinen	
		↔ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↔ paritapreviiri				
Duloksetiini 60 mg kerta-annos	Viekirax + dasabuviiri	↓ duloksetiini	0,79 (0,67–0,94)	0,75 (0,67–0,83)	Ei oleellinen	Duloksetiinin annosta ei tarvitse muuttaa. Viekiraxin annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↔ ombitasviiri	0,98 (0,88–1,08)	1,00 (0,95–1,06)	1,01 (0,96–1,06)	
		↓ paritapreviiri	0,79 (0,53–1,16)	0,83 (0,62–1,10)	0,77 (0,65–0,91)	
		↔ dasabuviiri	0,94 (0,81–1,09)	0,92 (0,81–1,04)	0,88 (0,76–1,01)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	↔ duloksetiini	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↔ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↔ paritapreviiri	1,07 (0,63–1,81)	0,96 (0,70–1,32)	0,93 (0,76–1,14)	
Tratsodoni  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↓ tratsodoni				Tratsodonia tulee käyttää varoen ja pienempää tratsodonin annosta on harkittava.
<b>ANTIDIURETTINEN HORMONI</b>						
Konivaptaani  Mekanismi: konivaptaanin ja paritapreviirin/ritonaviirin/ombitasviirin aiheuttama CYP3A4/P-gp:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ konivaptaani ↑ paritapreviiri ↑ dasabuviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>SIENILÄÄKKEET</b>						
Keto-konatsoli  400 mg kerran	Viekirax dasabuviirin kanssa	↑ keto-konatsoli	1,15 (1,09–1,21)	2,17 (2,05–2,29)	Ei oleellinen	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
		↔ ombitasviiri	0,98 (0,90–1,06)	1,17 (1,11–1,24)	Ei oleellinen	
		↑ paritapreviiri	1,37 (1,11–1,69)	1,98 (1,63–2,42)	Ei oleellinen	

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
vuoro- kaudessa  Mekanismi: keto- konatsolin ja parita- previirin/ ritonaviirin/ ombitas- viirin aiheuttama CYP3A4:n / P-gp:n esto.		↑ dasabuviiri	1,16 (1,03–1,32)	1,42 (1,26–1,59)	Ei oleellinen	
	Viekirax ilman dasabuviiria	↑ keto- konatsoli	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↑ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↑ paritapreviiri	1,72 (1,32–2,26)	2,16 (1,76–2,66)	Ei oleellinen	
Itrakonatsoli Posa- konatsoli  Mekanismi: itra- konatsolin, posa- konatsolin ja parita- previirin/ ritonaviirin/ ombitas- viirin aiheuttama CYP3A4:n ja/tai P-gp:n esto.	Viekirax + dasabuviiri  Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ itrakonatsoli ↑ posakonatsoli ↑ paritapreviiri ↑ dasabuviiri			Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).	
Vori- konatsoli  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP2C19- induktio ja CYP3A4:n esto.	Viekirax dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Nopeilla CYP2C19-metaboloijilla oletettavasti:  ↓ vorikonatsoli ↑ paritapreviiri ↑ dasabuviiri  Ei tutkittu. Hitailla CYP2C19-metaboloijilla oletettavasti:  ↑ vorikonatsoli ↑ dasabuviiri ↑ paritapreviiri			Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).	

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
<b>KIHTILÄÄKKEET</b>						
Kolkisiini  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ kolkisiini				Kolkisiinannoksen vähentäminen tai kolkisiinihoidon keskeyttäminen on suositeltavaa potilailla, joilla on normaali munuaisten ja maksan toiminta, jos Viekirax-hoito dasabuviirilla tai ilman on tarpeen. Kolkisiinin käyttö on vasta-aiheista Viekiraxin kanssa dasabuviirin kanssa tai ilman potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3 and 4.4)
<b>ANTIHIISTAMIINIT</b>						
Astemitoli  Terfenadiini  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ astemitoli/ terfenadiini				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Feksofenadiini  Mekanismi: parita- previirin aiheuttama OATP1B1:n esto.	Viekirax dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ feksofenadiini				Varovaisuutta tulee noudattaa kun Viekiraxia dasabuviirin kanssa tai ilman käytetään samanaikaisesti feksofenadiinin kanssa.
<b>HYPERLIPIDEMIALÄÄKKEET</b>						
Gemfi- brotsiili  600 mg kahdesti vuoro- kaudessa	Parita- previiri/ ritonaviiri + dasabuviiri	↑ paritapreviiri  ↑ dasabuviiri	1,21 (0,94–1,57)  2,01 (1,71–2,38)	1,38 (1,18–1,61)  11,25 (9,05–13,99)	Ei oleellinen  Ei oleellinen	Viekiraxin ja dasabuviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
Mekanismi: dasabuviiri- altistuksen suurene- minen saattaa johtua gemfi- brotsiilin aiheutta- masta CYP2C8:n estosta ja parita- previiri- altistuksen suure- neminen gemfi- brotsiilin aiheutta- masta OATP1B1:n estosta.	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Yhteisvaikutus ei ole odotettavissa, kun gemfibrotsiilia käytetään yhdessä Viekiraxin kanssa ilman dasabuviiria.				Gemfibrotsiiliannosta ei tarvitse muuttaa.  Viekirax-annosta ei tarvitse muuttaa.
Lomitapidi  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ lomitapidi				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>MYKOBAKTEERILÄÄKKEET</b>						
Rifampisiini  Mekanismi: rifampisiinin aiheuttama CYP3A4:n induktio.	Viekirax dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↓ ombitasviiri ↓ paritapreviiri ↓ dasabuviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>PSYKOOSILÄÄKKEET</b>						
Lurasidoni Pimotsidi Ketiapiini  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ pimotsidi ↑ ketiapiini ↑ lurasidoni				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
<b>ANTITROMBOOTTISET LÄÄKEAINEET</b>						
Tikagrelori  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ tikagrelori				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>BIGUANIDIRYHMÄN TABLETTIMUOTOISET DIABETESLÄÄKKEET</b>						
Metformiini  500 mg kerta-annos	Viekirax + dasabuviiri	↓ metformiini	0,77 (0,71–0,83)	0,90 (0,84–0,97)	Ei oleellinen	Metformiinin annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään yhdessä Viekiraxin kanssa dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↔ ombitasviiri	0,92 (0,87–0,98)	1,01 (0,97–1,05)	1,01 (0,98–1,04)	
		↓ paritapreviiri	0,63 (0,44–0,91)	0,80 (0,61–1,03)	1,22 (1,13–1,31)	
		↔ dasabuviiri	0,83 (0,74–0,93)	0,86 (0,78–0,94)	0,95 (0,84–1,07)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Vaikutus on todennäköisesti samaa luokkaa kuin Viekiraxin + dasabuviirin käytön yhteydessä.				
<b>KALSIUMINESTÄJÄT</b>						
Amlodipiini  5 mg kerta- annos  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax + dasabuviiri	↑ amlodipiini	1,26 (1,11–1,44)	2,57 (2,31–2,86)	Ei oleellinen	Amlodipiiniannos on puolitettava ja potilasta on seurattava kliinisten vaikutusten varalta.
		↔ ombitasviiri	1,00 (0,95–1,06)	1,00 (0,97–1,04)	1,00 (0,97–1,04)	
		↓ paritapreviiri	0,77 (0,64–0,94)	0,78 (0,68–0,88)	0,88 (0,80–0,95)	
		↔ dasabuviiri	1,05 (0,97–1,14)	1,01 (0,96–1,06)	0,95 (0,89–1,01)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Oletettavasti samankaltainen vaikutus kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.				
Diltiatseemi Verapamiili  Mekanismi: CYP3A4/ P-gp:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ diltiatseemi, verapamiili ↑ paritapreviiri ↑/↔ dasabuviiri				Varovaisuutta tulisi noudattaa lisääntyneen paritapreviirialtistuksen vuoksi.  Annoksen pienentäminen ja hoidon kliininen seuranta on suositeltavaa, kun kalsiuminestäjiä annetaan yhdessä Viekiraxin kanssa dasabuviirin kanssa tai ilman.
Nifedipiini  Mekanismi: CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ nifedipiini				Annoksen pienentäminen ja kliininen seuranta on suositeltavaa, kun kalsiuminestäjiä annetaan yhdessä Viekiraxin kanssa dasabuviirin kanssa tai ilman.

Lääkevalmiste / Mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi	SAMAN-AIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
<b>EHKÄISYVALMISTEET</b>						
Etinyyli-estradioli/norgestimaatti 0,035/0,25 mg kerran vuorokaudessa Mekanismi: mahdollisesti paritapreviirin, ombitasviirin ja dasabuviirin aiheuttama UGT:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	↔ etinyyli-estradioli	1,16 (0,90–1,50)	1,06 (0,96–1,17)	1,12 (0,94–1,33)	Etinyyliestradiolia sisältävät suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3).
		Norgestimaattimetaboliitit:				
		↑ norgestreeli	2,26 (1,91–2,67)	2,54 (2,09–3,09)	2,93 (2,39–3,57)	
		↑ norelgestromiini	2,01 (1,77–2,29)	2,60 (2,30–2,95)	3,11 (2,51–3,85)	
		↔ ombitasviiri	1,05 (0,81–1,35)	0,97 (0,81–1,15)	1,00 (0,88–1,12)	
		↓ paritapreviiri	0,70 (0,40–1,21)	0,66 (0,42–1,04)	0,87 (0,67–1,14)	
		↓ dasabuviiri	0,51 (0,22–1,18)	0,48 (0,23–1,02)	0,53 (0,30–0,95)	
Noretisteroni (pelkkää progestiinia sisältävä tabletti)  0,35 mg kerran vuorokaudessa	Viekirax + dasabuviiri	↔ noretisteroni	0,83 (0,69–1,01)	0,91 (0,76–1,09)	0,85 (0,64–1,13)	Noretisteronin tai Viekiraxin annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↔ ombitasviiri	1,00 (0,93–1,08)	0,99 (0,94–1,04)	0,97 (0,90–1,03)	
		↑ paritapreviiri	1,24 (0,95–1,62)	1,23 (0,96–1,57)	1,43 (1,13–1,80)	
		↔ dasabuviiri	1,01 (0,90–1,14)	0,96 (0,85–1,09)	0,95 (0,80–1,13)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Oletettavasti samankaltainen vaikutus kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.				
<b>DIUREETIT</b>						
Furosemidi  20 mg kertannos  Mekanismi: mahdollisesti paritapreviirin, ombitasviirin ja dasabuviirin aiheuttama UGT1A1:n esto.	Viekirax + dasabuviiri	↑ furosemidi	1,42 (1,17–1,72)	1,08 (1,00–1,17)	Ei oleellinen	Potilaita tulee seurata kliinisten vaikutusten varalta. Furosemidiannoksen pienentäminen enintään 50 %:lla saattaa olla tarpeen.
		↔ ombitasviiri	1,14 (1,03–1,26)	1,07 (1,01–1,12)	1,12 (1,08–1,16)	
		↔ paritapreviiri	0,93 (0,63–1,36)	0,92 (0,70–1,21)	1,26 (1,16–1,38)	
		↔ dasabuviiri	1,12 (0,96–1,31)	1,09 (0,96–1,23)	1,06 (0,98–1,14)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Oletettavasti samankaltainen vaikutus kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.				Viekirax-annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman.

Lääke- valmiste / Mahdolli- nen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
<b>TORAJYVÄALKALOIDIT</b>						
Ergotamiini Dihydro- ergotamiini Ergonoviini Metyyliergo- -metriini  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ ergotamiinijohdannaiset				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>GLUKOKORTIKOIDIT (INHALOITAVAT)</b>						
Flutikasoni  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ flutiksoni				Samanaikainen käyttö flutikasonin kanssa voi suurentaa systeemistä flutikasonialtistusta. Samanaikainen flutikasonin ja Viekiraxin käyttö, erityisesti pitkäaikaisesti, tulisi aloittaa vain jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutus- ten riski..
<b>RUUANSULATUSKANAVAN LÄÄKKEET (SUOLEN LIIKKUVUUTTA LISÄÄVÄT LÄÄKEAINEET)</b>						
Sisapridi  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ sisapridi				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>HCV-VIRUSLÄÄKKEET</b>						
Sofosbuviiri 400 mg kerran vuoro- kaudessa  Mekanismi: parita- previirin, ritonaviirin ja dasabu- viirin aiheuttama BCRP:n ja P-gp:n esto	Viekirax + dasabuviiri	↑ sofosbuviiri	1,61 (1,38–1,88)	2,12 (1,91–2,37)	Ei oleellinen	Sofosbuviirin annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään yhdessä Viekiraxin kanssa dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↑ GS- 331007	1,02 (0,90–1,16)	1,27 (1,14–1,42)	Ei oleellinen	
		↔ ombitasviiri	0,93 (0,84–1,03)	0,93 (0,87–0,99)	0,92 (0,88–0,96)	
		↔ paritapreviiri	0,81 (0,65–1,01)	0,85 (0,71–1,01)	0,82 (0,67–1,01)	
		↔ dasabuviiri	1,09 (0,98–1,22)	1,02 (0,95–1,10)	0,85 (0,76–0,95)	
Viekirax ilman dasabuviiria	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidossa.					



Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
<b>ROHDOSVALMISTEET</b>						
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> )  Mekanismi: mäki- kuisman aiheuttama CYP3A4:n induktio.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ dasabuviiri ↓ ombitasviiri ↓ paritapreviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>HIV-LÄÄKKEET: PROTEAASINESTÄJÄT</b>						
Yleistietoa hoidosta potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio, sekä tietoa eri viruslääkitysten käytön mahdollisuuksista, ks. kohta 4.4 (Hoito potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio).						
Atatsanaviiri 300 mg kerran vuoro- kaudessa (otettuna kerralla)	Viekirax + dasabuviiri	↔ atatsanaviiri	0,91 (0,84–0,99)	1,01 (0,93–1,10)	0,90 (0,81–1,01)	Suositeltu atatsanaviiriannos on 300 mg, ilman ritonaviiria, yhdessä Viekiraxin + dasabuviirin kanssa. Atatsanaviiriannos on otettava samanaikaisesti Viekiraxin ja dasabuviirin kanssa. Viekiraxin sisältämä ritonaviiriannos tehostaa atatsanaviirin farmakokinetiikkaa.
		↓ ombitasviiri	0,77 (0,70–0,85)	0,83 (0,74–0,94)	0,89 (0,78–1,02)	
		↑ paritapreviiri	1,46 (1,06–1,99)	1,94 (1,34–2,81)	3,26 (2,06–5,16)	
		↔ dasabuviiri	0,83 (0,71–0,96)	0,82 (0,71–0,94)	0,79 (0,66–0,94)	
Mekanismi: parita- previiri- altistuksen suurene- minen saattaa johtua atatsana- viirin aiheutta- masta OATP1B1/ B3:n ja CYP3A:n estosta.	Viekirax ilman dasabuviiria	↔ atatsanaviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			Viekirax-annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa.  Atatsanaviiri + Viekirax -hoitoa ilman dasabuviiria ei suositella (↑ paritapreviiri).
		↑ paritapreviiri	2,74 (1,76–4,27)	2,87 (2,08–3,97)	3,71 (2,87–4,79)	
		↔ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
Atatsanaviiri / ritonaviiri  300/100 mg kerran vuoro- kaudessa (antoväli 12 tuntia)	Viekirax + dasabuviiri	↔ atatsanaviiri	1,02 (0,92–1,13)	1,19 (1,11–1,28)	1,68 (1,44–1,95)	Atatsanaviirin ja Viekiraxin + dasabuviirin yhdistelmä suurentaa bilirubiinipitoisuuksia, etenkin, jos ribaviriinia käytetään osana hepatiitti C:n hoitoa, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.
		↔ ombitasviiri	0,83 (0,72–0,96)	0,90 (0,78–1,02)	1,00 (0,89–1,13)	
		↑ paritapreviiri	2,19 (1,61–2,98)	3,16 (2,40–4,17)	11,95 (8,94–15,98)	
		↔ dasabuviiri	0,81 (0,73–0,91)	0,81 (0,71–0,92)	0,80 (0,65–0,98)	

Lääkevalmiste / Mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi	SAMAN-AIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit	
Mekanismi: paritapreviiri-altistuksen suureminen saattaa johtua atatsanaviirin aiheuttamasta OATP1B1/B3:n ja CYP3A:n estosta ja ritonaviirilisäannoksen aiheuttamasta CYP3A:n estosta.	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Oletettavasti samankaltainen vaikutus kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.					
Darunaviiri  800 mg kerran vuorokaudessa (annettuna samanaikaisesti)	Viekirax + dasabuviiri	↓ darunaviiri	0,92 (0,87–0,98)	0,76 (0,71–0,82)	0,52 (0,47–0,58)	Suositeltu darunaviiriannos on 800 mg kerran vuorokaudessa, ilman ritonaviiria, annosteltuna samanaikaisesti Viekiraxin + dasabuviirin kanssa (Viekirax-valmisteiden ritonaviiriannos tehostaa darunaviirin farmakokinetiikkaa). Tätä hoitoa voidaan käyttää, jos voimakasta proteaasintäjäresistenssiä ei ilmene (darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita ei ilmene), ks. myös kohta 4.4.  Viekirax-annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa.  Darunaviiria yhdessä Viekiraxin + dasabuviirin kanssa ei suositella potilaille, joilla on voimakas proteaasintäjäresistenssi.	
		↔ ombitasviiri	0,86 (0,77–0,95)	0,86 (0,79–0,94)	0,87 (0,82–0,92)		
		↑ paritapreviiri	1,54 (1,14–2,09)	1,29 (1,04–1,61)	1,30 (1,09–1,54)		
		↔ dasabuviiri	1,10 (0,88–1,37)	0,94 (0,78–1,14)	0,90 (0,76–1,06)		
	Mekanismi: tuntematon	Viekirax ilman dasabuviiria	↔ darunaviiri	0,99 (0,92–1,08)	0,92 (0,84–1,00)		0,74 (0,63–0,88)
			↔ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
↑ paritapreviiri			2,09 (1,35–3,24)	1,94 (1,36–2,75)	1,85 (1,41–2,42)		
Darunaviiri/ritonaviiri  600/100 mg kahdesti vuorokaudessa	Viekirax + dasabuviiri	↔ darunaviiri	0,87 (0,79–0,96)	0,80 (0,74–0,86)	0,57 (0,48–0,67)		
		↓ ombitasviiri	0,76 (0,65–0,88)	0,73 (0,66–0,80)	0,73 (0,64–0,83)		
		↓ paritapreviiri	0,70 (0,43–1,12)	0,59 (0,44–0,79)	0,83 (0,69–1,01)		
		↓ dasabuviiri	0,84 (0,67–1,05)	0,73 (0,62–0,86)	0,54 (0,49–0,61)		
Mekanismi: tuntematon	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Oletettavasti samankaltainen vaikutus kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.					
Darunaviiri/ritonaviiri  800/100 mg kerran	Viekirax + dasabuviiri	↑ darunaviiri	0,79 (0,70–0,90)	1,34 (1,25–1,43)	0,54 (0,48–0,62)		
		↔ ombitasviiri	0,87 (0,82–0,93)	0,87 (0,81–0,93)	0,87 (0,80–0,95)		
		↓ paritapreviiri	0,70 (0,50–0,99)	0,81 (0,60–1,09)	1,59 (1,23–2,05)		

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
vuoro- kaudessa (antoväli 12 tuntia)  Mekanismi: tuntematon		↓ dasabuviiri	0,75 (0,64–0,88)	0,72 (0,64–0,82)	0,65 (0,58–0,72)	Darunaviiri + Viekirax - hoitoa ilman dasabuviiria ei suositella (↑ paritapreviiri).
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Oletettavasti samankaltainen vaikutus kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.				
Lopinaviiri / ritonaviiri  400/100 mg kahdesti vuoro- kaudessa <sup>1</sup>  Mekanismi: parita- previiri- altistuksen suurene- minen saattaa johtua lopinaviirin ja suuremman ritonaviiri- annoksen aiheutta- masta CYP3A:n / effluksi- kuljettajien estosta.	Viekirax + dasabuviiri	↔ lopinaviiri	0,87 (0,76–0,99)	0,94 (0,81–1,10)	1,15 (0,93–1,42)	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
		↔ ombitasviiri	1,14 (1,01–1,28)	1,17 (1,07–1,28)	1,24 (1,14–1,34)	
		↑ paritapreviiri	2,04 (1,30–3,20)	2,17 (1,63–2,89)	2,36 (1,00–5,55)	
		↔ dasabuviiri	0,99 (0,75–1,31)	0,93 (0,75–1,15)	0,68 (0,57–0,80)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	↔ lopinaviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↑ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↑ paritapreviiri	4,76 (3,54–6,39)	6,10 (4,30–8,67)	12,33 (7,30–20,84)	
Indinaviiri Sakinaviiri Tipranaviiri  Mekanismi: proteaasi- estäjien aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ paritapreviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>HIV-VIRUSLÄÄKKEET: EI-NUKLEOSIDIRAKENTEISET KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYYMIN ESTÄJÄT</b>						
Rilpiviriini <sup>2</sup>  25 mg kerran vuoro- kaudessa aamulla, ruokailun yhteydessä <sup>2</sup>	Viekirax + dasabuviiri	↑ rilpiviriini	2,55 (2,08–3,12)	3,25 (2,80–3,77)	3,62 (3,12–4,21)	Viekiraxin samanaikaista käyttöä rilpiviriinin (kerran vuorokaudessa) kanssa voidaan harkita vain potilaille, joilla ei tiedetä olevan QT-ajan pidentymistä ja jotka eivät saa samanaikaisesti muuta QT-aikaa
		↔ ombitasviiri	1,11 (1,02–1,20)	1,09 (1,04–1,14)	1,05 (1,01–1,08)	
		↑ paritapreviiri	1,30 (0,94–1,81)	1,23 (0,93–1,64)	0,95 (0,84–1,07)	
		↔ dasabuviiri	1,18 (1,02–1,37)	1,17 (0,99–1,38)	1,10 (0,89–1,37)	

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Oletettavasti samankaltainen vaikutus kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.				pidettävää lääkitystä. Yhdistelmän käyttö edellyttää toistuvaa EKG-seurantaa, ks. kohta 4.4.  Viekirax-annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman.
Efavirentsi/ emtrisi- tabiini/ tenofoviiri- disoprok- siilifuma- raatti 600/300/200 mg kerran vuoro- kaudessa Mekanismi: efavirentsin mahdolli- sesti aiheuttama CYP3A4- induktio.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Efavirentsipohjaisten (entsyymi-indusori) hoitojen samaaikainen anto paritapreviiri/ritonaviiri + dasabuviiri -hoidon kanssa suurensi ALAT-arvoja, ja tutkimus oli täten keskeytettävä ennenaikaisesti.				Samanaikainen käyttö efavirentsin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Nevirapiini Etraviriini	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ ombitasviiri ↓ paritapreviiri ↓ dasabuviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>HIV-LÄÄKKEET: INTEGRAASISÄIKEEN SIIRRON ESTÄJÄ</b>						
Dolu- tegraviiri 50 mg kerran vuoro- kaudessa  Mekanismi: mahdolli- sesti parita- previirin, dasabuviirin	Viekirax + dasabuviiri	↑ dolutegra- viiri	1,22 (1,15–1,29)	1,38 (1,30–1,47)	1,36 (1,19–1,55)	Dolutegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään yhdessä Viekiraxin kanssa dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↔ ombitasviiri	0,96 (0,89–1,03)	0,95 (0,90–1,00)	0,92 (0,87–0,98)	
		↔ paritapreviiri	0,89 (0,69–1,14)	0,84 (0,67–1,04)	0,66 (0,59–0,75)	
		↔ dasabuviiri	1,01 (0,92–1,11)	0,98 (0,92–1,05)	0,92 (0,85–0,99)	

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
ja ombitas- viirin aiheut- tama UGT1A1:n esto ja ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Odotettu vaikutus on samaa luokkaa kuin Viekiraxin + dasabuviirin käytön yhteydessä.				
Raltegraviiri  400 mg kahdesti vuoro- kaudessa  Mekanismi: raltegraviiri- altistuksen suurene- minen saattaa johtua parita- previirin, ombitas- viirin ja dasabuviirin aiheutta- masta UGT1A1:n estosta.	Viekirax + dasabuviiri	↑ raltegraviiri	2,33 (1,66–3,27)	2,34 (1,70–3,24)	2,00 (1,17–3,42)	Raltegraviirin tai Viekiraxin annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman.
	Dasabuviiri-, paritapreviiri- ja ombitasviirialtistuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia samanaikaisen käytön aikana (verrattuna historiallisiin tietoihin).					
	Viekirax ilman dasabuviiria	↑ raltegraviiri	1,22 (0,78–1,89)	1,20 (0,74–1,95)	1,13 (0,51–2,51)	
	Dasabuviiri-, paritapreviiri- ja ombitasviirialtistuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia samanaikaisen käytön aikana (verrattuna historiallisiin tietoihin).					
<b>HIV-LÄÄKKEET: NUKLEOSIDIRAKENTEISET ESTÄJÄT</b>						
Abakaviiri/ lamivudiini 600/300 mg kerran vuorokau- dessa	Viekirax + dasabuviiri	↔ abakaviiri	0,87 (0,78–0,98)	0,94 (0,90–0,99)	Ei oleellinen	Abakaviirin tai lamivudiinin annosta ei tarvitse muuttaa, kun niitä käytetään yhdessä Viekiraxin kanssa dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↓ lamivudiini	0,78 (0,72–0,84)	0,88 (0,82–0,93)	1,29 (1,05–1,58)	
		↔ ombitasviiri	0,82 (0,76–0,89)	0,91 (0,87–0,95)	0,92 (0,88–0,96)	
		↔ paritapreviiri	0,84 (0,69–1,02)	0,82 (0,70–0,97)	0,73 (0,63–0,85)	
		↔ dasabuviiri	0,94 (0,86–1,03)	0,91 (0,86–0,96)	0,95 (0,88–1,02)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Odotettu vaikutus on samaa luokkaa kuin Viekiraxin + dasabuviirin käytön yhteydessä.				
Emtrisi- tabiini/ tenofoviiri  200 mg kerran	Viekirax + dasabuviiri	↔ emtrisi- tabiini	1,05 (1,00–1,12)	1,07 (1,00–1,14)	1,09 (1,01–1,17)	Emtrisitabiinin/ tenofoviirin ja Viekiraxin annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↔ tenofoviiri	1,07 (0,93–1,24)	1,13 (1,07–1,20)	1,24 (1,13–1,36)	
		↔ ombitasviiri	0,89 (0,81–0,97)	0,99 (0,93–1,05)	0,97 (0,90–1,04)	

Lääkevalmiste / Mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi	SAMAN-AIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
vuorokaudessa/ 300 mg kerran vuorokaudessa		↓ paritapreviiri	0,68 (0,42–1,11)	0,84 (0,59–1,17)	1,06 (0,83–1,35)	
		↔ dasabuviiri	0,85 (0,74–0,98)	0,85 (0,75–0,96)	0,85 (0,73–0,98)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	↔ emtrisitabiini	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↔ tenofoviiri	0,80 (0,71–0,90)	1,01 (0,96–1,07)	1,13 (1,06–1,21)	
		↔ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↔ paritapreviiri	1,02 (0,63–1,64)	1,04 (0,74–1,47)	1,09 (0,88–1,35)	
<b>HIV-LÄÄKKEET: FARMAKOKINETIIKAN TEHOSTAJA</b>						
Kobisistaattia sisältävät hoidot  Mekanismi: kobisistaatin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ ombitasviiri ↑ paritapreviiri ↑ dasabuviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT</b>						
Rosuvastatiini  5 mg kerran vuorokaudessa  Mekanismi: paritapreviirin aiheuttama OATP1B:n esto ja paritapreviirin, ritonaviirin tai dasabuviirin aiheuttama BCRP:n esto.	Viekirax + dasabuviiri	↑ rosu- vastatiini	7,13 (5,11–9,96)	2,59 (2,09–3,21)	0,59 (0,51–0,69)	Rosuvastatiinin enimmäisvuorokausi- annos on 5 mg (ks. kohta 4.4).
		↔ ombitasviiri	0,92 (0,82–1,04)	0,89 (0,83–0,95)	0,88 (0,83–0,94)	
		↑ paritapreviiri	1,59 (1,13–2,23)	1,52 (1,23–1,90)	1,43 (1,22–1,68)	Viekirax-annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa.
		↔ dasabuviiri	1,07 (0,92–1,24)	1,08 (0,92–1,26)	1,15 (1,05–1,25)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	↑ rosuvastatiini	2,61 (2,01–3,39)	1,33 (1,14–1,56)	0,65 (0,57–0,74)	Rosuvastatiinin enimmäisvuorokausi- annos on 10 mg (ks. kohta 4.4).  Viekirax-annosta ei tarvitse muuttaa.
		↔ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
↑ paritapreviiri		1,40 (1,12–1,74)	1,22 (1,05–1,41)	1,06 (0,85–1,32)		
Pravastatiini  10 mg kerran	Viekirax + dasabuviiri	↑ pravastatiini	1,37 (1,11–1,69)	1,82 (1,60–2,08)	Ei oleellinen	Pravastatiiniannos puolitettava.
		↔ ombitasviiri	0,95 (0,89–1,02)	0,89 (0,83–0,95)	0,94 (0,89–0,99)	Viekirax-annosta ei tarvitse muuttaa

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
vuoro- kaudessa  Mekanismi: parita- previirin aiheuttama OATP1B:n esto.		↔ dasabuviiri	1,00 (0,87–1,14)	0,96 (0,85–1,09)	1,03 (0,91–1,15)	käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↔ paritapreviiri	0,96 (0,69–1,32)	1,13 (0,92–1,38)	1,39 (1,21–1,59)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	↑ pravastatiini	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↔ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↑ paritapreviiri	1,44 (1,15–1,81)	1,33 (1,09–1,62)	1,28 (0,83–1,96)	
Fluvastatiini  Mekanismi: parita- previirin aiheuttama OATP1B:n / BCRP:n esto.  Pitava- statiini  Mekanismi: parita- previirin aiheuttama OATP1B:n esto.	Viekirax dasabuviiri kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti:  ↑ fluvastatiini  ↑ pitavastatiini			Samanaikaista käyttöä fluvastatiinin ja pitavastatiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).  Fluvastatiini- ja pitavastatiinihoito on suositeltavaa keskeyttää Viekirax-hoidon ajaksi. Jos statiinihoito on tarpeen hoitojakson aikana, pravastatiini- tai rosuvastatiiniannos voidaan vaihtaa pienempään.	
Lovastatiini Simvastatiini Atorvastatiini  Mekanismi: CYP3A4/ OATP1B:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ lovastatiini, simvastatiini, atorvastatiini			Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).	
<b>IMMUNOSUPPRESSANTIT</b>						
Siklosporiini  30 mg kerran vuoro- kaudessa kerta- annoksena <sup>3</sup>	Viekirax + dasabuviiri	↑ siklosporiini	1,01 (0,85–1,20)	5,82 (4,73–7,14)	15,8 (13,8–18,09)	Kun samanaikainen anto Viekiraxin kanssa aloitetaan, siklosporiinin kokonaisvuorokausi- annoksesta annetaan yksi viidesosa kerran vuorokaudessa Viekiraxin kanssa.
		↔ ombitasviiri	0,99 (0,92–1,07)	1,08 (1,05–1,11)	1,15 (1,08–1,23)	
		↑ paritapreviiri	1,44 (1,16–1,78)	1,72 (1,49–1,99)	1,85 (1,58–2,18)	
		↓ dasabuviiri	0,66 (0,58–0,75)	0,70 (0,65–0,76)	0,76 (0,71–0,82)	

Lääkevalmiste / Mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi	SAMAN-AIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
Mekanismi: siklosporiiniin kohdistuva vaikutus johtuu ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4:n estosta ja paritapreviiri-altistuksen suureneminen saattaa johtua siklosporiinin aiheuttamasta OATP:n / BCRP:n / P-gp:n estosta.	Viekirax ilman dasabuviiria	↑ siklosporiini	0,83 (0,72–0,94)	4,28 (3,66–5,01)	12,8 (10,6–15,6)	Siklosporiinipitoisuutta on seurattava ja annosta ja/tai antotiheyttä on muutettava tarvittaessa.  Viekirax-annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↔ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↑ paritapreviiri	1,39 (1,10–1,75)	1,46 (1,29–1,64)	1,18 (1,08–1,30)	
Everolimuusi  0,75 mg kerta-annos  Mekanismi: everolimuusiin kohdistuva vaikutus johtuu ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4:n estosta.	Viekirax + dasabuviiri	↑ everolimuusi	4,74 (4,29–5,25)	27,1 (24,5–30,1)	16,1 (14,5–17,9) <sup>4</sup>	Viekiraxin käyttö samanaikaisesti everolimuusin kanssa ei ole suositeltavaa, sillä everolimuusialtistus suurenee merkittävästi eivätkä saatavilla olevat annosvahuudet mahdollista everolimuusiannoksen muuttamista asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).
		↔ ombitasviiri	0,99 (0,95–1,03)	1,02 (0,99–1,05)	1,02 (0,99–1,06)	
		↔ paritapreviiri	1,22 (1,03–1,43)	1,26 (1,07–1,49)	1,06 (0,97–1,16)	
		↔ dasabuviiri	1,03 (0,90–1,18)	1,08 (0,98–1,20)	1,14 (1,05–1,23)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu: Odotettu vaikutus on samaa luokkaa kuin Viekiraxin + dasabuviirin käytön yhteydessä.				
Sirolimuusi  0,5 mg kerta-annos <sup>5</sup>  Mekanismi: sirolimuusiin kohdistuva vaikutus	Viekirax + dasabuviiri	↑ sirolimuusi	6,40 (5,34–7,68)	38,0 (31,5–45,8)	19,6 (16,7–22,9) <sup>6</sup>	Sirolimuusin käyttöä samanaikaisesti Viekiraxin + dasabuviirin kanssa ei suositella, elleivät hyödyt ylitä riskejä (ks. kohta 4.4). Jos sirolimuusiä käytetään yhdessä Viekiraxin + dasabuviirin kanssa, annetaan 0,2 mg
		↔ ombitasviiri	1,03 (0,93–1,15)	1,02 (0,96–1,09)	1,05 (0,98–1,12)	



Lääke- valmiste / Mahdolli- nen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
johtuu ritonaviirin aiheutta- masta CYP3A4:n estosta.		↔ paritapreviiri	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	sirolimuusia kahdesti viikossa (3 tai 4 päivän välein samoina kahtena viikonpäivänä joka viikko). Veren sirolimuusipitoisuuksia on seurattava 4–7 päivän välein, kunnes 3 perättäisessä jäännös- pitoisuusmittauksessa on todettu, että sirolimuusi- pitoisuudet ovat vakaat. Sirolimuusiannosta ja/tai sirolimuusin antotiheyttä muutetaan tarpeen mukaan.  5 päivän kuluttua Viekirax- + dasabuviirihoidon päättymisestä otetaan jälleen käyttöön sama sirolimuusiannos ja sirolimuusin antotiheys kuin ennen Viekirax- hoidon aloittamista. Samalla veren sirolimuusipitoisuuksia seurataan rutiininomaisesti.
		↔ dasabuviiri	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu: Odotettu vaikutus on samaa luokkaa kuin Viekiraxin + dasabuviirin käytön yhteydessä.				
Takroli- muusi  2 mg kerta- annos <sup>7</sup>  Mekanismi: takroli- muusiin kohdistuva vaikutus johtuu ritonaviirin aiheutta- masta CYP3A4:n estosta.	Viekirax + dasabuviiri	↑ takrolimuusi	3,99 (3,21–4,97)	57,1 (45,5–71,7)	16,6 (13,0–21,2)	Takrolimuusin käyttöä samanaikaisesti Viekiraxin ja dasabuviirin kanssa ei suositella, elleivät hyödyt ylititä riskejä (ks. kohta 4.4). Jos takrolimuusia käytetään saman- aikaisesti Viekiraxin ja dasabuviirin kanssa, takrolimuusia ei saa antaa Viekirax- ja dasabuviirihoidon aloituspäivänä. Viekirax- ja dasabuviirihoidon aloituspäivän jälkeisenä päivänä takrolimuusin käyttö aloitetaan
		↔ ombitasviiri	0,93 (0,88–0,99)	0,94 (0,89–0,98)	0,94 (0,91–0,96)	
		↓ paritapreviiri	0,57 (0,42–0,78)	0,66 (0,54–0,81)	0,73 (0,66–0,80)	
		↔ dasabuviiri	0,85 (0,73–0,98)	0,90 (0,80–1,02)	1,01 (0,91–1,11)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	↑ takrolimuusi	4,27 (3,49–5,22)	85,8 (67,9–108)	24,6 (19,7–30,8)	
		↔ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
		↓ paritapreviiri				<p>uudelleen pienemmillä annoksilla veren takrolimuusi-pitoisuuksien mukaisesti. Suositeltu takrolimuusin annostelu on 0,5 mg aina 7 päivän välein.</p> <p>Kokoveren takrolimuusipitoisuuksia on seurattava hoidon alussa ja koko Viekiraxin ja dasabuviirin samanaikaisen käytön ajan, ja annosta ja/tai antotiheyttä on muutettava tarvittaessa. Kun Viekirax- ja dasabuviirihoito päättyy, takrolimuusin asianmukainen annos ja antotiheys määritetään veren takrolimuusi-pitoisuuksien perusteella.</p>
<b>INHALOITAVAT BEETA-AGONISTIT</b>						
Salmeteroli  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ salmeteroli				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>INSULIININ ERITYSTÄ LISÄÄVÄT AINEET</b>						
Repaglinidi  Mekanismi: parita- previirin aiheuttama OATP1B1:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ repaglinidi				Varovaisuutta tulee noudattaa ja repaglinidin annosta mahdollisesti pienentää kun käytetään Viekiraxia dasabuviirin kanssa tai ilman.
<b>LIHASRELAKSANTIT</b>						
Karisopro- doli 250 mg kerta-annos  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP2C19:n induktio.	Viekirax + dasabuviiri	↓ karisopro- doli	0,54 (0,47–0,63)	0,62 (0,55–0,70)	Ei oleellinen	Karisoprodolin annosta ei tarvitse muuttaa; annosta suurennetaan, jos kliinisesti aiheellista.
		↔ ombitasviiri	0,98 (0,92–1,04)	0,95 (0,92–0,97)	0,96 (0,92–0,99)	
		↔ paritapreviiri	0,88 (0,75–1,03)	0,96 (0,85–1,08)	1,14 (1,02–1,27)	
		↔ dasabuviiri	0,96 (0,91–1,01)	1,02 (0,97–1,07)	1,00 (0,92–1,10)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Vaikutus on todennäköisesti samaa luokkaa kuin Viekiraxin + dasabuviirin käytön yhteydessä.				
	Viekirax + dasabuviiri	↓ syklo- bentsapriini	0,68 (0,61–0,75)	0,60 (0,53–0,68)	Ei oleellinen	Syklobentsapriinin annosta ei tarvitse

Lääkevalmiste / Mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi	SAMAN-AIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
Syklobentsapriini 5 mg kerta-annos  Mekanismi: mahdollisesti ritonaviiriin aiheuttamasta CYP1A2:n induktiosta johtuva pieneneminen	Viekirax ilman dasabuviiria	↔ ombitasviiri	0,98 (0,92–1,04)	1,00 (0,97–1,03)	1,01 (0,98–1,04)	muuttaa; annosta suurennetaan, jos kliinisesti aiheellista.
		↔ paritapreviiri	1,14 (0,99–1,32)	1,13 (1,00–1,28)	1,13 (1,01–1,25)	
		↔ dasabuviiri	0,98 (0,90–1,07)	1,01 (0,96–1,06)	1,13 (1,07–1,18)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Vaikutus on todennäköisesti samaa luokkaa kuin Viekiraxin + dasabuviiriin käytön yhteydessä.				
<b>EUFORISOIVAT KIPULÄÄKKEET</b>						
Parasetamoli (kiinteäannoksen hydrokodoni/parasetamoli) 300 mg kerta-annos	Viekirax + dasabuviiri	↔ parasetamoli	1,02 (0,89–1,18)	1,17 (1,09–1,26)	Ei oleellinen	Parasetamolinn annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään yhdessä Viekiraxin kanssa dasabuviiriin kanssa tai ilman.
		↔ ombitasviiri	1,01 (0,93–1,10)	0,97 (0,93–1,02)	0,93 (0,90–0,97)	
		↔ paritapreviiri	1,01 (0,80–1,27)	1,03 (0,89–1,18)	1,10 (0,97–1,26)	
		↔ dasabuviiri	1,13 (1,01–1,26)	1,12 (1,05–1,19)	1,16 (1,08–1,25)	
Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Vaikutus on todennäköisesti samaa luokkaa kuin Viekiraxin + dasabuviiriin käytön yhteydessä.					
Hydrokodoni (kiinteäannoksen hydrokodoni/parasetamoli) 5 mg kerta-annos  Mekanismi: ritonaviiriin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax + dasabuviiri	↑ hydrokodoni	1,27 (1,14–1,40)	1,90 (1,72–2,10)	Ei oleellinen	Hydrokodoniannoksen puolittamista ja/tai kliinistä seurantaa on harkittava, kun samanaikaisesti käytetään Viekiraxia dasabuviiriin kanssa tai ilman.
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ombitasviiria, paritapreviiria ja dasabuviiria koskevat muutokset ovat samat kuin edellä parasetamolinn yhteydessä kuvatut. Ei tutkittu. Vaikutus on todennäköisesti samaa luokkaa kuin Viekiraxin + dasabuviiriin käytön yhteydessä.				
<b>OPIOIDIT</b>						
Metadoni 20–120 mg kerran vuorokaudessa <sup>8</sup>	Viekirax + dasabuviiri	↔ R-metadoni	1,04 (0,98–1,11)	1,05 (0,98–1,11)	0,94 (0,87–1,01)	Metadonin ja Viekiraxin annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviiriin kanssa tai ilman.
		↔ S-metadoni	0,99 (0,91–1,08)	0,99 (0,89–1,09)	0,86 (0,76–0,96)	
		↔ paritapreviiri/ombitasviiri/dasabuviiri (perustuu tutkimusten ristikkäisvertailuun)				
Viekirax ilman dasabuviiria	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.					
Buprenorfiini/naloksoni	Viekirax + dasabuviiri	↑ buprenorfiini	2,18 (1,78–2,68)	2,07 (1,78–2,40)	3,12 (2,29–4,27)	Buprenorfiinin/naloksonin ja Viekiraxin annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä
		↑ norbuprenorfiini	2,07 (1,42–3,01)	1,84 (1,30–2,60)	2,10 (1,49–2,97)	

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
4–24 mg/1– 6 mg kerran vuoro- kaudessa <sup>8</sup>  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto ja parita- previirin, ombitas- viirin ja dasabuviirin aiheuttama UGT:n esto.	Viekirax ilman dasabuviiria	↑ naloksoni	1,18 (0,81–1,73)	1,28 (0,92–1,79)	Ei oleellinen	yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↔ ombitasviiri/paritapreviiri/dasabuviiri (perustuu tutkimusten ristikkäisvertailuun)				
		↑ buprenorfiini	1,19 (1,01–1,40)	1,51 (1,27–1,78)	1,65 (1,30–2,08)	
		↑ norbuprenorfiini	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
		↔ naloksoni	↔ ombitasviiri/paritapreviiri (perustuu tutkimusten ristikkäisvertailuun)			
<b>FOSFODIESTERAASI 5:N (PDE-5) ESTÄJÄT</b>						
Sildenafilii (keuhko- verenpaine- taudin hoidossa)  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ sildenafilii				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<b>PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT</b>						
Omepratsoli  40 mg kerran vuoro- kaudessa  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP2C19- induktio.	Viekirax + dasabuviiri	↓ omepratsoli	0,62 (0,48–0,80)	0,62 (0,51–0,75)	Ei oleellinen	Suurempia omepratsoliannoksia on käytettävä, jos kliinisesti aiheellista.  Viekirax-annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↔ ombitasviiri	1,02 (0,95–1,09)	1,05 (0,98–1,12)	1,04 (0,98–1,11)	
		↔ paritapreviiri	1,19 (1,04–1,36)	1,18 (1,03–1,37)	0,92 (0,76–1,12)	
		↔ dasabuviiri	1,13 (1,03–1,25)	1,08 (0,98–1,20)	1,05 (0,93–1,19)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	↓ omepratsoli	0,48 (0,29–0,78)	0,46 (0,27–0,77)	Ei oleellinen	
		↔ ombitasviiri	Yhteisvaikutuksen voimakkuus oli samaa luokkaa kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.			
↔ paritapreviiri						
Esomepratsoli Lansopratsoli  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP2C19:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ esomepratsoli, lansopratsoli				Suurempia esomepratsoli- /lansopratsoliannoksia on käytettävä, jos kliinisesti aiheellista.

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
<b>SEDATIIVIT / UNILÄÄKKEET</b>						
Tsolpideemi  5 mg kerta- annos	Viekirax + dasabuviiri	↔ tsolpideemi	0,94 (0,76–1,16)	0,95 (0,74–1,23)	Ei oleellinen	Tsolpideemin annosta ei tarvitse muuttaa
		↔ ombitasviiri	1,07 (1,00–1,15)	1,03 (1,00–1,07)	1,04 (1,00–1,08)	Viekiraxin annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↓ paritapreviiri	0,63 (0,46–0,86)	0,68 (0,55–0,85)	1,23 (1,10–1,38)	
		↔ dasabuviiri	0,93 (0,84–1,03)	0,95 (0,84–1,08)	0,92 (0,83–1,01)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Oletettavasti samankaltainen vaikutus kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.				
Alpratso- laami  0,5 mg kerta-annos  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax + dasabuviiri	↑ alpratso- laami	1,09 (1,03–1,15)	1,34 (1,15–1,55)	Ei oleellinen	Potilaiden kliininen seuranta on suositeltavaa. Alpratsolaamiannoksen pienentämistä voidaan harkita kliinisen vasteen perusteella.  Viekirax-annosta ei tarvitse muuttaa käytettynä yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman.
		↔ ombitasviiri	0,98 (0,93–1,04)	1,00 (0,96–1,04)	0,98 (0,93–1,04)	
		↔ paritapreviiri	0,91 (0,64–1,31)	0,96 (0,73–1,27)	1,12 (1,02–1,23)	
		↔ dasabuviiri	0,93 (0,83–1,04)	0,98 (0,87–1,11)	1,00 (0,87–1,15)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Oletettavasti samankaltainen vaikutus kuin Viekirax + dasabuviiri -hoidolla.				
Suun kautta otettava midatso- laami Triatsolaami  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ midatsolaami tai triatsolaami			Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).  Annettaessa midatsolaamia parenteraalisesti yhdessä Viekiraxin kanssa (dasabuviirin kanssa tai ilman), tulee potilaista seurata hengityslaman ja/ tai pitkittyneen sedaation varalta ja annoksen muuttamista on harkittava.	
Diatsepaami 2 mg kerta- annos  Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP2C19:n induktio.	Viekirax + dasabuviiri	↓ diatse- paami	1,18 (1,07–1,30)	0,78 (0,73–0,82)	Ei oleellinen	Diatsepaamin annosta ei tarvitse muuttaa; annosta suurennetaan, jos kliinisesti aiheellista.
		↓ nordiatse- paami	1,10 (1,03–1,19)	0,56 (0,45–0,70)	Ei oleellinen	
		↔ ombitasviiri	1,00 (0,93–1,08)	0,98 (0,93–1,03)	0,93 (0,88–0,98)	
		↔ paritapreviiri	0,95 (0,77–1,18)	0,91 (0,78–1,07)	0,92 (0,82–1,03)	
		↔ dasabuviiri	1,05 (0,98–1,13)	1,01 (0,94–1,08)	1,05 (0,98–1,12)	
	Viekirax ilman dasabuviiria	Ei tutkittu. Vaikutus on todennäköisesti samaa luokkaa kuin Viekiraxin + dasabuviirin käytön yhteydessä.				

Lääke- valmiste / Mahdollinen yhteis- vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Kliiniset kommentit
<b>KILPIRAUHASHORMONIT</b>						
Levo- tyroksiini  Mekanismi: paritapreviiri n, ombitasviiri n ja dasabuviirin aiheuttama UGT1A1:n esto.	Viekirax yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ levotyroksiini				Kliininen seuranta ja levotyroksiinin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen
<p>1. Myös lopinaviiria/ritonaviiria annettiin 800/200 mg kerran vuorokaudessa (illalla) Viekiraxin kanssa, dasabuviirin kanssa tai ilman. Vaikutus virukseen vaikuttavien lääkeaineiden ja lopinaviirin C<sub>max</sub>- ja AUC-arvoihin oli samaa luokkaa kuin lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa + Viekirax -hoidossa dasabuviirin kanssa tai ilman.</p> <p>2. Tutkimuksen kahdessa muussa ryhmässä myös rilpiviriiniä annettiin illalla ruokailun yhteydessä ja yöllä 4 tunnin kuluttua päivällisestä yhdessä Viekirax + dasabuviiri -hoidon kanssa. Vaikutus rilpiviriinialtistuksiin oli samaa luokkaa kuin hoidossa, jossa rilpiviriiniä annettiin aamulla ruokailun yhteydessä yhdessä Viekirax + dasabuviiri -yhdistelmän kanssa (ilmenee edellä olevasta taulukosta).</p> <p>3. 100 mg pelkkää siklosporiinia, 10 mg siklosporiinia yhdessä Viekiraxin kanssa ja 30 mg siklosporiinia yhdessä Viekiraxin ja dasabuviirin kanssa. Siklosporiinin annosnormalisoitu suhde on ilmoitettu yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman annetun Viekiraxin kanssa esiintyvien yhteisvaikutusten osalta.</p> <p>4. C<sub>12</sub>:= pitoisuus 12 tunnin kuluttua everolimuusikerta-annoksesta.</p> <p>5. Sirolimuusin annos oli 2 mg pelkkää sirolimuusia käytettäessä ja 0,5 mg, jos samanaikaisesti annettiin Viekiraxia + dasabuviiria. Viekiraxin ja dasabuviirin kanssa esiintyvän yhteisvaikutuksen kohdalla on ilmoitettu sirolimuusin annosnormalisoitu suhde.</p> <p>6. C<sub>24</sub>:= pitoisuus 24 tunnin kuluttua siklosporiini-, takrolimuusi- tai sirolimuusikerta-annoksesta.</p> <p>7. Pelkkää takrolimuusia annosteltiin 2 mg, yhdessä Viekiraxin kanssa annettiin 0,5 mg ja yhdessä Viekiraxin ja dasabuviirin kanssa 2 mg. Takrolimuusin annosnormalisoitu suhde on ilmoitettu yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman annetun Viekiraxin kanssa esiintyvien yhteisvaikutusten osalta.</p> <p>8. Metadonille, buprenorfiinille ja naloksonille ilmoitetut annosnormalisoidut parametrit.</p> <p>Huom. Viekirax- ja dasabuviiriannokset olivat: ombitasviiri 25 mg, paritapreviiri 150 mg, ritonaviiri 100 mg, kerran vuorokaudessa ja dasabuviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa tai 250 mg kahdesti vuorokaudessa. Dasabuviiri-altistukset 400 mg:n lääkemuodon ja 250 mg tabletin käytön yhteydessä ovat toisiaan vastaavat. Viekiraxia annettiin toistuvina annoksina dasabuviirin kanssa tai ilman kaikissa yhteisvaikutustutkimuksissa lukuun ottamatta niitä, joissa käytettiin karbamatsepiinia, gemfibrotsiilia, ketokonatsolia ja sulfametoksatsolia/trimetopriimia.</p>						

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Erityistä varovaisuutta on noudatettava raskauden välttämiseksi naispotilailla ja miespotilaiden naispuolisilla kumppaneilla, kun Viekiraxia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa. Kaikilla ribaviriinille altistuneilla eläinlajeilla on todettu merkitseviä teratogeenisiä ja/tai alkioita tuhoavia vaikutuksia, minkä vuoksi ribaviriini on vasta-aiheinen raskaana olevilla naisilla ja miehillä, joiden naispuolinen kumppani on raskaana. Lisätiedot, ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto.

*Naispotilaat:* Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ei saa antaa ribaviriinia, elleivät he käytä tehokasta ehkäisymenetelmää ribaviriinihoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Etinyyliestradioli on vasta-aiheinen yhdessä Viekiraxin kanssa (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

*Miespotilaat ja heidän naispuoliset kumppaninsa:* Miespotilaiden tai heidän naispuolisten kumppaninsa, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää ribaviriinihoidon ajan ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

### Raskaus

Viekiraxin käytöstä raskaana oleville naisille on vain hyvin vähän tietoja. Ombitasviiria ja paritapreviiria/ritonaviiria koskevissa tutkimuksissa eläimillä on havaittu epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Viekiraxia ei pidä käyttää raskauden aikana eikä naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä.

Jos ribaviriinia käytetään yhdessä Viekiraxin kanssa, ribaviriinin raskaudenaikaisen käytön vasta-aiheet ovat voimassa (ks. myös ribaviriinin valmisteyhteenveto).

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö paritapreviiri/ritonaviiri tai ombitasviiri ja niiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet vaikuttavan aineen ja metaboliitin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Koska lääkevalmiste voi aiheuttaa imetettäville vauvoille haittavaikutuksia, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Viekirax-hoito ottaen huomioon hoidon tärkeys äidille. Samanaikaisesti ribaviriinia saavat potilaat, ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto.

### Hedelmällisyys

Viekiraxin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Viekiraxilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että Viekiraxin, dasabuviirin ja ribaviriinin yhdistelmän käytön aikana on ilmoitettu väsymystä (ks. kohta 4.8).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Viekiraxia ja dasabuviiria yhdessä ribaviriinin kanssa saaneilla tutkittavilla yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset (yli 20 %:lla tutkittavista) olivat väsymys ja pahoinvointi. Haittavaikutusten takia hoidon lopetti pysyvästi 0,2 % tutkittavista (5/2 044), ja ribaviriiniannosta pienennettiin haittavaikutusten takia 4,8 %:lla (99/2 044) tutkittavista.

## Haittavaikutustaulukko

Turvallisuusyhteenveto perustuu yhdistettyyn dataan vaiheen 2 ja 3 kliinisistä tutkimuksista, joissa tutkittavat saivat Viekiraxia ja dasabuviiriä yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman. Useimpien taulukossa 3 mainittujen haittavaikutusten vaikeusaste oli 1 Viekiraxia ja dasabuviiriä sisältävissä hoidoissa.

Haittavaikutukset on luokiteltu alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ).

### **Taulukko 3. Haittavaikutukset, jotka liittyivät Viekiraxiin ja dasabuviiriin ribaviriinin kanssa tai ilman**

Esiintymistiheys	Viekirax + dasabuviiri + ribaviriini* N = 2 044	Viekirax + dasabuviiri N = 588
<i>Veri ja imukudos</i>		
Yleiset	Anemia	
<i>Immuunijärjestelmä</i>		
Tuntematon	Anafylaktiset reaktiot	Anafylaktiset reaktiot
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		
Harvinaiset	Nestehukka	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
Hyvin yleiset	Unettomuus	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleiset	Pahoinvointi, ripuli	
Yleiset	Oksentelu	
<i>Maksa ja sappi</i>		
Tuntematon	Maksan dekompenzaatio ja maksan vajaatoiminta	Maksan dekompenzaatio ja maksan vajaatoiminta
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>		
Hyvin yleiset	Kutina	
Yleiset		Kutina
Harvinaiset	Angioedeema	Angioedeema
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Hyvin yleiset	Astenia Väsymys	

\*Tiedot sisältävät kaikki vaiheen 2 ja 3 tutkimusten tutkittavat, joilla oli genotyypin 1 infektiio (myös tutkittavat, joilla oli kirroosi).

Huom: Laboratorioarvojen poikkeavuudet, ks. taulukko 4.

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Verrattuna tutkittaviin joilla ei ollut kirroosia, tutkittavilla joilla oli kompensoitunut kirroosi havaittiin enemmän epäsuoraa hyperbilirubinemiaa, kun ribaviriini oli osana hoitoa.

### *Poikkeavat laboratorioarvot*

Valittujen laboratorioparametrien muutokset on kuvattu taulukossa 4. Rinnakkaistaulukoinnin tarkoituksena on yksinkertaistaa tietojen esittämistä. Tutkimuksia ei pidä vertailla suoraan erilaisten tutkimusasetelmien takia.



**Taulukko 4. Valitut hoidon aikana ilmenneet laboratorioarvojen poikkeavuudet**

Laboratorioparametrit	SAPPHIRE I ja II	PEARL II, III ja IV	TURQUOISE II (tutkittavat, joilla oli kirroosi)
	Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini 12 viikkoa N = 770 n (%)	Viekirax ja dasabuviiri 12 viikkoa N = 509 n (%)	Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini 12 tai 24 viikkoa N = 380 n (%)
<b>ALAT</b>			
> 5–20 × ULN* (aste 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × ULN (aste 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
<b>Hemoglobiini</b>			
< 100–80 g/l (aste 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80–65 g/l (aste 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (aste 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
<b>Kokonaibilirubiini</b>			
> 3–10 × ULN (aste 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × ULN (aste 4)	1/765 (0,1 %)	0	0
*ULN: Testauslaboratorion mukainen viitealueen yläraja.			

#### Seerumin ALAT-arvon kohoaminen

Ribaviriinin kanssa tai ilman annettavaa Viekirax- ja dasabuviirihoitoa koskevien kliinisten tutkimusten poolatussa analyysissä seerumin ALAT-arvo oli tasolla > 5 x viitealueen yläraja (ULN) 1 %:lla tutkittavista hoidon aloittamisen jälkeen. Samanaikaisesti etinyyliestradiolia sisältäviä valmisteita käytävillä naisilla kohonneiden arvojen ilmaantuvuus oli 26 %, joten tällaiset lääkevalmisteet ovat vasta-aiheisia, kun Viekiraxia käytetään dasabuviirin kanssa tai ilman. Kohonneen ALAT-arvon ilmaantuvuuden ei havaittu lisääntyneen muuntotyypisten, hormonikorvaushoidossa yleisesti käytettävien estrogenien (esim. estradiolin ja konjugoidun estrogeenin) käytön yhteydessä. ALAT-arvon kohoaminen oli yleensä oireetonta, ilmeni yleensä ensimmäisten 4 hoitoviikon aikana (keskiarvo 20 päivää, vaihteluväli 8–57 päivää) ja korjautui yleensä hoidon jatkuessa. Kaksi potilasta lopetti Viekirax- ja dasabuviirihoiton ALAT-arvon kohoamisen takia. Toinen potilaista käytti etinyyliestradiolia. Kolme keskeytti Viekirax- ja dasabuviirihoiton 1–7 päiväksi. Yksi potilaista käytti etinyyliestradiolia. ALAT-arvon kohoaminen oli useimmiten ohimenevää, ja valtaosan tapauksista arvioitiin liittyvän lääkkeeseen. ALAT-arvon kohoamiseen ei yleensä liittynyt bilirubiiniarvon kohoamista. Kirroosi ei ollut ALAT-arvon kohoamisen riskitekijä (ks. kohta 4.4).

#### Seerumin bilirubiiniarvon kohoaminen

Ohimenevää seerumin (pääasiassa epäsuoran) bilirubiiniarvon kohoamista havaittiin tutkittavilla, jotka saivat Viekiraxia ja dasabuviiria yhdessä ribaviriinin kanssa. Ilmiö liittyi paritapreviirin ja ribaviriinin indusoiman hemolyysin aiheuttamaan bilirubiinin kuljettajien OATP1B1:n/1B3:n estoon. Bilirubiiniarvo kohosi hoidon aloittamisen jälkeen, oli huipussaan tutkimusviikolla 1 ja korjautui yleensä hoidon jatkuessa. Bilirubiiniarvon kohoamiseen ei liittynyt aminotransferaasiarvojen kohoamista. Epäsuoran bilirubiiniarvon kohoaminen oli harvinaisempaa tutkittavilla, jotka eivät saaneet ribaviriinia.

#### Maksasiirteet saaneet potilaat

Kokonaisturvallisuusprofiili siirteet saaneilla, (immunosuppressantilääkityksen lisäksi) Viekiraxia, dasabuviiria ja ribaviriinia käyttäneillä HCV-potilailla oli samankaltainen kuin vaiheen 3 tutkimuksissa Viekiraxia, dasabuviiria ja ribaviriinia käyttäneillä tutkittavilla. Joitain haittavaikutuksia esiintyi tosin useammin. 10 tutkittavalla (29,4 %) vähintään yksi hemoglobiiniarvo oli lähtötilanteen jälkeen alle 100 g/l (10 g/dl). Ribaviriiniannosta muutettiin hemoglobiiniarvon pienenemisen takia 10 tutkittavalla 34:stä (29,4 %) ja 2,9 %:lla (1/34) ribaviriinihoito keskeytettiin. Ribaviriiniannoksen

muuttaminen ei vaikuttanut pitkäkestoisen virologisen vasteen prosenttimääriin. Erytropoietiinia tarvitsi 5 tutkittavaa, joista kaikilla ribaviriinihoidon aloitusannos oli 1 000–1 200 mg/vrk. Kenellekään tutkittavista ei tehty verensiirtoa.

#### *Potilaat, joilla on samanaikainen HIV/HCV-infektio*

Kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen tutkittavilla, joilla oli samanaikainen HCV/HIV-infektio, ja tutkittavilla, joilla oli pelkkä HCV-infektio. Kokonaisbilirubiiniarvon ohimenevää kohoamista (> 3 x ULN, yleensä epäsuora) esiintyi 17 tutkittavalla (27,0 %), joista 15 sai atatsanaviiria. Aminotransferaasiarvot eivät kohonneet samanaikaisesti yhdelläkään tutkittavista, joille kehittyi hyperbilirubinemia.

#### *Tutkittavat, joilla on genotyypin 1 infektio, vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, ja osalla kirroosi*

Viekiraxia ja dasabuviiria ribaviriinin kanssa tai ilman arvioitiin 68 tutkittavalla, joilla oli genotyypin 1 infektio, kirroosi tai ei kirroosia sekä vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.1). Kokonaisturvallisuusprofiili oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla samankaltainen kuin aiemmissa vaiheen 3 tutkimuksissa havaittu profiili potilailla, joilla ei ollut vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. Erona aiemmin raportoituun vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista tutkittavista suurempi osuus tarvitsi intervention ribaviriiniin liittyvän seerumin hemoglobiinipitoisuuden pienenemisen vuoksi. Lähtötilanteen hemoglobiinin keskiarvo oli 121 g/l (12,1 g/dl), ja ribaviriinia käyttäneillä potilailla hemoglobiinipitoisuuden pienenemisen keskiarvo oli 12 g/l (1,2 g/dl) tutkimuksen päättyessä. Niistä 50 tutkittavasta, jotka saivat ribaviriinia, 39 tutkittavan ribaviriinihoito jouduttiin keskeyttämään, ja näistä 11 sai myös erytropoietiinihoitoa. Neljällä tutkittavalla hemoglobiinipitoisuus pieneni tasolle < 80 g/l (8 g/dl). Kahdelle tutkittavalle tehtiin verensiirto. Anemiahaittatapahtumia ei havaittu niillä 18 tutkittavalla, joilla oli genotyypin 1b infektio ja jotka eivät käyttäneet ribaviriinia. Viekirax-hoitoa dasabuviirin kanssa tai ilman arvioitiin myös ilman ribaviriinihoitoa 18 potilaalla, joilla oli genotyypin 1a tai 4 infektio. Näillä tutkittavilla ei esiintynyt anemiahaittatapahtumia.

#### Pediatriiset potilaat

Viekiraxin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Suurin dokumentoitu terveille koehenkilöille annettu kerta-annos oli 400 mg paritapreviiria (ja 100 mg ritonaviiria), 200 mg ritonaviiria (ja 100 mg paritapreviiria) ja 350 mg ombitasviiria. Paritapreviirin, ritonaviirin ja ombitasviirin käytön yhteydessä ei havaittu tutkimukseen liittyviä haittavaikutuksia. Epäsuoran bilirubiiniarvon ohimenevää kohoamista havaittiin suurimpien paritapreviiri/ritonaviiriannosten yhteydessä. Yliannostustapauksissa suositellaan, että potilasta seurataan haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta ja asianmukainen oireenmukainen hoito aloitetaan viipymättä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AP53

#### Vaikutusmekanismi

Yhdessä dasabuviirin kanssa annettu Viekirax sisältää kolmea virukseen vaikuttavaa lääkevalmistetta, joilla on erilaiset vaikutusmekanismit ja ei-päällekkäiset resistenssiprofiilit HCV:n täsmähoitoon viruksen elinkaaren eri vaiheissa. Dasabuviirin farmakologiset ominaisuudet, ks. dasabuviirin valmisteyhtenveto.

#### *Ritonaviiri*

Ritonaviiri ei vaikuta HCV:hen. Ritonaviiri on CYP3A:n estäjä, joka suurentaa CYP3A:n substraatti paritapreviirin systeemistä altistusta.

#### *Ombitasviiri*

Ombitasviiri estää HCV NS5A:ta, joka on olennainen virusreplikaation kannalta.

#### *Paritapreviiri*

Paritapreviiri estää virusreplikaatiolle välttämätöntä HCV NS3/4A-proteaasia, jota tarvitaan HCV:n koodaaman polyproteiinin proteolyysiin (NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- ja NS5B-proteiinien kypsiksi muodoiksi).

#### Aktiivisuus soluviljelmissä ja/tai biokemiallisissa tutkimuksissa

#### *Ombitasviiri*

HCV-replikonin soluviljelmämäärytyksissä ombitasviirin  $EC_{50}$ -arvoksi saatiin genotyyppi 1a-H77 -kannalla 14,1 pM ja genotyyppi 1b-Con1 -kannalla 5 pM. Ombitasviirin aktiivisuus heikentyi 11–13-kertaisesti 40-prosenttisessa ihmisen plasmassa. HCV-replikonin soluviljelmämäärytyksissä ombitasviirin  $EC_{50}$ -keskiarvoksi saatiin NS5A:n sisältävillä replikoneilla aiemmin hoitamattomien genotyyppi 1a -isolaateissa 0,66 pM (vaihteluväli 0,35–0,88 pM; n = 11) ja aiemmin hoitamattomien genotyyppi 1b -isolaateissa 1,0 pM (vaihteluväli 0,74–1,5 pM; n = 11). Ombitasviirin  $EC_{50}$ -arvoksi saatiin 12 pM genotyyppiä 2a edustavan yhden isolaatin NS5A-replikonisolulinjalle (genotyyppi 2b: 4,3 pM, genotyyppi 3a: 19 pM, genotyyppi 4a: 1,7 pM, genotyyppi 5a: 3,2 pM, genotyyppi 6a: 366 pM).

#### *Paritapreviiri*

HCV-replikonin soluviljelmämäärytyksissä paritapreviirin  $EC_{50}$ -arvoksi saatiin 1,0 nM genotyyppi 1a-H77 -kannalla ja 0,21 nM genotyyppi 1b-Con1 -kannalla. Paritapreviirin aktiivisuus heikentyi 24–27-kertaisesti 40 -prosenttisessa ihmisen plasmassa. HCV-replikonin soluviljelmämäärytyksissä paritapreviirin  $EC_{50}$ -keskiarvo oli NS3:n sisältävillä replikoneilla aiemmin hoitamattomien genotyyppi 1a -isolaateissa 0,86 nM (vaihteluväli 0,43–0,87 nM; n = 11) ja aiemmin hoitamattomien genotyyppi 1b -isolaateissa 0,06 nM (vaihteluväli 0,03–0,09 nM; n = 9). Paritapreviirin  $EC_{50}$ -arvo oli 5,3 nM 2a-JFH-1-replikonisolulinjalla. Yhdestä isolaatista saadun NS3:n genotyypin 3a sisältävällä replikonisolulinjalla  $EC_{50}$ -arvo oli 19 nM, genotyypin 4a sisältävällä 0,09 nM ja genotyypin 6a 0,68 nM.

Ritonaviirilla ei ollut subgenomisten HCV-replikonien replikaation kohdistuvaa suoraa antiviraalista vaikutusta, eikä ritonaviirin käyttö vaikuttanut paritapreviirin antiviraaliseen aktiivisuuteen *in vitro*.

## Resistenssi

### *Soluviljelmissä*

#### Genotyyppi 1

Soluviljelmäselektion avulla tai vaiheen 2b ja 3 kliinisissä tutkimuksissa tunnistetun, NS3-variantista johtuvan paritapreviiriresistenssin ja NS5A-variantista johtuvan ombitasviiriresistenssin fenotyypit karakterisoitiin asianmukaisten genotyyppien 1a tai 1b replikonien avulla.

Genotyypissä 1a F43L-, R155K-, A156T- ja D168A/F/H/V/Y-substituutiot HCV:n NS3-proteiinissa vähensivät herkkyyttä paritapreviirille. Genotyypin 1a replikonissa F43L-substituutio heikensi paritapreviirin aktiivisuutta 20-kertaisesti, R155K-substituutio 37-kertaisesti ja A156T-substituutio 17-kertaisesti. D168V-substituutio heikensi paritapreviirin aktiivisuutta 96-kertaisesti ja muut D168-substituutiot 50–219-kertaisesti. Yksinään esiintyvät V36A/M-, V55I-, Y56H-, Q80K- tai E357K-substituutiot eivät vaikuttaneet merkittävästi (enintään 3-kertaisesti) paritapreviirin aktiivisuuteen genotyypissä 1a. Kaksoisvariantit, mm. yhdessä V36LM:n, F43L:n, Y56H:n, Q80K:n tai E357K:n kanssa esiintyvät R155K- tai D168-substituutiot heikensivät paritapreviirin aktiivisuutta 2–3-kertaisesti enemmän verrattuna yksinään esiintyviin R155K- tai D168-substituutioihin. Genotyypin 1b replikonissa D168A-, D168H-, D168V- ja D168Y-substituutiot heikensivät paritapreviirin aktiivisuutta vastaavasti 76-, 159- ja 337-kertaisesti. Pelkkää Y56H:ta ei voitu arvioida heikon replikaatiokyvyn takia, mutta Y56H:n ja D168A/V/Y:n yhdistelmä heikensi paritapreviirin aktiivisuutta kuitenkin 700–4 118-kertaisesti.

Genotyypissä 1a M28T/V-, Q30E/R-, L31V-, H58D-, Y93C/H/N- ja M28V + Q30R -substituutiot HCV:n NS5A-proteiinissa vähensivät herkkyyttä ombitasviirille. Genotyypin 1a replikonissa ombitasviirin aktiivisuus M28T-substituutiota vastaan heikkeni 896-kertaisesti, M28V-substituutiota vastaan 58-kertaisesti ja H58D-substituutiota vastaan 243-kertaisesti. Q30E/R-, L31V- ja Y93C/H/N-substituutiot vähensivät herkkyyttä vastaavasti 1 326-, 800-, 155- ja 1 675–66 740-kertaisesti. Y93H, Y93N tai M28V yhdessä Q30R:n kanssa heikensi ombitasviirin aktiivisuutta yli 42 802-kertaisesti. Genotyypissä 1b L28T- ja L31F/V-substituutiot sekä Y93H yksin tai yhdessä L28M:n, R30Q:n, L31F/M/V:n tai P58S:n kanssa HCV:n NS5A-proteiinissa vähensivät herkkyyttä ombitasviirille. Genotyypin 1b replikonissa variantit aminohappokohdissa 30 ja 31 heikensivät ombitasviirin aktiivisuutta alle 10-kertaisesti. Genotyypin 1b L28T-substituutio heikensi ombitasviirin aktiivisuutta 661-kertaisesti, Y93H-substituutio 77-kertaisesti, R30Q yhdessä Y93H:n kanssa 284-kertaisesti ja L31M yhdessä Y93H:n kanssa 142-kertaisesti. Kaikki muut kaksoissubstituutiot (Y93H yhdessä kohdissa 28, 31 tai 58 sijaitsevien substituutioiden kanssa) heikensivät ombitasviirin aktiivisuutta yli 400-kertaisesti.

#### Genotyyppi 4

Genotyypin 4a soluviljelmistä selektoidun variantin NS3 paritapreviiriresistenssin ja variantin NS5A ombitasviiriresistenssin fenotyypit karakterisoitiin. R155C-, A156T/V- ja D168H/V-substituutiot HCV:n NS3-proteiinissa vähensivät herkkyyttä paritapreviirille 40–323-kertaisesti. L28V-substituutio HCV:n NS5A-proteiinissa vähensi herkkyyttä ombitasviirille 21-kertaisesti.

#### *Lähtötilanteen HCV-substituutioiden/polymorfismien vaikutus hoitotulokseen*

Lähtötilanteen NS3/4A-, NS5A- tai NS5B-substituutioiden/polymorfismien ja hoitotulosten välisen suhteen arvioimiseksi suositushoidoissa tehtiin yhdistetty analyysi tutkittavilla, joilla oli HCV-genotyypin 1 infektio ja jotka saivat ombitasviiria, paritapreviiria ja dasabuviiria (ei-nukleotidirakenteinen NS5B:n estäjä) ribaviriinin kanssa tai ilman vaiheen 2b ja 3 kliinisissä tutkimuksissa.

Tässä analyysissä yli 500:ssa lähtötilanteen genotyyppi 1a -näytteessä yleisimmin havaitut resistenssiin liittyvät variantit olivat M28V (7,4 %) NS5A:ssa ja S556G (2,9 %) NS5B:ssä. Vaikka Q80K-polymorfismia esiintyi runsaasti NS3:ssa (41,2 % näytteistä), sen tuottama paritapreviiriresistenssi on minimaalinen. NS3:n aminohappokohdissa R155 ja D168 resistenssiin

liittyviä variantteja havaittiin lähtötilanteessa harvoin (alle 1 %). Tässä analyysissä yli 200:ssa lähtötilanteen genotyyppi 1b -näytteessä yleisimmin havaitut resistenssiin liittyvät variantit olivat Y93H (7,5 %) NS5A:ssa ja C316N (17,0 %) ja S556G (15 %) NS5B:ssä. Ottaen huomioon suositeltujen hoitojen virologisen epäonnistumisen pienen määrän HCV-genotyypin 1a ja 1b infektiopotilailla, lähtötilanteen variantit näyttävät vaikuttavan vain vähän pitkäkestoisen virologisen vasteen saavuttamisen todennäköisyyteen.

#### *Kliinisissä tutkimuksissa*

Vaiheen 2b ja 3 kliinisissä tutkimuksissa ombitasviiria, paritapreviiria ja dasabuviiria yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman (8, 12 tai 24 viikon ajan) saaneesta 2 510:stä HCV-genotyypin 1 infektiopotilaasta yhteensä 74 tutkittavaa (3 %) koki virologisen epäonnistumisen (etupäässä hoidonjälkeinen relapsi). Hoidon aikana syntyneet variantit ja niiden esiintyvyys virologisen epäonnistumisen populaatioissa on ilmoitettu taulukossa 5. 67:llä HCV-genotyypin 1a infektiopotilaista NS3-variantteja havaittiin 50 tutkittavalla, NS5A-variantteja 46 tutkittavalla ja NS5B-variantteja 37 tutkittavalla, ja hoidon aikana syntyneitä variantteja kaikissa 3 lääkeryhmässä 30 tutkittavalla. 7:llä HCV-genotyypin 1b infektiopotilaalla hoidon aikana syntyneitä variaatiota havaittiin NS3:ssa 4 tutkittavalla, NS5A:ssa 2 tutkittavalla ja sekä NS3:ssa että NS5A:ssa 1 tutkittavalla. Kellään HCV-genotyypin 1b infektiopotilaalla ei ollut hoidon aikana syntyneitä variantteja kaikissa 3 lääkeryhmässä.

**Taulukko 5. Hoidon aikana syntyneet aminohapposubstituutiot Viekiraxia ja dasabuviiria yhdessä ribaviriinin kanssa ja ilman saaneiden tutkittavien poolatussa analyysissä vaiheen 2b ja vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa (N = 2 510)**

Kohde	Syntyneet aminohapposubstituutiot <sup>a</sup>	Genotyyppi 1a N = 67 <sup>b</sup> % (n)	Genotyyppi 1b N = 7 % (n)
NS3	V55I <sup>c</sup>	6 (4)	--
	Y56H <sup>c</sup>	9 (6)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	I132V <sup>c</sup>	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A <sup>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup>	< 5 %	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V <sup>c</sup>	9 (6)	--
	Q30R <sup>c</sup>	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 %	--

- Havaittu vähintään 2 tutkittavalla, joilla on sama alatyppi.
- N = 66 NS5B-kohdeproteiinilla.
- Substituutioita havaittiin yhdessä muiden NS3:n kohdassa R155 tai D168 syntyneiden substituutioiden kanssa.
- Havaittu yhdistelmänä HCV-genotyypin 1b infektiopotilailla.
- Havaittu yhdistelmänä 6 %:lla (4/67) tutkittavista.

Huom: Seuraavat variantit selektoitiin soluviljelmissä, mutta eivät syntyneet hoidon aikana: NS3-variantit A156T genotyypissä 1a ja R155Q ja D168H genotyypissä 1b; NS5A-variantit Y93C/H genotyypissä 1a ja L31F/V tai Y93H yhdessä L28M:n, L31F/V:n tai P58S:n kanssa genotyypissä 1b; ja NS5B-variantit Y448H genotyypissä 1a ja M414T ja Y448H genotyypissä 1b.

## Resistenssiin liittyvien substituutioiden pysyvyys

Paritapreviirin (NS3:ssa), ombitasviirin (NS5A:ssa) ja dasabuviirin (NS5B:ssä) resistenssiin liittyvien aminohapposubstituutioiden pysyvyyttä arvioitiin HCV-genotyypin 1a infektiopotilailla vaiheen 2b tutkimuksissa. Paritapreviirihoidon aikana syntyneitä variantteja V36A/M, R155K tai D168V havaittiin NS3:ssa 47 tutkittavalla. Ombitasviirihoidon aikana syntyneitä variantteja M28T, M28V tai Q30R havaittiin NS5A:ssa 32 tutkittavalla. Dasabuviirihoidon aikana syntyneitä variantteja M414T, G554S, S556G, G558R tai D559G/N havaittiin NS5B:ssä 34 tutkittavalla.

NS3-variantit V36A/M ja R155K ja NS5B-variantit M414T ja S556G olivat edelleen havaittavissa hoidon jälkeen viikolla 48, kun taas NS3-varianttia D168V ja kaikkia muita NS5B-variantteja ei havaittu hoidon jälkeen viikolla 48. Kaikki hoidon aikana syntyneet NS5A-variantit olivat edelleen havaittavissa hoidon jälkeen viikolla 48. Genotyypin 1b suurien pitkäkestoisten virologisten vastemäärien takia hoidon aikana syntyneiden varianttien pysyvyyden suuntauksia ei voitu varmistaa tässä genotyypissä.

Vaikka resistenssiin liittyvän substituution sisältävää virusta ei havaittu, tämä ei viittaa siihen, että resistenttiä virusta ei enää ole kliinisesti merkitsevässä määrin. Viekirax- ja dasabuviiriresistenssiin liittyvän substituution sisältävän viruksen ilmaantumisen tai pysyvyyden pitkäaikaista kliinistä vaikutusta tulevaan hoitoon ei tunneta.

## Ristiresistenssi

NS5A:n estäjien, NS3/4A-proteasiinestäjien ja ei-nukleosidirakenteisten NS5B:n estäjien ristiresistenssi on todennäköinen luokkavaikutuksena. Aiemman ombitasviiri-, paritapreviiri- tai dasabuviirihoidon vaikutusta muiden NS5A:n estäjien, NS3/4A-proteasiinestäjien tai NS5B:n estäjien tehoon ei ole tutkittu.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### *Kliiniset tutkimukset tutkittavilla, joilla on HCV-genotyypin 1 infektio*

Viekiraxin ja dasabuviirin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa ja ilman arvioitiin kahdeksassa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa (mukaan lukien kaksi tutkimusta, joihin osallistui vain kirroosipotilaita [Child–Pugh-luokka A]) yli 2 360 tutkittavalla, joilla oli genotyypin 1 krooninen hepatiitti C -infektio (yhteenveto taulukossa 6).

**Taulukko 6. Vaiheen 3 maailmanlaajuiset monikeskustutkimukset, joissa arvioitiin Viekiraxia ja dasabuviiria yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman.**

Tutkimus	Hoidettujen tutkittavien määrä	HCV-genotyyppi (GT)	Tutkimusasetelman yhteenveto
<b>Aiemmin hoitamattomat (ei kirroosia)</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Ryhmä A: Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini Ryhmä B: Lume
PEARL III	419	GT1b	Ryhmä A: Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini Ryhmä B: Viekirax ja dasabuviiri
PEARL IV	305	GT1a	Ryhmä A: Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini Ryhmä B: Viekirax ja dasabuviiri
GARNET (avoin)	166	GT1b	Viekirax ja dasabuviiri (8 viikkoa)
<b>Aiemmin peginterferonia + ribaviriinia saaneet (ei kirroosia)</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Ryhmä A: Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini Ryhmä B: Lume
PEARL II (avoin)	179	GT1b	Ryhmä A: Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini Ryhmä B: Viekirax ja dasabuviiri
<b>Aiemmin hoitamattomat ja aiemmin peginterferonia + ribaviriinia saaneet (kompensoitunut kirroosi)</b>			
TURQUOISE II (avoin)	380	GT1	Ryhmä A: Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini (12 viikkoa) Ryhmä B: Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini (24 viikkoa)
TURQUOISE III (avoin)	60	GT1b	Viekirax ja dasabuviiri (12 viikkoa)

Kaikissa kahdeksassa tutkimuksessa Viekirax-annos oli 25 mg/150 mg/100 mg kerran vuorokaudessa ja dasabuviiriannos 250 mg kahdesti vuorokaudessa. Ribaviriinia saaneilla tutkittavilla ribaviriiniannos oli 1 000 mg/vrk alle 75 kg painaville tai 1 200 mg/vrk vähintään 75 kg painaville.

Pitkäkestoinen virologinen vaste oli ensisijainen päätetapahtuma, jolla määritettiin HCV:n paranemisprosentti vaiheen 3 tutkimuksissa, ja sen määritelmä oli ei-laskettavissa tai ei-havaittavissa oleva HCV-RNA 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä (SVR12). Hoidon kesto oli kiinteä jokaisessa tutkimuksessa, eikä siihen vaikuttanut tutkittavan HCV-RNA-arvo (ei vasteeseen perustuvaa algoritmia). Plasman HCV-RNA-arvot mitattiin kliinisten tutkimusten aikana COBAS TaqMan HCV test (version 2.0), for use with the High Pure System -menetelmällä (lukuun ottamatta GARNET-tutkimusta, jossa käytettiin COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test v2.0 -menetelmää). High Pure System -määrityksen kvantifikaatioalaraja oli 25 IU/ml ja AmpliPrep-määrityksen 15 IU/ml.

*Kliiniset tutkimukset aiemmin hoitamattomilla aikuisilla*

*SAPPHIRE-I – genotyyppi 1, aiemmin hoitamattomat, ei kirroosia*

Tutkimusasetelma: satunnaistettu, maailmanlaajuinen, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus  
Hoito: Viekirax ja dasabuviiri sekä painoon perustuva ribaviriiniannos 12 viikon ajan

Hoidettujen tutkittavien (N = 631) mediaani-ikä oli 52 vuotta (vaihteluväli: 18–70), 54,5 % oli miehiä, 5,4 % oli mustaihoisia, 15,2 %:lla oli anamneesissa masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö, 79,1 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 15,4 %:lla oli portaalinen fibroosi (F2)

ja 8,7 %:lla bridging-tyyppinen fibroosi (F3), 67,7 %:lla oli HCV-genotyypin 1a infektio, 32,3 %:lla oli HCV-genotyypin 1b infektio.

**Taulukko 7. SVR12 aiemmin hoitamattomilla HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla SAPPHERE-I-tutkimuksessa**

Hoitotulos	Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini 12 viikon ajan		
	n/N	%	95 % lv
<b>Kokonais-SVR12</b>	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV-genotyyppi 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV-genotyyppi 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
<b>Tulos potilailla, jotka eivät saaneet SVR12-vastetta</b>			
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Relapsi	7/463	1,5	
Muu <sup>b</sup>	9/473	1,9	

- a. Vahvistettu  $\geq 25$  IU/ml HCV sen jälkeen kun HCV-RNA oli ollut  $< 25$  IU/ml hoidon aikana, vahvistettu HCV-RNA-arvon  $1 \log_{10}$  IU/ml suurenema nadiirista tai HCV-RNA pitkäkestoisesti  $\geq 25$  IU/ml vähintään 6 viikon hoidossa.
- b. Muu käsittää lääkityksen ennenaikaisen, virologisesta epäonnistumisesta johtumattoman lopettamisen ja puuttuvat HCV-RNA-arvot SVR12-aikaikkunassa.

Kenelläkään HCV-genotyypin 1b infektiopotilaista ei ollut hoidonaikaista virologista epäonnistumista. Yhdellä HCV-genotyypin 1b infektiopotilaalla oli relapsi.

PEARL-III – genotyyppi 1b, aiemmin hoitamattomat, ei kirroosia

Tutkimusasetelma: satunnaistettu, maailmanlaajuinen, kaksoissokkoutettu, annoskontrolloitu monikeskustutkimus

Hoito: Viekirax ja dasabuviiri ilman ribaviriinia tai yhdessä painoon perustuvalla ribaviriiniannoksella 12 viikon ajan

Hoidettujen tutkittavien (N = 419) mediaani-ikä oli 50 vuotta (vaihteluväli: 19–70), 45,8 % oli miehiä, 4,8 % oli mustaihoisia, 9,3 %:lla oli anamneesissa masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö, 73,3 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 20,3 %:lla oli portaalinen fibroosi (F2) ja 10,0 %:lla bridging-tyyppinen fibroosi (F3).

**Taulukko 8. SVR12 aiemmin hoitamattomilla HCV-genotyypin 1b infektiopotilailla PEARL III -tutkimuksessa**

Hoitotulos	Viekirax ja dasabuviiri 12 viikon ajan					
	Ribaviriinin kanssa			Ilman ribaviriinia		
	n/N	%	95 % lv	n/N	%	95 % lv
<b>Kokonais-SVR12</b>	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
<b>Tulos potilailla, jotka eivät saaneet SVR12-vastetta</b>						
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	1/210	0,5		0/209	0	
Relapsi	0/210	0		0/209	0	
Muu	0/210	0		0/209	0	



*PEARL-IV – genotyyppi 1a, aiemmin hoitamattomat, ei kirroosia*

Tutkimusasetelma: satunnaistettu, maailmanlaajuinen, kaksoissokkoutettu, annoskontrolloitu monikeskustutkimus  
Hoito: Viekirax ja dasabuviiri ilman ribaviriinia tai yhdessä painoon perustuvalla ribaviriiniannoksella 12 viikon ajan

Hoidettujen tutkittavien (N = 305) mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 19–70), 65,2 % oli miehiä, 11,8 % oli mustaihoisia, 20,7 %:lla oli anamneesissa masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö, 86,6 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 18,4 %:lla oli portaalinen fibroosi (F2) ja 17,7 %:lla bridging-tyyppinen fibroosi (F3).

**Taulukko 9. SVR12 aiemmin hoitamattomilla HCV-genotyypin 1a infektiopotilailla PEARL IV -tutkimuksessa**

Hoitotulos	Viekirax ja dasabuviiri 12 viikon ajan					
	Ribaviriinin kanssa			Ilman ribaviriinia		
	n/N	%	95 % lv	n/N	%	95 % lv
<b>Kokonais-SVR12</b>	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
<b>Tulos potilailla, jotka eivät saaneet SVR12-vastetta</b>						
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relapsi	1/98	1,0		10/194	5,2	
Muu	1/100	1,0		4/205	2,0	

*GARNET – genotyyppi 1b, aiemmin hoitamattomat, ei kirroosia*

Tutkimusasetelma: avoin, yksiryhmäinen, maailmanlaajuinen monikeskustutkimus  
Hoito: Viekirax ja dasabuviiri 8 viikon ajan

Hoidettujen tutkittavien (N = 166) mediaani-ikä oli 53 vuotta (vaihteluväli: 22–82), 56,6 % oli naisia, 3,0 % oli aasialaisia, 0,6 % oli mustaihoisia, 7,2 %:lla HCV-RNA -lähtöarvo oli vähintään 6 000 000 IU/ml, 9 %:lla oli pitkälle edennyt fibroosi (F3) ja 98,2 %:lla oli HCV-genotyypin 1b infektio (genotyypin 1a, 1d ja 6 infektiota oli kutakin yhdellä tutkittavalla).

**Taulukko 10. SVR12 aiemmin hoitamattomilla HCV-genotyypin 1b infektiopotilailla, joilla ei ole kirroosia**

	Viekirax ja dasabuviiri 8 viikon ajan n/N (%)
SVR <sub>12</sub>	160/163 (98,2)
95 % lv <sup>a</sup>	96,1; 100,0
F0–F1	138/139 (99,3) <sup>b</sup>
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) <sup>c</sup>

- a. Laskemisessa käytetty binomijakauman normaaliapproksimaatiota.  
b. Yksi potilas lopetti hoidon hoitomyöntyvyysongelman takia.

c. Relapsi 2 potilaalla 15:stä (HCV-RNA vahvistetusti  $\geq 15$  IU/ml hoidon jälkeen ennen SVR12-aikaikkunaa tai sen aikana tutkittavilla, joiden HCV-RNA-arvo oli  $< 15$  IU/ml viimeisellä havainnointikerralla vähintään 51 päivän hoidon yhteydessä).

*Kliiniset tutkimukset aiemmin peginterferonia + ribaviriinia saaneilla aikuisilla*

*SAPPHIRE-II – genotyyppi 1, aiemmin pegIFN + RBV -hoitoa saaneet, ei kirroosia*

Tutkimusasetelma: satunnaistettu, maailmanlaajuinen, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus  
Hoito: Viekirax ja dasabuviiri sekä painoon perustuva ribaviriiniannos 12 viikon ajan

Hoidettujen tutkittavien (N = 394) mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 19–71), 49,0 % ei ollut saanut vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon, 21,8 % oli saanut osittaisen vasteen aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon ja 29,2 % oli saanut relapsin aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa, 57,6 % oli miehiä, 8,1 % oli mustaihoisia, 20,6 %:lla oli anamneesissa masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö, 87,1 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 17,8 %:lla oli portaallinen fibroosi (F2) ja 14,5 %:lla bridging-tyyppinen fibroosi (F3), 58,4 %:lla oli HCV-genotyypin 1a infektio, 41,4 %:lla oli HCV-genotyypin 1b infektio.

**Taulukko 11. SVR12 aiemmin peginterferonia + ribaviriinia saaneilla HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla SAPPHIRE-II-tutkimuksessa**

Hoitotulos	Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini 12 viikon ajan		
	n/N	%	95 % Iv
<b>Kokonais-SVR12</b>	286/297	96,3	94,1; 98,4
<b>HCV-genotyyppi 1a</b>	166/173	96,0	93,0; 98,9
Ei vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon	83/87	95,4	91,0; 99,8
Osittainen vaste aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon	36/36	100	100,0; 100,0
Relapsi aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa	47/50	94,0	87,4; 100,0
<b>HCV-genotyyppi 1b</b>	119/123	96,7	93,6; 99,9
Ei vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon	56/59	94,9	89,3; 100,0
Osittainen vaste aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon	28/28	100	100,0; 100,0
Relapsi aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa	35/36	97,2	91,9; 100,0
<b>Tulos potilailla, jotka eivät saaneet SVR12-vastetta</b>			
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/297	0	
Relapsi	7/293	2,4	
Muu	4/297	1,3	

Kenelläkään HCV-genotyypin 1b infektiopotilaista ei ollut hoidon aikaista virologista epäonnistumista. Kahdella HCV-genotyypin 1b infektiopotilaalla oli relapsi.

*PEARL-II – genotyyppi 1b, aiemmin pegIFN + RBV -hoitoa saaneet, ei kirroosia*

Tutkimusasetelma: satunnaistettu, maailmanlaajuinen, avoin monikeskustutkimus  
Hoito: Viekirax ja dasabuviiri ilman ribaviriinia tai yhdessä painoon perustuvalla ribaviriiniannoksella 12 viikon ajan

Hoidettujen tutkittavien (N = 179) mediaani-ikä oli 57 vuotta (vaihteluväli: 26–70), 35,2 % ei ollut saanut vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon, 28,5 % oli saanut osittaisen vasteen

aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon ja 36,3 % oli saanut relapsin aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa, 54,2 % oli miehiä, 3,9 % oli mustaihoisia, 12,8 %:lla oli anamneesissa masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö, 87,7 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 17,9 %:lla oli portaalinen fibroosi (F2) ja 14,0 %:lla bridging-tyyppinen fibroosi (F3).

**Taulukko 12. SVR12 aiemmin peginterferonia + ribaviriinia saaneilla HCV-genotyypin 1b infektiopotilailla PEARL II -tutkimuksessa**

Hoitotulos	Viekirax ja dasabuviiri 12 viikon ajan					
	Ribaviriinin kanssa			Ilman ribaviriinia		
	n/N	%	95 % lv	n/N	%	95 % lv
<b>Kokonais-SVR12</b>	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Ei vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Osittainen vaste aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Relapsi aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
<b>Tulos potilailla, jotka eivät saaneet SVR12-vastetta</b>						
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/88	0		0/91	0	
Relapsi	0/88	0		0/91	0	
Muu	2/88	2,3		0/91	0	

*Kliiniset tutkimukset tutkittavilla, joilla oli kompensoitunut kirroosi*

*TURQUOISE-II –aiemmin hoitamattomat tai aiemmin pegIFN + RBV -hoitoa saaneet, joilla oli kompensoitunut kirroosi*

Tutkimusasetelma: satunnaistettu, maailmanlaajuinen, avoin monikeskustutkimus  
 Hoito: Viekirax ja dasabuviiri sekä painoon perustuva ribaviriiniannos 12 tai 24 viikon ajan

Hoidettujen tutkittavien (N = 380) mediaani-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli: 21–71), 42,1 % ei ollut saanut aiempaa hoitoa, 36,1 % ei ollut saanut vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon, 8,2 % oli saanut osittaisen vasteen aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon, 13,7 % oli saanut relapsin aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa, 70,3 % oli miehiä, 3,2 % oli mustaihoisia, 14,7 %:lla trombosyyttiarvo oli alle  $90 \times 10^9/l$ , 49,7 %:lla albumiiniarvo oli alle 40 g/l, 86,1 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 24,7 %:lla oli anamneesissa masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö, 68,7 %:lla oli HCV-genotyypin 1a infektio ja 31,3 %:lla oli HCV-genotyypin 1b infektio.

**Taulukko 13. SVR12 aiemmin hoitamattomilla tai aiemmin peginterferoni/ribaviriinihoitoa saaneilla tutkittavilla, joilla oli HCV-genotyypin 1 infektio ja kompensoitunut kirroosi**

Hoitotulos	Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini					
	12 viikkoa			24 viikkoa		
	n/N	%	Iv <sup>a</sup>	n/N	%	Iv <sup>a</sup>
<b>Kokonais-SVR12</b>	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
<b>HCV-genotyyppi 1a</b>	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Aiemmin hoitamattomat	59/64	92,2		53/56	94,6	
Ei vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon	40/50	80,0		39/42	92,9	
Osittainen vaste aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon	11/11	100		10/10	100	
Relapsi aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV-genotyyppi 1b</b>	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Aiemmin hoitamattomat	22/22	100		18/18	100	
Ei vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon	25/25	100		20/20	100	
Osittainen vaste aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon	6/7	85,7		3/3	100	
Relapsi aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa	14/14	100		10/10	100	
<b>Tulos tutkittavilla, jotka eivät saaneet SVR12-vastetta</b>						
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relapsi	12/203	5,9		1/164	0,6	
Muu	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. 97,5 % luottamusvälejä käytetään ensisijaisiin tehon päätetapahtumiin (kokonais-SVR12-prosentti); 95 % luottamusvälejä käytetään muihin tehon päätetapahtumiin (SVR12-prosentit tutkittavilla, joilla oli HCV-genotyypin 1a tai 1b infektio).

Genotyypin 1a kirroosipotilaiden relapsimäärät esitetään lähtötilanteen laboratorioarvojen mukaan taulukossa 14.

**Taulukko 14. TURQUOISE-II: Relapsimäärät lähtötilanteen laboratorioarvojen mukaan 12 ja 24 hoitoviikon jälkeen tutkittavilla, joilla on genotyypin 1a HCV-infektio ja kompensoitunut kirroosi**

	Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini 12 viikon ryhmä	Viekirax ja dasabuviiri + ribaviriini 24 viikon ryhmä
Vasteen saaneiden määrä hoidon lopussa	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombosyytit $\geq 90 \times 10^9/l$ , JA albumiini $\geq 35$ g/l ennen hoitoa		
Kyllä (kaikki kolme edellä lueteltua parametriä)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Ei (mikä tahansa edellä luetelluista parametreistä)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP= seerumin alfafetoproteiini		

Relapsimäärät olivat samaa luokkaa 12 ja 24 viikon ajan hoitoa saaneilla tutkittavilla, joilla kaikki kolme lähtötilanteen laboratorioarvoa olivat suotuisia (AFP < 20 ng/ml, trombosyytit  $\geq 90 \times 10^9/l$  ja albumiini  $\geq 35$  g/l).

TURQUOISE-III: aiemmin hoitamattomat tai aiemmin pegIFN + RBV -hoitoa saaneet, joilla oli kompensoitunut kirroosi

Tutkimusasetelma: maailmanlaajuinen, avoin monikeskustutkimus  
Hoito: Viekirax ja dasabuviiri ilman ribaviriinia 12 viikon ajan.

Satunnaistettuja ja hoitoa saaneita potilaita oli 60. SVR12-vasteen saavutti 60/60 (100 %). Tärkeimmät ominaisuudet on esitetty alla.

**Taulukko 15. TURQUOISE-III-tutkimuksen tärkeimmät demografiset tiedot**

Ominaisuus	N = 60
Ikä, mediaani (vaihteluväli), vuotta	60,5 (26–78)
Miessukupuoli, n (%)	37 (61)
Aiempi HCV-hoito:	
Ei aiempaa hoitoa, n (%)	27 (45)
Peginterferoni + ribaviriini, n (%)	33 (55)
Albumiiniarvo lähtötilanteessa, mediaani, g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Trombosyytti-arvo lähtötilanteessa, mediaani (× 10 <sup>9</sup> /l)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Kliinisten tutkimusten yhdistetty analyysi

*Vasteen kesto*

Kaiken kaikkiaan 660 tutkittavalta saatiin HCV-RNA-tulokset sekä SVR12- että SVR24-ajankohtina vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa. Näillä tutkittavilla SVR12:n tai SVR24:n positiivinen ennustearvo oli 99,8 %.

*Yhdistetty tehoanalyysi*

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 1 075 HCV-genotyypin 1 infektiopotilasta (mukaan lukien 181 potilasta, joilla oli kompensoitunut kirroosi) sai suositeltua hoitoa (ks. kohta 4.2). Taulukossa 16 on ilmoitettu näiden tutkittavien pitkäkestoisen virologisen vasteen prosentit.

Suosittelua hoitoa saaneista tutkittavista 97 % sai pitkäkestoisen virologisen kokonaisvasteen (joista 97-prosenttisen pitkäkestoisen virologisen vasteen sai 181 potilasta, joilla oli kompensoitunut kirroosi), 0,5 %:lla hoidonaikainen virologinen vaste epäonnistui ja 1,2 % sai hoidonjälkeisen relapsin.

**Taulukko 16. Suositeltujen hoitojen SVR12-prosentit potilaspopulaatioittain**

Hoidon kesto	HCV-genotyyppi 1b Viekirax ja dasabuviiri		HCV-genotyyppi 1a Viekirax ja dasabuviiri + ribaviiriini	
	Ei kirroosia	Kompensoitunut kirroosi	Ei kirroosia	Kompensoitunut kirroosi
	12 viikkoa	12 viikkoa	12 viikkoa	24 viikkoa
Aiemmin hoitamattomat	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Aiemmin peginterferonia + ribaviiriinia saaneet	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Aiempi relapsi	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Aiempi osittainen vaste	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Ei aiempaa vastetta	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Muut peginterferoni- /ribaviiriinihoidon epäonnistumiset	0	100 % (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>YHTEENSÄ</b>	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+Muuntotyypisiä peginterferoni/ribaviiriinihoidon epäonnistumisia olivat epätarkemmin dokumentoitu vasteettomuus, relapsi/virologisen vasteen epäonnistuminen tai muu peginterferoni/ribaviiriinihoidon epäonnistuminen.

Viekiraxia ilman ribaviiriinia ja ilman dasabuviiria arvioitiin myös genotyypin 1b infektiopotilailla vaiheen 2 tutkimuksissa M13-393 (PEARL-I) ja M12-536. PEARL I toteutettiin Yhdysvalloissa ja Euroopassa, M12-536 Japanissa. Aiemmin hoidetut olivat pääasiassa tutkittavia, jotka eivät olleet saaneet vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviiriinihoitoon. PEARL-I-tutkimuksessa ombitasviiri-, paritapreviiri- ja ritonaviiriannokset olivat 25 mg, 150 mg ja 100 mg kerran vuorokaudessa ja M12-536-tutkimuksessa paritapreviiriannos 100 mg tai 150 mg. Hoito kesti 12 viikkoa aiemmin hoitamattomilla tutkittavilla, 12–24 viikkoa aiemmin hoidetuilla tutkittavilla ja 24 viikkoa tutkittavilla, joilla oli kirroosi. Kaiken kaikkiaan 107 tutkittavaa 113:sta, joilla ei ollut kirroosia, ja 147 tutkittavaa 155:stä, joilla oli kirroosi, sai SVR12-vasteen 12–24 hoitoviikon jälkeen.

Faasin 2 tutkimuksessa M11-652 (AVIATOR) Viekiraxin ja ribaviiriinin yhdistelmää dasabuviirin kanssa tai ilman tutkittiin 12 viikon ajan genotyypin 1 potilailla, joilla ei ollut kirroosia. Osa tutkittavista ei ollut saanut aikaisemmin hoitoa ja osa oli aikaisemmin hoidettuja. Paritapreviiriannokset olivat 100 mg ja 200 sekä ombitasviiriin 25 mg. Ribaviiriiniä annosteltiin painon mukaan (1000 – 1200 mg päivässä). Kaikkiaan 72 tutkittavaa 79:stä, jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin hoitoa (45 GT1a-potilasta 52:sta ja 27 GT1b-potilasta 27:stä) sekä 40 tutkittavaa 45:stä, jotka olivat aiemmin hoidettuja (21 GT1a-potilasta 26:staja 19 GT1b-potilasta 19:sta) saavutti SVR12-vasteen 12 hoitoviikon jälkeen.

*Ribaviiriiniannoksen muuttamisen vaikutus pitkäkestoisen virologisen vasteen todennäköisyyteen*

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa ribaviiriiniannosta ei tarvinnut muuttaa hoidon aikana 91,5 %:lla tutkittavista. 8,5 %:lla tutkittavista, joiden ribaviiriiniannosta muutettiin hoidon aikana, pitkäkestoinen virologinen vasteprocentti (98,5 %) oli verrattavissa tutkittaviin, joilla ribaviiriinin aloitusannos pysyi samana koko hoidon ajan.

TURQUOISE-I: aiemmin hoitamattomat tai aiemmin peginterferonia + ribaviiriinia saaneet tutkittavat, joilla HCV-genotyypin 1 infektiio tai yhtä aikaa HCV-genotyypin 4 infektiio ja HIV-1-infektiio, ei kirroosia tai kompensoitunut kirroosi

Tutkimusasetelma: satunnaistettu, maailmanlaajuinen, avoin monikeskustutkimus

**Hoito:** Viekirax ilman dasabuviiria tai yhdessä dasabuviirin kanssa ja mahdollisesti myös painon mukaan annosteltu ribaviriini 12 tai 24 viikon ajan

Annostelusuositukset potilaille, joilla on samanaikainen HCV/HIV-1-infektio, ks. kohta 4.2. Tutkittavat, joilla oli HCV-genotyypin 1 infektio tai HCV-genotyypin 4 infektio ja HIV-1 infektio, saivat vakaata HIV-1-retroviruslääkehoitoa, johon kuului ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri, raltegraviiri, dolutegraviiri (vain osa 2) tai darunaviiri (osa 1b ja osa 2, vain genotyyppi 4) yhdessä tenofoviiriperusosan ja emtrisitabiinin tai lamivudiinin kanssa.

Tutkimuksen osa 1 oli vaiheen 2 pilottikohorttitutkimus, johon kuului kaksi osaa, osa 1a (63 tutkittavaa) ja osa 1b (22 tutkittavaa). Osa 2 oli vaiheen 3 kohorttitutkimus, johon osallistui 233 tutkittavaa.

Osassa 1a kaikki tutkittavat saivat Viekiraxia ja dasabuviiria sekä ribaviriinia 12 tai 24 viikon ajan. Hoidettujen tutkittavien (N = 63) mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli: 31–69), 24 % oli mustaihoisia, 19 %:lla oli kompensoitunut kirroosi, 67 % ei ollut saanut aiemmin hoitoa, 33 %:lla aiempi peginterferoni/ribaviriinihoito oli epäonnistunut ja 89 %:lla oli HCV-genotyypin 1a infektio.

Osassa 1b kaikki tutkittavat saivat Viekiraxia ja dasabuviiria sekä ribaviriinia 12 viikon ajan. Hoidettujen tutkittavien (N = 22) mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 34–68), 41 % oli mustaihoisia, 14 %:lla oli kompensoitunut kirroosi, 86 % ei ollut saanut aiemmin HCV-hoitoa, 14 %:lla aiempi peginterferoni/ribaviriinihoito oli epäonnistunut ja 68 %:lla oli HCV-genotyypin 1a infektio.

Osassa 2 tutkittavat, joiden HCV-genotyyppi oli 1, saivat Viekiraxia ja dasabuviiria ja mahdollisesti myös ribaviriinia 12 tai 24 viikon ajan. Tutkittavat, joiden HCV-genotyyppi oli 4, saivat Viekiraxia ja ribaviriinia 12 tai 24 viikon ajan. Hoidettujen tutkittavien (N = 233) mediaani-ikä oli 49 vuotta (vaihteluväli: 26–69), 10 % oli mustaihoisia, 12 %:lla oli kompensoitunut kirroosi, 66 % oli aiemmin hoitamattomia, 32 %:lla aiempi peginterferoni/ribaviriinihoito oli epäonnistunut ja 2 %:lla aiempi sofosbuviirihoito oli epäonnistunut.

Taulukossa 17 esitetään SVR12-vasteen ensisijainen tehoanalyysi tutkittavilla, joilla oli HCV-genotyypin 1 infektio ja samanaikainen HIV-1-infektio ja jotka saivat TURQUOISE-I-tutkimuksen osassa 2 suositusprotokollan mukaista hoitoa.

#### **Taulukko 17. SVR12-vasteen ensisijainen arviointi TURQUOISE-I-tutkimuksen osassa 2 tutkittavilla, joilla oli HCV-genotyypin 1 infektio ja samanaikainen HIV-1-infektio**

<b>Päätetapahtuma</b>	<b>Viekirax ja dasabuviiri ja mahdollisesti myös ribaviriini 12 tai 24 viikon ajan N = 200<sup>a</sup></b>
SVR12, n/N (%) [95 % lv]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Tulos tutkittavilla, jotka eivät saavuttaneet SVR12-vastetta	
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	1
Hoidonjälkeinen relapsi	1
Muu <sup>b</sup>	4

a. Mukana ovat kaikki HCV-genotyypin 1 tutkittavat, jotka osallistuivat osaan 2, paitsi ryhmän G tutkittavat, jotka eivät saaneet suositusprotokollan mukaista hoitoa.

b. Luvussa ovat mukana tutkittavat, jotka lopettivat hoidon haittatapahtuman vuoksi, joiden seuranta epäonnistui, jotka vetäytyivät tutkimuksesta tai joille kehittyi uusintainfektio.

Tutkimuksen muiden osien tehoanalyyseissä todettiin suunnilleen yhtä suuret SVR12-vasteprosentit. Osassa 1a SVR12-vasteen saavutti 29/31 (93,5 %) 12 viikon ajan hoidetun ryhmän tutkittavista (95 %

lv 79,3 %; 98,2 %) ja 29/32 (90,6 %) 24 viikon ajan hoidetun ryhmän tutkittavista (95 % lv 75,8 %; 96,8 %). 12 viikon ajan hoidetussa ryhmässä tapahtui 1 relapsi, ja 24 viikon ajan hoidetussa ryhmässä 1 potilaan hoito epäonnistui virologisesti hoidon aikana. Osassa 1b SVR12-vasteen saavutti 22/22 (100 %) tutkittavista (95 % lv 85,1 %; 100 %). Osassa 2 SVR12-vasteen saavutti 27/28 (96,4 %) tutkittavista, joilla oli HCV-genotyypin 4 infektio ja samanaikainen HIV-1-infektio (95 % lv 82,3 %; 99,4 %), eikä yhdenkään potilaan hoito epäonnistunut virologisesti.

SVR12-prosentit olivat siis yhdenmukaisia tutkittavilla, joilla oli samanaikainen HCV/HIV-1-infektio, ja vaiheen 3 tutkimuksissa tutkittavilla, joilla oli pelkkä HCV-infektio.

*CORAL-I: aiemmin hoitamattomat tai aiemmin peginterferonia + ribaviriinia saaneet tutkittavat, maksansiirrosta kulunut vähintään 3 kk tai munuaissiirrosta kulunut vähintään 12 kk*

Tutkimusasetelma: satunnaistettu, maailmanlaajuinen, avoin monikeskustutkimus  
Hoito: Viekirax ja dasabuviiri 12 tai 24 viikon ajan ja mahdollisesti myös ribaviriini (tutkijan valitsema annos) genotyypin 1 ja genotyypin 4 infektioiden hoidossa

Potilaille, joilla oli maksansiirtoanamneesi, ei kirroosia ja genotyypin 1 infektio, annettiin Viekirax-valmistetta ja dasabuviiria 12–24 viikon ajan ja mahdollisesti myös ribaviriinia. Maksansiirtopotilaille, joilla oli kirroosi, annettiin Viekirax-valmistetta, dasabuviiria ja ribaviriinia (genotyyppi 1a: hoidon kesto 24 viikkoa [n = 4], genotyyppi 1b: hoidon kesto 12 viikkoa [n = 2]). Munuaissiirtopotilaille, joilla ei ollut kirroosia, annettiin hoitoa 12 viikon ajan (yhdessä ribaviriinin kanssa genotyypin 1a potilaille [n = 9], ilman ribaviriinia genotyypin 1b potilaille [n = 3]). Potilaille, joilla oli maksansiirtoanamneesi ja genotyypin 4 infektio, annettiin Viekiraxia ja ribaviriinia (ei kirroosia: hoidon kesto 12 viikkoa [n = 2]; kirroosipotilas: hoidon kesto 24 viikkoa [n = 1]). Ribaviriiniannos valittiin yksilöllisesti tutkijan harkinnan mukaan. Useimmilla tutkittavilla aloitusannos oli 600–800 mg, ja useimmilla tutkittavilla annos oli 600–800 mg/vrk myös hoidon lopussa.

Tutkimuksessa hoidettiin yhteensä 129 tutkittavaa. Heistä 84:llä infektio oli HCV-genotyyppiä 1a, 41:llä genotyyppiä 1b, 1:llä oli muu genotyyppi 1 ja 3:lla oli genotyypin 4 infektio. Yhteensä 61 %:lla fibroosin aste oli F0–F1, 26 %:lla F2, 9 %:lla F3 ja 4 %:lla F4. 61 % oli saanut aiemmin hoitoa HCV-infektion hoitoon ennen elinsiirtoa. Immunosuppressanttihoitona oli useimmilla tutkittavilla takrolimuusi (81 %), ja muut tutkittavat käyttivät siklosporiinia.

Genotyypin 1 infektiota sairastavista maksansiirtopotilaista 111/114 (97,4 %) saavutti SVR12-vasteen; 2 tutkittavalla infektio uusiutui hoidon jälkeen ja 1 tutkittavalla virusmäärä suureni hoidon aikana. Genotyypin 1 infektiota sairastavista munuaissiirtopotilaista 9/12 (75 %) saavutti SVR12-vasteen; yhdenkään potilaan hoito ei kuitenkaan epäonnistunut virologisesti. Kaikki 3 tutkittavaa, joilla oli maksansiirtoanamneesi ja genotyypin 4 infektio, saavuttivat SVR12-vasteen (100 %).

#### *Kliininen tutkimus opioidikorvaushoitoa saavilla potilailla*

Vaiheen 2 avoimessa, yksiryhmäisessä monikeskustutkimuksessa Viekiraxia ja dasabuviiria yhdessä ribaviriinin kanssa annettiin 12 viikon ajan 38 tutkittavalle, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa tai olivat saaneet peginterferoni/ribaviriinihoitoa. Tutkittavilla ei ollut kirroosia, ja heillä oli genotyyppi 1 -infektio. Tutkittavat saivat vakaina annoksina metadonia (N = 19) tai buprenorfiinia +/- naloksonia (N = 19). Hoidettujen tutkittavien mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli: 26–64), 65,8 % oli miehiä ja 5,3 % mustaihoisia. Valtaosalla (86,8 %) HCV-RNA-arvo oli lähtötilanteessa vähintään 800,000 IU/ml. Valtaosalla (84,2 %) oli genotyyppi 1a -infektio, 15,8 %:lla oli portaalinen fibroosi (F2) ja 5,3 %:lla bridging-tyyppinen fibroosi (F3). 94,7 % ei ollut saanut aiemmin HCV-hoitoa.

Kaiken kaikkiaan 37 tutkittavaa (97,4 %) 38:sta sai SVR12-vasteen. Hoidon aikaista virologista epäonnistumista tai relapsia ei havaittu kenelläkään tutkittavista.



RUBY-I: aiemmin hoitamattomat tai peginterferonia + ribaviriinia saaneet tutkittavat, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus ja osalla kirroosi

Tutkimusasetelma: monikeskus, avoin

Hoito: Viekirax ja dasabuviiri ribaviriinin kanssa tai ilman, 12 tai 24 viikon ajan

Vaikeaan munuaisten vajaatoimintaan tai loppuvaiheen munuaissairauteen sisällytettiin asteen 4 krooninen munuaistauti, määritelmänä eGFR < 30–15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tai asteen 5 krooninen munuaistauti, määritelmänä < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tai hemodialyysin tarve. Hoidettujen tutkittavien (N = 68) iän mediaani oli 58 vuotta (vaihteluväli: 32–77 vuotta); 83,8 % oli miespuolisia; 58,8 % oli mustaihoisia; 73,5 %:lla oli HCV-genotyypin 1a infektiio; 75,0 %:lla oli asteen 5 krooninen munuaistauti, ja 69,1 % sai hemodialyysihoitoa.

68 tutkittavasta 64 (94,1 %) saavutti SVR12-vasteen. Yhdellä tutkittavalla oli relapsi neljännellä hoidon jälkeisellä viikolla. Kaksi tutkittavaa lopetti tutkimuslääkkeen käytön ennenaikaisesti, ja yhden tutkittavan SVR12-tiedot puuttuivat.

Ks. myös kohta 4.8 RUBY-I-tutkimuksen turvallisuustietojen arvioimiseksi.

Toisessa avoimessa vaiheen 3b tutkimuksessa arvioitiin 12 viikon Viekirax-hoitoa ilman dasabuviiria tai sen kanssa, ilman ribaviriinia, aiemmin hoitamattomilla ei-kirroosipotilailla, joiden genotyyppi oli 1a tai 4 ja kroonisen munuaistaudin aste 4 tai 5 (RUBY-II). SVR12-vasteprosentti oli 94,4 % (17/18), eikä yhdelläkään tutkittavalla ollut hoidon aikana virologista epäonnistumista eikä relapsia.

*Kliiniset tutkimukset tutkittavilla, joilla on krooninen HCV-genotyypin 4 infektiio*

PEARL- I – genotyyppi 4, aiemmin hoitamattomat tai aiemmin pegIFN + RBV -hoitoa saaneet, ei kirroosia

Tutkimusasetelma: satunnaistettu, maailmanlaajuinen, avoin monikeskustutkimus

Hoito: aiemmin hoitamattomat: Viekirax ilman ribaviriinia tai painoon perustuvalla ribaviriiniannoksella 12 viikon ajan  
aiemmin pegINF + RBV saaneet: Viekirax ja painoon perustuva ribaviriiniannostus 12 viikon ajan.

Tutkittavien (N = 135) mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli: 19–70), 63,7 % oli aiemmin hoitamattomia, 17,0 % ei ollut saanut vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon, 6,7 % oli saanut osittaisen vasteen aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon, 12,6 % oli saanut relapsin aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa, 65,2 % oli miehiä, 8,9 % oli mustaihoisia, 69,6 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, ja 6,7 %:lla oli bridging-tyyppinen fibroosi (F3).

**Taulukko 18. SVR12 PEARL I -tutkimuksessa aiemmin hoitamattomilla tai aiemmin peginterferonia/ribaviriinia saaneilla tutkittavilla, joilla on HCV-genotyypin 4 infektio**

Hoitotulos	Ombitasviiri + paritapreviiri + ritonaviiri* 12 viikon ajan					
	Aiemmin hoitamattomat		Aiemmin hoitamattomat		Aiemmin peginterferonia/ribaviriinia saaneet	
	Ribaviriinin kanssa		Ilman ribaviriinia		Ribaviriinin kanssa	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>Kokonais-SVR12</b>	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %
<b>Tulos tutkittavilla, jotka eivät saaneet SVR12-vastetta</b>						
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0
Relapsi	0/42	0	2/44	4,5 %	0/49	0
Muu	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0

\* Ombitasviiritabletit, paritapreviiritabletit ja ritonaviirikapselit annettiin erikseen.

AGATE-I –aiemmin hoitamattomat tai aiemmin pegIFN + RBV -hoitoa saaneet, kompensoitunut kirroosi

Tutkimusasetelma: satunnaistettu, maailmanlaajuinen, avoin monikeskustutkimus  
Hoito: Viekirax ja painoon perustuva ribaviriiniannos 12 tai 16 viikon ajan.

Tutkittavien mediaani-ikä oli 56 vuotta (vaihteluväli: 32–81), 50 % oli aiemmin hoitamattomia, 28 % ei ollut saanut vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon, 10 % oli saanut osittaisen vasteen aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon, 13 % oli saanut relapsin aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa, 70 % oli miehiä, 17 % oli mustaihoisia, 73 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 17 %:lla trombosyyttiarvo oli alle  $90 \times 10^9/l$  ja 4 %:lla albumiiniarvo oli alle 3,5 mg/dl.

**Taulukko 19. SVR12 HCV-genotyypin 4 infektio tutkittavilla joilla kompensoitunut kirroosi**

	Ombitasviiri + Paritapreviiri + Ritonaviiri RBV kanssa	
	12 viikkoa	16 viikkoa
<b>SVR12 % (n/N)</b>	97% (57/59)	98% (60/61)
<b>Tulos tutkittavilla, jotka eivät saaneet SVR12-vastetta</b>		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistumien	2 (1/59)	0 (0/61)
Hoidonjälkeinen relapsi	0 (0/57)	0 (0/59)
Muu	2 (1/59)	2 (1/61)

*Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Viekiraxin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa kroonisen hepatiitti C:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

**5.2 Farmakokinetiikka**

Viekiraxin ja dasabuviirin yhdistelmän farmakokineettiset ominaisuudet on arvioitu terveillä aikuisilla ja tutkittavilla, joilla on krooninen hepatiitti C. Taulukossa 20 on ilmoitettu Viekirax (25 mg/150 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) + dasabuviiri (250 mg kahdesti vuorokaudessa) -hoidon  $C_{max}$ - ja AUC-keskiarvot terveillä koehenkilöillä ruokailun yhteydessä otettujen toistuvien annosten jälkeen.

**Taulukko 20. Viekirax (150 mg/100 mg/25 mg kerran vuorokaudessa) + dasabuviiri (250 mg kahdesti vuorokaudessa) -hoidon toistuvien, ruokailun yhteydessä annettavien annosten geometrinen C<sub>max</sub>- ja AUC-keskiarvo terveillä koehenkilöillä**

	C <sub>max</sub> (ng/ml) (% lv)	AUC (ng*h/ml) (% lv)
Ombitasviiri	127 (31)	1 420 (36)
Paritapreviiri	1 470 (87)	6 990 (96)
Ritonaviiri	1 600 (40)	9 470 (41)

### Imeytyminen

Suun kautta annetut ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri imeytyivät noin 4–5 tunnissa (T<sub>max</sub>-keskiarvo). Ombitasviirialtistukset suurenevät suhteessa annokseen, mutta paritapreviiri- ja ritonaviirialtistukset suurenevät enemmän kuin suhteessa annokseen. Ombitasviirin kumulaatio on minimaalista ja ritonaviirin ja paritapreviirin noin 1,5–2-kertainen. Yhdistelmän farmakokineettinen vakaa tila saavutetaan noin 12 päivän kuluttua annostelusta.

Ombitasviirin ja paritapreviirin absoluuttinen biologinen hyötöosuus oli noin 50 %, kun niitä annettiin ruoan kanssa Viekiraxina.

*Paritapreviirin/ritonaviirin vaikutus ombitasviiriin ja dasabuviiriin.*

Paritapreviiria/ritonaviiria saaneilla dasabuviirialtistukset pienenevät noin 50–60 %, kun taas ombitasviirialtistukset suurenevät 31–47 %.

*Ombitasviirin vaikutus paritapreviiriin/ritonaviiriin ja dasabuviiriin*

Ombitasviirillä oli erittäin vähäinen vaikutus paritapreviirialtistuksiin (5–27 %:n muutos), kun taas dasabuviirialtistukset suurenevät noin 30 %.

*Dasabuviirin vaikutus paritapreviiriin/ritonaviiriin ja ombitasviiriin*

Dasabuviiria saaneilla paritapreviirialtistukset suurenevät 50–65 % ja ombitasviirialtistukset pysyvät muuttumattomina.

### *Ruoan vaikutukset*

Ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri on otettava ruokailun yhteydessä. Kaikki ombitasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin kliiniset tutkimukset on tehty ruokailun yhteydessä tapahtuneen annon jälkeen.

Ruoka suurensi ombitasviirin altistusta (AUC) enintään 82 %, paritapreviirin enintään 211 % ja ritonaviirin enintään 49 % suhteessa tyhjiin mahaan otettuun annokseen. Altistuksen suurenema oli samaa luokkaa riippumatta ateriatyypistä (esim. runsaasti tai kohtalaisesti rasvaa sisältävä) tai kalorimäärästä (noin 600 kcal tai noin 1 000 kcal). Imeytymisen maksimoimiseksi Viekirax on otettava ruokailun yhteydessä rasva- ja kaloripitoisuudesta riippumatta.

### Jakautuminen

Ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri sitoutuvat voimakkaasti plasman proteiineihin. Plasman proteiineihin sitoutuminen ei muuttunut merkittävästi tutkittavilla, joilla oli munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Veren ja plasman pitoisuuden suhde ihmisellä oli 0,6–0,8. Tämä osoittaa, että ombitasviiri ja paritapreviiri jakautuivat ensisijaisesti kokoveren plasma-aitioon. Noin 99,9 %

ombitasviirista sitoutui ihmisellä plasman proteiineihin. Noin 97–98,6 % paritapreviirista sitoutui ihmisellä plasman proteiineihin. Yli 99 % ritonaviirista sitoutui ihmisellä plasman proteiineihin.

*In vitro* -tiedot osoittavat, että paritapreviiri on ihmisen maksan OATP1B1- ja OATP1B3-sisäänkuljettajien substraatti.

## Biotransformaatio

### *Ombitasviiri*

Ombitasviiri metaboloituu amidihydrolyysin välityksellä ja sen jälkeen oksidatiivisen metabolian välityksellä. Pelkkää <sup>14</sup>C-ombitasviiria sisältävän 25 mg kerta-annoksen jälkeen muuttumattoman kanta-aineen osuus oli 8,9 % kokonaisradioaktiivisuudesta ihmisen plasmassa. Ihmisen plasmasta tunnistettiin yhteensä 13 metaboliittia. Metaboliiteilla ei ole todennäköisesti antiviraalista vaikutusta eikä ei-toivottuja farmakologisia vaikutuksia.

### *Paritapreviiri*

Paritapreviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymillä ja vähemmässä määrin myös CYP3A5-entsyymillä välityksellä. Ihmiselle suun kautta annetun 200 mg/100 mg <sup>14</sup>C-paritapreviiri/ritonaviirikerta-annoksen jälkeen kanta-aine oli tärkein verenkierrossa havaittu komponentti, jonka osuus plasman radioaktiivisuudesta oli noin 90 %. Vähintään 5 vähäisempää paritapreviirin metaboliittia on tunnistettu verenkierrossa. Niiden osuus plasman radioaktiivisuudesta oli noin 10 %. Metaboliiteilla ei ole todennäköisesti antiviraalista vaikutusta.

### *Ritonaviiri*

Ritonaviiri metaboloituu pääasiassa CYP3A-entsyymillä ja vähemmässä määrin myös CYP2D6-entsyymillä välityksellä. Lähes koko plasman radioaktiivisuus 600 mg <sup>14</sup>C-ritonaviirikerta-annoksen (oraaliliuos) jälkeen ihmisellä johtui muuttumattomasta ritonaviirista.

## Eliminaatio

### *Ombitasviiri*

Ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin annon jälkeen yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman ombitasviirin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli noin 21–25 tuntia. 25 mg:n <sup>14</sup>C-ombitasviirikerta-annoksen jälkeen noin 90 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen ja 2 % virtsaan. Muuttumattoman kanta-aineen osuus oli 88 % ulosteeseen erittyneestä kokonaisradioaktiivisuudesta, mikä osoittaa, että sappi on ombitasviirin tärkeä eliminaatioreitti.

### *Paritapreviiri*

Ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin annon jälkeen yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman paritapreviirin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli noin 5,5 tuntia. 200 mg <sup>14</sup>C-paritapreviiriannoksen ja 100 mg ritonaviiriannoksen jälkeen noin 88 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteisiin ja pieni osuus (8,8 %) virtsaan. Metabolia ja kanta-aineen erittyminen sappeen ovat osa paritapreviirin eliminaatiota.

### *Ritonaviiri*

Ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin annon jälkeen ritonaviirin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli noin 4 tuntia. 600 mg <sup>14</sup>C-ritonaviiriannoksen (oraaliliuos) jälkeen 86,4 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteisiin ja 11,3 % annoksesta erittyi virtsaan.

## In vitro -yhteisvaikutustiedot

Ombitasviiri ja paritapreviiri eivät estä orgaanisten anionien kuljettajaa (OAT1) *in vivo*, eivätkä ne todennäköisesti estä orgaanisten kationien kuljettajia (OCT1 ja OCT2), orgaanisten anionien kuljettajia (OAT3) eivätkä monilääke- ja toksiinipoistajaproteiineja (MATE1 ja MATE2K) kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina. Ritonaviiri ei estä OAT1:tä eikä todennäköisesti OCT2:ta, OAT3:a, MATE1:tä eikä MATE2K:ta kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina.

## Erytisyryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

Vaiheen 3 kliinisten tutkimusten tietojen populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 54 ikävuoden (iän mediaani vaiheen 3 tutkimuksissa) lisääntyminen tai vähentyminen 10 vuodella muuttaisi ombitasviirialtistuksia noin 10 % ja dasabuviirialtistuksia  $\leq 20$  %. Yli 75-vuotiaista potilaista ei ole farmakokinetiikan tietoja.

### *Sukupuoli ja paino*

Vaiheen 3 kliinisten tutkimusten tietojen populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella ombitasviirialtistukset ovat naispuolisilla tutkittavilla noin 55 % suuremmat, paritapreviirialtistukset noin 100 % suuremmat ja ritonaviirialtistukset noin 15 % suuremmat kuin miespuolisilla tutkittavilla. Annosta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella. 10 kg:n muutos 76 kg:n painossa (painon mediaani vaiheen 3 tutkimuksissa) muuttaisi ombitasviirialtistuksia  $< 10$  %. Paritapreviirialtistukset eivät muuttuisi lainkaan. Paino ei ole merkittävä ritonaviirialtistusta ennakoiva tekijä.

### *Etninen tausta*

Vaiheen 3 kliinisten tutkimusten tietojen populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella ombitasviirialtistukset olivat aasialaisilla tutkittavilla 18–21 % suuremmat ja paritapreviirialtistukset 37–39 % suuremmat kuin ei-aasialaisilla tutkittavilla. Ritonaviirialtistukset olivat verrattavissa aasialaisilla ja ei-aasialaisilla tutkittavilla.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Ombitasviiri-, paritapreviiri- ja ritonaviirialtistusten muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkitseviä tutkittavilla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Saatavilla oleva rajallinen tieto loppuvaiheen munuaissairautta sairastavista potilaista ei myöskään anna merkkejä kliinisesti merkitsevistä altistusmuutoksista. Yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman annetun Viekirax-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, tai jos loppuvaiheen munuaissairautta sairastava potilas on dialyysihoidolla (ks. kohta 4.2).

Ombitasviirin (25 mg), paritapreviirin (150 mg) ja ritonaviirin (100 mg) yhdistelmän farmakokinetiikkaa yhdessä dasabuviirin (400 mg) kanssa tai ilman arvioitiin tutkittavilla, joilla oli lievä (kreatiniinipuhdistuma: 60–89 ml/min), keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma: 30–59 ml/min) ja vaikea (kreatiniinipuhdistuma: 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoiminta.

### *Viekiraxin ja dasabuviirin annon jälkeen*

Lievää, keskivaikeaa ja vaikea munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ombitasviirialtistukset olivat verrattavissa tutkittaviin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Paritapreviirin  $C_{\max}$ -arvot olivat verrattavissa tutkittaviin, joiden munuaistoiminta oli normaali, mutta lievässä munuaisten vajaatoiminnassa AUC-arvot olivat 19 % suuremmat, keskivaikeassa vajaatoiminnassa 33 % suuremmat ja vaikeassa vajaatoiminnassa 45 % suuremmat. Ritonaviirin pitoisuudet plasmassa suurentivat, kun munuaistoiminta heikentyi:  $C_{\max}$ - ja AUC-arvot olivat lievää

munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 26–42 % suuremmat, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 48–80 % suuremmat ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 66–114 % suuremmat.

#### *Viekiraxin annon jälkeen*

Viekiraxin annon jälkeen ombitasviiri-, paritapreviiri- ja ritonaviiri-altistusten muutokset lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla olivat samaa luokkaa kuin muutokset Viekiraxia ja dasabuviiria käytettäessä. Muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkitseviä.

#### *Maksan vajaatoiminta*

##### *Viekiraxin ja dasabuviirin annon jälkeen*

Ombitasviirin (25 mg), paritapreviirin (200 mg) ja ritonaviirin (100 mg) yhdistelmän farmakokinetiikkaa yhdessä dasabuviirin (400 mg) kanssa arvioitiin tutkittavilla, joilla ei ollut HCV-infektiota, mutta joilla oli lievä (Child–Pugh-luokka A), keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) tai vaikea (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta.

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla paritapreviirin  $C_{\max}$ - ja AUC-keskiarvot pienenevät 29–48 %, ritonaviirin 34–38 % ja ombitasviirin enintään 8 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksatoiminta oli normaali.

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ombitasviirin  $C_{\max}$ - ja AUC-keskiarvot pienenevät 29–30 % ja ritonaviirin 30–33 % ja paritapreviirin  $C_{\max}$ - ja AUC-keskiarvot suurenevät 26–62 % verrattuna tutkittaviin, joiden maksatoiminta oli normaali (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla paritapreviirin  $C_{\max}$ - ja AUC-keskiarvot suurenevät 3,2–9,5-kertaisesti. Ritonaviirin  $C_{\max}$ -keskiarvot olivat 35 % pienemmät ja AUC-keskiarvot 13 % suuremmat ja ombitasviirin  $C_{\max}$ -keskiarvot pienenevät 68 % ja AUC-keskiarvot 54 % verrattuna tutkittaviin, joilla maksatoiminta oli normaali. Tämän vuoksi Viekiraxia ei pidä käyttää potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kun HCV-positiivisia tutkittavia verrattiin tutkittaviin, joilla ei ollut kirroosia, paritapreviirin AUC suureni 2,2–2,4-kertaiseksi tutkittavilla, joilla oli kompensoitunut kirroosi (Child–Pugh-luokka A), ja 3–4-kertaiseksi tutkittavilla, joilla oli Child–Pugh-luokan B kirroosi.

#### *Viekiraxin annon jälkeen*

Ombitasviirin (25 mg), paritapreviirin (200 mg) ja ritonaviirin (100 mg) yhdistelmän farmakokinetiikkaa ei arvioitu tutkittavilla, joilla on lievä (Child–Pugh-luokka A), keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) ja vaikea (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta. Ombitasviirin (25 mg), paritapreviirin (200 mg) ja ritonaviirin (100 mg) sekä dasabuviirin (400 mg) yhdistelmän farmakokinetiikan arvioinnin tulokset voidaan ekstrapoloida ombitasviirin (25 mg), paritapreviirin (200 mg) ja ritonaviirin (100 mg) yhdistelmään.

#### *Pediatriset potilaat*

Viekiraxin farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla ei ole varmistettu (ks. kohta 4.2).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### *Ombitasviiri*

Ombitasviiri ja sen tärkeimmät inaktiiviset metaboliitit ihmisellä (M29, M36) eivät olleet genotoksisia *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa, mukaan lukien bakteereilla tehty mutageenisuustutkimus, ihmisen äärisveren lymfosyyteillä tehty kromosomipoikkeavuuskoe ja hiiren *in vivo* -mikrotumatesti.

Ombitasviiri ei ollut karsinogeeninen 6 kk tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä suurimmallakaan tutkitulla annoksella (150 mg/kg/vrk), jonka aiheuttamat ombitasviirin AUC-altistukset olivat noin 26-kertaiset verrattuna altistuksiin ihmisellä, kun käytössä on suositeltu kliininen 25 mg annos.

Ombitasviiri ei myöskään ollut karsinogeeninen 2 kk tutkimuksessa rotalla suurimmallakaan tutkitulla annoksella (30 mg/kg/vrk), jonka aiheuttamat ombitasviirin altistukset olivat noin 16-kertaiset verrattuna altistuksiin ihmisellä, kun käytössä on 25 mg annos.

Ombitasviiri on aiheuttanut epämuodostumia kaneilla suurimmilla mahdollisilla altistuksilla, jotka olivat 4 kertaa suurempia kuin suositellun kliinisen annoksen AUC-altistus. Epämuodostumien ilmaantuvuus oli vähäistä, ja koski lähinnä silmiä (pienisilmäisyys) ja hampaita (etuhampaiden puuttuminen). Hiirillä avointen silmäluomien ilmaantuvuus lisääntyi ombitasviiria saaneiden emojen sikiöillä, mutta yhteys ombitasviirihoitoon on kuitenkin epävarma. Ombitasviirin tärkeimmät inaktiiviset metaboliitit ihmisellä eivät olleet teratogeenisiä hiirellä, kun altistukset olivat noin 26 kertaa suuremmat kuin ihmisellä suositeltua kliinistä annosta käytettäessä. Ombitasviiri ei vaikuttanut hedelmällisyyteen hiirillä arvioituna.

Muuttumaton ombitasviiri oli vallitseva komponentti imettävien rottien maidossa, eikä sillä ollut vaikutusta imetettäviin poikasiin. Minimaalinen osa ombitasviirista peräisin olevasta materiaalista läpäisi istukan tiineillä rotilla.

#### *Paritapreviiri/ritonaviiri*

Paritapreviiri oli positiivinen *in vitro* -kromosomipoikkeavuuskokeessa ihmisellä. Paritapreviiri oli negatiivinen bakteereilla tehdyssä mutaatiomäärityksessä ja kahdessa geneettisessä *in vivo* -toksikologiamäärityksessä (rotan luuytimen mikrotumatesti ja rotan maksan komeettamääritys).

Paritapreviiri/ritonaviiri ei ollut karsinogeeninen 6 kk:n tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä suurimmallakaan tutkitulla annoksella (300 mg/30 mg/kg/vrk), jonka aiheuttamat paritapreviirin AUC-altistukset olivat noin 38-kertaiset verrattuna altistuksiin ihmisellä, kun käytössä on suositeltu 150 mg annos. Paritapreviiri/ritonaviiri ei ollut karsinogeeninen myöskään 2 vuoden tutkimuksessa rotalla suurimmallakaan tutkitulla annoksella (300 mg/30 mg/kg/vrk), jonka aiheuttamat paritapreviirin AUC-altistukset olivat noin 8-kertaiset verrattuna altistuksiin ihmisellä, kun käytössä on 150 mg annos.

Paritapreviiri/ritonaviiri on aiheuttanut epämuodostumia (avoimia silmäluomia) hiirillä altistuksilla, jotka olivat 32/8 kertaa suurempia kuin suositellun kliinisen annoksen aiheuttama altistus ihmisellä. Ilmaantuvuus oli vähäistä. Paritapreviiri/ritonaviiri ei vaikuttanut rottien alkioiden/sikiöiden elinkelpoisuuteen eikä hedelmällisyyteen altistuksilla, jotka olivat 2–8 kertaa suurempia kuin suositellun kliinisen annoksen aiheuttama altistus ihmisellä.

Paritapreviiri ja sen hydrolyysituote M13 olivat vallitsevat komponentit imettävien rottien maidossa, eikä niillä ollut vaikutusta imetettäviin poikasiin. Minimaalinen osa paritapreviirista peräisin olevasta materiaalista läpäisi istukan tiineillä rotilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Kopovidoni  
Tokofersolaani  
Propyleeniglykolimonolauraatti  
Sorbitaanimonolauraatti  
Kolloidinen vedetön piidioksidi (E 551)  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E 1203)  
Makrogoli (3350)  
Talkki (E 553b)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Punainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PE/PCTFE-alumiinifolioläpipainopakkaukset.  
Pakkauksessa 56 tablettia (monipakkaus, joka sisältää neljä 14 tabletin sisäpakkausta).

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/982/001



**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN  
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 tammikuu 2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19 syyskuu 2019

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
SAKSA

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

### • Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

### • Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### • Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan arvioida Viekiraxiin liittyvää maksasolusyövän uusiutumista, myyntiluvan haltijan on toteutettava sovitun protokollan mukainen prospektiivinen turvallisuustutkimus käyttämällä hyvin määritellystä potilaskohortista saatuja tietoja ja toimitettava tutkimuksen tulokset. Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava määräaikaan mennessä.	Vuoden 2021 kolmas vuosineljännes

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**56 kalvopäällysteistä tablettia (4 pakkausta à 14) sisältävän monipakkauksen ulkopakkaus – sisältää blue box -tiedot**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ombitasviiri / paritapreviiri / ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg ombitasviiria, 75 mg paritapreviiria ja 50 mg ritonaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus: 56 (4 pakkausta à 14) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta  
Ota **kaksi** tablettia aamuisin

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/982/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

viekirax

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Monipakkauksen 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä sisäpakkaus – ilman blue box -tietoja**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ombitasviiri / paritapreviiri / ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 12,5 mg ombitasviiria, 75 mg paritapreviiria ja 50 mg ritonaviiria.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
Osa monipakkausta; ei voida myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta  
Ota **kaksi** tablettia aamuisin

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/14/982/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

viekirax

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg tabletit  
ombitasviiri / paritapreviiri / ritonaviiri

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AbbVie (logona)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Viekirax on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viekirax-valmistetta
3. Miten Viekirax-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viekirax-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Viekirax on ja mihin sitä käytetään**

Viekiraxin sisältämät vaikuttavat aineet ovat ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviiri. Se on viruslääke, jota käytetään kroonisen (pitkäaikaisen) hepatiitti C:n hoitoon aikuisilla. Kyseessä on hepatiitti C -viruksen aiheuttama tarttuva maksatauti.

Kolmen vaikuttavan aineen yhdistelmävaikutus estää hepatiitti C -virusta lisääntymästä ja tartuttamasta uusia soluja. Näin virus poistuu verestä ajan kuluessa. Ombitasviiri ja paritapreviiri estävät kahta proteiinia, jotka ovat välttämättömiä viruksen lisääntymiselle. Ritonaviiri toimii tehosteena, joka pidentää paritapreviirin vaikutusta elimistössä.

Viekirax-tabletteja otetaan yhdessä muiden viruslääkkeiden kuten dasabuviirin ja ribaviriinin kanssa. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, mitä näistä lääkkeistä Viekirax-tablettien kanssa otetaan.

On hyvin tärkeää lukea myös muiden Viekirax-tablettien lisäksi käyttämiesi viruslääkkeiden pakkausseloste. Jos sinulla on kysyttävää lääkkeistä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viekirax-valmistetta**

**Älä ota Viekirax-valmistetta**

- jos olet allerginen ombitasviirille, paritapreviirille, ritonaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on muita keskivaikeita tai vaikeita maksavaivoja kuin hepatiitti C.
- jos otat jotakin seuraavassa taulukossa mainituista lääkkeistä. Vakavia tai henkeä uhkaavia vaikutuksia voi esiintyä, jos Viekirax-tabletteja otetaan näiden lääkkeiden kanssa. Nämä lääkkeet voivat muuttaa Viekirax-tablettien vaikutusta ja päinvastoin.

<b>Lääkkeet, joita ei saa ottaa Viekirax-tablettien kanssa</b>	
<b>Lääke tai vaikuttava aine</b>	<b>Lääkkeen käyttötarkoitus</b>
alfutsosiini	eturauhasen liikakasvu
amiodaroni, disopyramidi, dronedaroni	sydämen rytmihäiriöiden korjaus
astemitsoli, terfenadiini	allergiaoireet. Näitä lääkkeitä voi saada ilman reseptiä.
atorvastatiini, lovastatiini, simvastatiini, lomitapidi	kolesterolin alentamiseen
karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali	epilepsia
sisapridi	tiettyjen mahavaivojen lievitys
klaritromysiini, fusidiinihappo, rifampisiini, telitromysiini	bakteeri-infektioihin
kolkisiini potilaille, joilla on vakava munuais- tai maksavaiva	kihti
konivaptaani	veren natriumarvojen normalisointi
efavirentsi, etraviriini, lopinaviiri/ritonaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri, nevirapiini, indinaviiri, kobisistaatti	HIV-infektio
apalutamidi, entsalutamidi	eturauhassyöpä
ergotamiini, dihydroergotamiini	migreenipäänsärky
ergonoviini, metyyliergometriini	synnytys
etinyyliestradiolia sisältävät valmisteet, esimerkiksi useimmat ehkäisytabletit ja ehkäisyrenkaat	raskauden ehkäisy
itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli	sienitulehdukset
midatsolaami, triatsolaami (suun kautta otettuna)	ahdistuneisuus tai nukkumisvaikeudet
mitotaani	lisämunuaisten pahanlaatuisten kasvainten oireet
pimotsidi, lurasidoni	skitsofrenia
ketiapiini	skitsofrenia, kaksisuuntainen mielialahäiriö ja vakava masennus
kinidiini	epänormaali sydämen rytmi tai malaria
ranolatsiini	krooninen rasisurintakipu
salmeteroli	astma
sildenafilfiili	kun valmistetta käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon
mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> )	rohdosvalmiste ahdistuneisuuteen ja lievään masennukseen. Tätä valmistetta saa ilman reseptiä.
tikagrelori	estää veren hyytymisen

Älä ota Viekirax-tabletteja, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Viekirax-tablettien ottoa.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viekirax-valmistetta, jos

- sinulla on jokin muu maksasairaus kuin hepatiitti C.
- sinulla on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta tarkkailla sinua tarkemmin.
- sinulla on diabetes. Veresi glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteslääkkeitäsi pitää muuttaa Viekirax-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verensokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) Viekirax-valmisteen kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos sinulla on seuraavia oireita Viekiraxin ja dasabuviirin käytön aikana, sillä ne voivat olla merkki maksavaivojen pahenemisesta:

- pahoinvointi, oksentelu tai ruokahaluttomuus
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- normaalia tummempi virtsa
- sekavuus
- vatsan alueen turvotus.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma asiasta), kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Viekirax-tablettien ottoa.

Kerro lääkärille, jos sinulla on aiemmin ollut masennusta tai jokin muu psyykinen sairaus. Joillakin tätä lääkettä käyttävillä potilailla on ilmoitettu masennusta, myös itsemurha-ajatuksia ja itsemurha-käyttäytymistä. Näitä oireita on ollut erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut masennusta tai jokin muu psyykinen sairaus, sekä potilailla, jotka käyttävät ribaviriinia tämän lääkkeen kanssa. Sinun tai sinusta huolehtivan henkilön on myös heti kerrottava lääkärille, jos käytöksesi tai mielialasi muuttuu tai jos sinulla on itsemurha-ajatuksia.

### **Verikokeet**

Lääkäri tekee verikokeita ennen Viekirax-hoitoa, hoidon aikana ja hoidon jälkeen, jotta hän voi

- päättää, mitä muita lääkkeitä sinun on otettava Viekirax-tablettien kanssa ja miten pitkään.
- vahvistaa, onko hoito vaikuttanut ja onko hepatiitti C -virus poistunut.
- tutkia, ovatko Viekirax tai muut viruslääkkeet, joita lääkäri on määrännyt käytettäväksi Viekirax-tablettien kanssa (esim. dasabuviiri ja ribaviriini), aiheuttaneet haittavaikutuksia.

### **Lapset ja nuoret**

Viekirax-tabletteja ei saa antaa lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille. Viekirax-tablettien käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole vielä tutkittu.

### **Muut lääkevalmisteet ja Viekirax**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai ennen kun aloitat käyttämään muita lääkkeitä.

Joitakin lääkkeitä **ei saa ottaa** Viekirax-tablettien kanssa – ks. edeltävä taulukko (Lääkkeet, joita ei saa ottaa Viekirax-tablettien kanssa).

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle** ennen Viekirax-tablettien ottoa, jos käytät jotakin seuraavassa taulukossa mainituista lääkkeistä. Lääkärin on ehkä muutettava näiden lääkkeiden annosta. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Viekiraxin ottamista myös, jos käytät hormonaalista ehkäisyvalmistetta. Ks. raskauden ehkäisyä koskeva kohta jäljempänä.

<b>Lääkkeet, joiden käytöstä on kerrottava lääkärille ennen Viekirax-tablettien ottoa</b>	
<b>Lääke tai vaikuttava aine</b>	<b>Lääkkeen käyttötarkoitus</b>
alpratsolaami, diatsepaami	ahdistuneisuus, paniikkikohtaukset ja nukkumisvaikeudet
siklosporiini, everolimuusi, sirolimuusi, takrolimuusi	immuunijärjestelmän toiminnan lamaaminen
syklobentsapriini, karisoprodoli	lihassupistukset
kolkisiini potilailla, joilla munuaisten ja maksan toimintakoetulokset ovat normaalit	kihtikohtauksen tai perinnöllisen Välimeren kuumeen hoitoon
digoksiini, amlodipiini, nifedipiini, valsartaani, diltiatseemi, verapamiili, kandesartaani, losartaani	sydänvaivat tai kohonnut verenpaine
enkorafenibi	ihosyöpä
furosemidi	nesteen liiallinen kertyminen elimistöön
fostamatinibi	alhaisen verihutalemäärän hoitoon
hydrokodoni	kipu
levotyroksiini	kilpirauhasvaivat
rilpiviriini, darunaviiri, atatsanaviiri	HIV-infektio
omepratsoli, lansopratsoli, esomepratsoli	mahahaava tai muut mahavaivat
ibrutinibi, imatinibi	tiettyjen verisyöpien hoitoon
fluvastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini	veren kolesterolipitoisuuden pienentäminen
dabigatraani	verenhennukseen
feksofenadiini	heinänuha
s-mefenytioini	epilepsia
sulfasalatsiini	tulehduksellinen suolistotauti
repaglinidi	verensokerin alentamiseen
erytromysiini	bakteeri-infektioihin
steroidi- tai kortikosteroidilääkkeet (esim. flutikasoni)	useat erilaiset vaivat, mm. vakavat sairaudet ja allergia
tratsodoni	ahdistuneisuus ja masennus
varfariini sekä muut lääkkeet, joita kutsutaan K-vitamiiniantagonisteiksi*	verenhennukseen

\*Lääkärisi saattaa määrätä, että verikokeita otetaan aiempaa tiheämmin veren hyytymisen tarkistamiseksi.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma asiasta), kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Viekirax-tablettien ottoa.

## **Raskaus ja raskauden ehkäisy**

Viekiraxin raskauden aikaisia vaikutuksia ei tunneta. Viekiraxia ei saa käyttää raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.

- Sinun tai kumppanisi on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana. Etinyyliestradiolia sisältäviä ehkäisyvalmisteita ei voida käyttää yhdessä Viekiraxin kanssa. Kysy lääkäriltä itsellesi sopivimmasta ehkäisymenetelmästä.

Erityiset varotoimet ovat tarpeen, jos Viekiraxia käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa. Ribaviriini voi aiheuttaa vaikeita kehityshäiriöitä. Ribaviriini säilyy elimistössä pitkään hoidon päätyttyä, joten tehokasta ehkäisyä on käytettävä sekä hoidon ajan että jonkin aikaa hoidon päätyttyä.

- Ribaviriiniin liittyy kehityshäiriöiden riski, jos ribaviriinia käyttävä naispotilas tulee raskaaksi.

- Ribaviriiniin liittyy kehityshäiriöiden riski myös, jos ribaviriinia käyttävän miespotilaan naispuolinen kumppani tulee raskaaksi.
- Lue huolellisesti raskauden ehkäisyä koskeva kohta ribaviriinin pakkausselosteesta. On tärkeää, että sekä miehet että naiset lukevat tiedot.
- Jos tulet raskaaksi tai kumppanisi tulee raskaaksi Viekiraxin ja ribaviriinin käytön aikana tai hoidon jälkeisinä kuukausina, ota heti yhteys lääkäriin.

### **Imetys**

Viekirax-hoidon aikana ei saa imettää. Ei tiedetä, erittyvätkö Viekirax-tablettien vaikuttavat aineet (ombitasviiri, paritapreviiri ja ritonaviriiri) rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Joillain potilailla on esiintynyt voimakasta väsymystä, kun he ovat saaneet hepatiitti C -infektion hoitoon Viekiraxia yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Jos sinulla on väsymystä, älä aja äläkä käytä koneita.

## **3. Miten Viekirax-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Viekirax-tabletteja otetaan yleensä yhdessä muiden viruslääkkeiden kuten dasabuviirin ja ribaviriinin kanssa.

### **Annostus**

Suosittelut annos on kaksi tablettia samanaikaisesti otettuna aamuisin.

### **Lääkkeen ottaminen**

- Ota tabletit aamuisin ruokailun yhteydessä. Kaikenlaiset ruoat käyvät yhtä hyvin.
- Nielaise tabletit kokonaisina veden kanssa.
- Tabletteja ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa, sillä ne saattavat maistua kitkerältä.

### **Miten kauan Viekirax-valmistetta otetaan**

Viekirax-tabletteja otetaan 8, 12 tai 24 viikon ajan. Lääkäri kertoo, miten kauan hoito kestää. Älä lopeta Viekirax-tablettien ottoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. On erittäin tärkeää, että jatkat hoidon loppuun asti. Näin lääkkeet tehoavat hepatiitti C -virusinfektioon parhaiten.

### **Jos otat enemmän Viekirax-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa suositeltua suuremman annoksen, ota heti yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimpään sairaalaan. Ota tablettipakkaus mukaasi. Siten sinun on helppo selittää, mitä valmistetta olet ottanut.

### **Jos unohdat ottaa Viekirax-valmistetta**

On tärkeää, että et unohda ottaa Viekirax-annosta. Jos kuitenkin unohdat ottaa annoksen ja seuraavaan annokseen on:

- **yli 12 tuntia** – ota unohtunut annos ruokailun yhteydessä mahdollisimman pian.
- **alle 12 tuntia** – älä ota unohtunutta annosta, vaan ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan ruokailun yhteydessä.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.



#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

**Lopeta Viekiraxin ottaminen, ja ota heti yhteys lääkäriin tai hakeudu hoitoon, jos jotakin seuraavaa tapahtuu:**

**Haittavaikutukset Viekiraxin käytössä, kun sitä käytetään yhdessä dasabuviiriin kanssa tai ilman sekä ribaviriinin kanssa tai ilman:**

**Tuntematon:** koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin

- Vakavat allergiset reaktiot, joiden oireita voivat olla
  - hengitysvaikeus tai nielemisvaikeus
  - huimaus tai heikotus, joka voi aiheutua alhaisesta verenpaineesta
  - kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoaminen
  - ihottuma tai ihon kutina.
  
- Maksavaivojen pahentuminen, minkä oireita voivat olla
  - pahoinvointi, oksentelu tai ruokahaluttomuus
  - ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
  - normaalia tummempi virtsa
  - sekavuus
  - vatsan alueen turvotus.

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista.**

**Haittavaikutukset Viekirax-tablettien ja dasabuviirin käytössä:**

**Yleiset:** enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- kutina.
  
- Harvinaiset:** enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta
- Ihoturvotus, jota voi esiintyä missä tahansa osassa elimistöä, myös kasvoissa, kielessä tai nielussa, ja joka voi aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia (angioedeema).

**Haittavaikutukset Viekirax-tablettien, dasabuviirin ja ribaviriinin käytössä:**

**Hyvin yleiset:** yli 1 käyttäjällä 10:stä

- väsymys
- pahoinvointi
- kutina
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- voimattomuus
- ripuli.

**Yleiset:** enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- anemia (veren punasolumäärän pieneneminen)
- oksentelu.

**Melko harvinaiset:** enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- nestehukka.

**Harvinaiset:** enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta

- Ihoturvotus, jota voi esiintyä missä tahansa osassa elimistöä, myös kasvoissa, kielessä tai nielussa, ja joka voi aiheuttaa nielemis- tai hengitysvaikeuksia (angioedeema).

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Viekirax-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Viekirax sisältää

- Yksi tabletti sisältää 12,5 mg ombitasviiria, 75 mg paritapreviiria ja 50 mg ritonaviiria.
- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: kopovidoni, tokofersolaani, propyleeniglykolimonolauraatti, sorbitaanimonolauraatti, kolloidinen vedetön piidioksidi (E 551), natriumstearyylifumaraatti.
  - Tabletin kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi (E 1203), makrogoli (3350), talkki (E 553b), titaanidioksidi (E 171) ja punainen rautaoksidi (E 172).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Viekirax-tabletit ovat vaaleanpunaisia, pitkänomaisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat kooltaan 18,8 mm x 10,0 mm ja joissa on merkintä ”AV1”. Viekirax-tabletit on pakattu 2 tablettia sisältäviin foliöläpipainopakkauksiin. Yksi pakkaus sisältää 56 tablettia (monipakkaus, joka sisältää neljä 14 tabletin sisäpakkausta).

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### **Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### **България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: +354 535 7000

**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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu>.