

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 12,5 mg af ombitasvíri, 75 mg af parítaprevíri og 50 mg af ritonavíri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Bleikar, ílangar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, 18,8 mm x 10,0 mm að stærð, ígreyphtar á annarri hliðinni með „AV1“.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Viekirax er ætlað, ásamt öðrum lyfjum, til notkunar við meðferð á langvinnri lifrabólgu C (CHC) hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Hvað varðar virkni gegn tilteknum arfgerðum lifrabólguveiru C (HCV), sjá kafla 4.4 og 5.1.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Viekirax skal hefja og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með langvinna lifrabólgu C.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af Viekirax til inntöku er tvær 12,5 mg / 75 mg / 50 mg töflur einu sinni á sólarhring með mat.

Viekirax skal nota samhliða öðrum lyfjum við meðferð á HCV (sjá töflu 1).

**Tafla 1. Lyf sem ráðlagt er að gefin séu samhliða og meðferðarlengd með Viekirax eftir sjúklingahópum**

Sjúklingahópar	Meðferð*	Lengd
<b>Arfgerð 1b án skorpulifrar eða með einkennalaus skorpulifur</b>	Viekirax + dasabuvir	12 vikur  Íhuga má 8 vikur hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum sýktum af arfgerð 1b með litla til meðallagi mikla bandvefsmýndun** (sjá kafla 5.1 GARNET rannsókn)
<b>Arfgerð 1a án skorpulifrar</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	12 vikur
<b>Arfgerð 1a með einkennalaus skorpulifur</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	24 vikur (sjá kafla 5.1)
<b>Arfgerð 4 án skorpulifrar eða með einkennalaus skorpulifur</b>	Viekirax + ribavirin	12 vikur
<p>* Athugið: Fylgið ráðlögðum skömmtum fyrir arfgerð 1a hjá sjúklingum þar sem undirflokkur arfgerðar 1 er ekki þekktur eða eru með blandaða sýkingu af arfgerð 1.</p> <p>** Þegar alvarleiki lifrarsjúkdóms er metinn með aðferðum sem ekki eru ífarandi, bætir samsetning af lífmerkjum í blóði eða samsetning mælinga á stífni lifrar og blóðprófum nákvæmni og ætti að framkvæma fyrir 8 vikna meðferð hjá öllum sjúklingum með meðallagi mikla bandvefsmýndun.</p>		

Varðandi sérstök skammtafyrirmæli fyrir dasabuvir og ribavirin, þ.m.t. skammtabreytingar, sjá viðeigandi samantekt á eiginleikum ribavirins.

#### *Ef gleymist að nota skammt*

Ef skammtur af Viekirax gleymist skal taka ávísaðan skammt innan 12 klst. Ef lengri tími en 12 klst. eru liðnir frá þeim tíma sem Viekirax er vanalega tekið skal EKKI taka skammtinn sem gleymdist og sjúklingur skal taka næsta skammt samkvæmt skammtaáætluninni. Segja skal sjúklingum að taka ekki tvöfaldan skammt.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Samhliðasýking HIV-1*

Fylgja á ráðlögðum skömmtum í töflu 1. Sjá kafla 4.4 og kafla 4.5 vegna ráðlagðra skammta fyrir HIV veirulyf. Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.8 og 5.1.

##### *Lifrarþegar*

Meðferð með Viekirax og dasabuviri samhliða ribavirini er ráðlögð í 24 vikur hjá lifrarþegum með HCV sýkingu af arfgerð 1. Mælt er með Viekirax samhliða ribavirini hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 4. Í upphafi meðferðar gæti minni skammtur af ribavirini átt við. Í rannsókninni sem gerð var eftir lifrarígræðslu var skömmtun ribavirins einstaklingsbundin og flestir þátttakenda fengu 600 til 800 mg á sólarhring (sjá kafla 5.1). Sjá kafla 4.5 vegna ráðlagðra skammta af calcineurin blokkum.

##### *Aldraðir*

Ekki er ástæða til að aðlaga skammta Viekirax hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á aðlögun Viekirax skammta hjá sjúklingum með væga, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi í skilun (sjá kafla 5.2). Fyrir sjúklinga sem þurfa ribavirin er vísað í upplýsingar um notkun handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavirin.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf á aðlögun Viekirax skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A). Ekki skal nota Viekirax hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C) (sjá kafla 4.3 og 5.2).

### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Viekirax hjá börnum undir 18 ára aldri. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi.

### Lyfjagjöf

Filmuhúðuðu töflurnar eru til inntöku. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að gleypa töflurnar í heilu lagi, (þ.e.a.s. ekki skal tyggja, brjóta eða leysa upp töfluna). Til að hámarka frásog skal taka Viekirax töflur með mat, án tillits til fitu- eða hitaeiningainnihalds (sjá kafla 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með í meðallagi til alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C) (sjá kafla 5.2).

Notkun lyfja sem innihalda etínýlestradíól eins og flest samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku og getnaðarvarnarhringir í leggöng innihalda (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Lyf sem eru að miklu leyti háð CYP3A fyrir úthreinsun og þar sem hækkuð plasmagildi tengjast alvarlegum aukaverkunum má ekki gefa samhliða Viekirax (sjá kafla 4.5). Sjá dæmi hér að neðan.

CYP3A4 hvarfefni:

- alfuzosin hýdróklóríð
- amiodaron, disopyramid, dronedaron, quinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- cisaprid
- colchicin hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi
- ergotamin, díhydroergotamin, ergonovin, methylergometrin
- fusidic sýra
- lomitapid
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidon
- midazolam til inntöku, triazolam
- pimozid
- quetiapin
- salmeterol
- sildenafil (þegar það er notað við lungnaháþrýstingi)
- ticagrelor

Búast má við að lyf sem eru gefin samhliða Viekirax, með eða án dasabuvirs og sem eru öflugir eða meðalöflugir ensímvírkjar dragi úr plasmabéttni ombitasvirs, paritaprevirs og ritonavirs og minnki meðferðarvirgni og má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.5). Dæmi um öfluga eða meðalöfluga ensímvírkja sem ekki má nota eru gefin hér fyrir neðan.

Ensímvírkjar:

- carbamazepin, phenytoin, phenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- apalutamid, enzalutamid

- mitotan
- rifampicin
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Gera má ráð fyrir að samhliða notkun Viekirax með eða án dasabuvirs og lyfja sem eru öflugir hemlar á CYP3A4 auki þéttni paritaprevirs í plasma og má ekki ekki gefa samhliða Viekirax (sjá kafla 4.5). Dæmi um öfluga CYP3A4 hemla sem ekki má nota má sjá að neðan.

CYP3A4 hemlar:

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

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Almennt

Ekki er ráðlagt að gefa Viekirax sem einlyfjameðferð og verður að nota lyfið samhliða öðrum lyfjum til meðferðar á lifrabólgu C sýkingum (sjá kafla 4.2 og 5.1).

##### Hætta á versnandi lifrarstarfsemi og lifrabilun hjá sjúklingum með skorpulifur

Greint hefur verið frá versnandi lifrarstarfsemi og lifrabilun þ.m.t. lifrarígræðslu eða banvænum tilvikum eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Viekirax með og án dasabuvirs og með og án ribavirins. Hjá flestum þeirra sjúklinga þar sem þessi alvarlegu tilvik komu fram voru vísbendingar um langt gengna skorpulifur eða skorpulifur ásamt versnandi lifrarstarfsemi áður en meðferð hófst. Þó erfitt sé að staðfesta að um orsakatengsl sé að ræða vegna langt gengins lifrarsjúkdóms sem er til staðar er ekki hægt að útiloka mögulega áhættu.

Ekki skal nota Viekirax hjá sjúklingum með í meðallagi til alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C) (sjá kafla 4.2, 4.3, 4.8 og 5.2).

Sjúklingar með skorpulifur:

- Fylgjast á með klínískum vísbendingum og einkennum versnandi lifrarstarfsemi (eins og vökva í kviðarholi, lifrarheilakvilla, blæðingu frá æðagúlum).
- Mæla á gildi lifrarprófa m.a. gildi bundins bílirúbíns við upphaf meðferðar, á fyrstu 4 vikum meðferðar og síðan eins og við á klínískt.
- Hætta á meðferð ef vísbendingar eru um versnandi lifrarstarfsemi.

##### ALAT-hækkun

Meðan á klínískum rannsóknum á Viekirax og dasabuviri stóð, með eða án ribavirins, kom fram tímabundin hækkun á ALAT sem nam allt að meira en 5-földu gildi eðlilegra efri marka hjá u.þ.b. 1% þátttakenda (35 af 3.039). Hækkunar ALAT voru einkennalausar og komu vanalega fram á fyrstu 4 vikum meðferðar, án samhliða hækkunar bílirúbíns og lækkaði innan u.þ.b. tveggja vikna frá upphafi hækkunar með áframhaldandi notkun Viekirax og dasabuvirs, með eða án ribavirins.

Þessar hækkunar ALAT voru marktækt algengari í undirflokki þátttakenda sem notuðu lyf sem innihéldu etínýlestradíól, svo sem samsetta getnaðarvörn til inntöku eða getnaðarvarnarhringi í leggöng (6 af 25 þátttakendum); (sjá kafla 4.3). Aftur á móti var tíðni hækkunar ALAT hjá þátttakendum sem notuðu aðrar gerðir af estrógeni, sem vanalega eru notaðar sem uppbótarmeðferð á hormónum (þ.e. estradíól til inntöku og staðbundinnar notkunar og samtengd estrógen), svipuð og tíðni hjá þátttakendum sem notuðu ekki lyf sem innihéldu estrógen (u.þ.b. 1% í hvorum hópi).

Áður en meðferð hefst með Viekirax með eða án dasabuvirs verða sjúklingar sem nota lyf sem innihalda etínýlestradíól (þ.e. flest samsett getnaðarvarnarlyf til inntöku eða getnaðarvarnarhringi í leggöng) að skipta yfir í aðra gerð getnaðarvarna (þ.e. getnaðarvarna með prógestíni eingöngu eða getnaðarvarna án hormóna) (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Þó að hækkar á ALAT í tengslum við Viekirax og dasabuvir hafi verið án einkenna, skal leiðbeina sjúklingum að fylgjast með fyrstu vísbendingum um lifrabólgu, svo sem þreytu, máttleysi, lystarleysi, ógleði og uppköstum sem og einkennum sem koma síðar fram svo sem gulu og ljósum hægðum og hafa tafarlaust samband við lækni ef slík einkenni koma fram. Ekki er nauðsynlegt að fylgjast reglulega með lifrarendímum hjá sjúklingum sem eru ekki með skorpulifur (sjá að ofan um skorpulifur). Ef meðferð er hætt snemma getur það leitt til ónæmis fyrir lyfinu, en ekki er vitað hvort það hafi áhrif á meðferð síðar.

#### Meðganga og samhliða notkun ribavirins

Sjá einnig kafla 4.6.

Gæta þarf ítrustu varúðar til að forðast að þungun eigi sér stað hjá kvenkyns sjúklingum og kvenkyns mökum karlkyns sjúklinga þegar Viekirax er notað samhliða ribavirini, sjá kafla 4.6 og frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum ribavirins.

#### Notkun með tacrolimusi, sirolimusi og everolimusi

Samhliða gjöf Viekirax og dasabuvirs með tacrolimusi, sirolimusi eða everolimusi til altækrar notkunar eykur þéttni ónæmisbælandi lyfsins vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs (sjá kafla 4.5). Alvarleg og/eða lífshættuleg tilvik hafa komið fram við samhliða gjöf Viekirax og dasabuvirs ásamt tacrolimusi til altækrar notkunar og búast má við svipaðri hættu með sirolimusi og everolimusi.

Forðast á samhliðanotkun tacrolimus eða sirolimus með Viekirax og dasabuviri nema ávinningur sé meiri en áhættan. Ef tacrolimus eða sirolimus er notað ásamt Viekirax og dasabuvir, skal gæta varúðar og í kafla 4.5 má finna ráðlagða skammta og áætlun um eftirlit. Ekki er hægt að nota everolimus þar sem hentugur styrkleiki fyrir skammtaádlögun er ekki fyrir hendi.

Fylgjast skal með þéttni tacrolimus eða sirolimus í heilblóði við upphaf og meðan á samhliða gjöf með Viekirax og dasabuviri stendur og aðlaga skammtinn og/eða tíðni skammta eins og þörf er á. Fylgjast skal reglulega með sjúklingum með tilliti til breytinga á nýrnastarfsemi eða aukaverkana í tengslum við tacrolimus eða sirolimus. Vísað er til samantektar á eiginleikum lyfs fyrir tacrolimus eða sirolimus fyrir frekari leiðbeiningar um skammta og eftirlit.

#### Arfgerðarsértæk virkni

Sjá kafla 4.2 vegna ráðlagðra meðferðaráætlana við mismunandi HCV arfgerðum. Sjá kafla 5.1 vegna arfgerðasértækrar veirufræðilegrar og klínískrar virkni.

Ekki hefur verið sýnt fram á virkni Viekirax hjá sjúklingum með HCV arfgerðir 2, 3, 5 og 6 og því skal ekki nota Viekirax við meðferð sjúklinga sem sýktir eru af þessum arfgerðum.

#### Samhliða lyfjagjöf með öðrum veiruhamlandi lyfjum með beina verkun gegn HCV

Sýnt hefur verið fram á verkun og öryggi Viekirax samhliða dasabuviri og/eða ribavirini. Gjöf Viekirax samhliða öðrum veiruhamlandi lyfjum hefur ekki verið rannsökuð og því ekki hægt að ráðleggja slíkt.

### Endurtekin meðferð

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun Viekirax hjá sjúklingum sem áður hafa verið útsettir fyrir Viekirax eða lyfjum í sama flokki og þau sem eru í Viekirax (NS3/4A hemlar eða NS5A hemlar). Sjá einnig kafla 5.1 varðandi krossónæmi.

### Notkun sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A (t.d. fluticasoni)

Gæta skal varúðar þegar Viekirax er gefið með fluticasoni eða öðrum sykursterum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða notkun sykurstera til innöndunar sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A geta aukið altæka útsetningu fyrir sykursterum og tilkynnt hefur verið um Cushing heilkenni og afleidda bælingu nýrnahetna þar sem meðferðaráætlun með ritonavir kemur við sögu. Samhliðanotkun Viekirax og sykurstera, einkum langtímanotkun, skal aðeins hefja ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hættan á altækum áhrifum barkstera (sjá kafla 4.5).

### Notkun með colchicini

Ekki hefur verið sýnt fram á milliverkun Viekirax með eða án dasabuvirs og colchicins. Mælt er með minnkun skammts af colchicini eða að gert verði hlé á meðferð með colchicini hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- og lifrarstarfsemi ef þörf er á meðferð með Viekirax með eða án dasabuvirs (sjá kafla 4.5). Ekki skal gefa sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi colchicin með Viekirax með eða án dasabuvirs (sjá kafla 4.3 og 4.5).

### Notkun með statínum

Frábending er fyrir notkun simvastatins, lovastatins og atorvastatin (sjá kafla 4.3 og 4.5).

### *Rosuvastatin*

Búist er við að Viekirax með dasabuviri auki útsetningu fyrir rosuvastatini meira en 3-falt. Ef gefa þarf meðferð með rosuvastatini á meðferðartímanum skal daglegur hámarksskammtur rosuvastatins vera 5 mg (sjá kafla 4.5, töflu 2). Aukning rosuvastatins er ekki eins áberandi þegar það er gefið samhliða Viekirax án dasabuvirs. Við samhliðagjöf skal daglegur hámarksskammtur rosuvastatins vera 10 mg (sjá kafla 4.5, töflu 2).

### *Pitavastatin og fluvastatin*

Milliverkanir pitavastatins og fluvastatins við Viekirax hafa ekki verið rannsakaðar. Fræðilega er búist við því að Viekirax með eða án dasabuvirs auki útsetningu fyrir pitavastatini og fluvastatini. Ráðlagt er að fresta tímabundið notkun pitavastatins/fluvastatins meðan á meðferð með Viekirax stendur. Ef þörf er á meðferð með statíni á meðferðartímanum er mögulegt að skipta yfir í minni skammta af pravastatini/rosuvastatini (sjá kafla 4.5, töflu 2).

### Meðferð sjúklinga sem eru einnig með HIV-sýkingu

Litlir skammtar af ritonaviri, eins og er í föstu Viekirax skammtasamsetningunni, geta valdið ónæmi fyrir próteasa hemlum hjá sjúklingum sem einnig eru með HIV-sýkingu og eru ekki á andretróveirumeðferð. Sjúklingar með HIV-sýkingu án bælandi andretróveirumeðferðar skulu ekki fá meðferð með Viekirax.

Huga verður vandlega að milliverkunum þegar einnig er um að ræða HIV-sýkingu (sjá nánar í kafla 4.5, töflu 2).

Atazanavir má nota samhliða Viekirax og dasabuviri, ef gefið á sama tíma. Athugið að taka skal atazanavir án ritonavirs þar sem 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring er gefið sem hluti af Viekirax. Samsetningin felur í sér aukna hættu á gallrauðadreyra (gula í augum meðtalin), sérstaklega þegar ribavirin er hluti af meðferð við lifrabólgu C.

Nota má 800 mg af darunaviri einu sinni á sólarhring gefið á sama tíma og Viekirax og dasabuviri ef víðtækt ónæmi fyrir próteasa hemlum er ekki til staðar (útsetning fyrir darunaviri minnkar). Athugið að darunavir skal taka án ritonavirs þar sem 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring er gefið sem hluti af Viekirax.

Ekki skal nota aðra HIV próteasa hemla en atazanavir og darunavir (t.d. indinavir, saquinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir).

Útsetning fyrir raltegraviri eykst verulega (2-falt). Samsetningin tengdist ekki neinum sérstökum öryggisatriðum hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga sem fengu meðferð í 12-24 vikur.

Útsetning fyrir rilpivirini eykst verulega (3-falt) þegar rilpivirin er gefið samhliða Viekirax og dasabuviri, sem getur leitt til hugsanlegrar lengingar QT-bilsins. Ef HIV próteasa hemli er bætt við (atazanavir, darunavir) getur útsetning fyrir rilpivirini aukist enn frekar og er því ekki ráðlagt. Rilpivirin skal notað með varúð og hafa skal reglulegt eftirlit með hjartalínuriti.

Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) aðrir en rilpivirin (efavirenz, etravirin og nevirapin) eru frábending (sjá kafla 4.3).

#### Endurvirkjun lifrabólgu B veiru:

Tilfelli um endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV), sem sum hafa leitt til dauða, hafa verið tilkynnt meðan á meðferð stóð eða strax eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun. Áður en meðferð er hafin ætti að framkvæma HBV skimun hjá öllum sjúklingum. Hætta er á endurvirkjun HBV hjá sjúklingum með HBV/HCV samsýkingu og ættu þeir því að vera undir eftirliti og meðhöndlaðir í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

#### Þunglyndi eða geðsjúkdómur

Greint hefur verið frá þunglyndi og í sjaldgæfari tilvikum frá sjálfsvígshugleiðingum og sjálfsvígstilraunum með Viekirax með eða án dasabuvirs í samsettri meðferð með ribavirini í flestum tilvikanna. Þrátt fyrir að í nokkrum tilvikum hafi verið saga um þunglyndi, geðsjúkdóm og/eða fíkniefnaneyslu, er ekki hægt að útiloka orsakatengsl við Viekirax með eða án dasabuvirs. Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm. Sjúklingar og umönnunaraðilar ættu að fá fyrirmæli um að láta lækinn vita um breytingar á hegðun eða skapferli og sjálfsvígshugleiðingum.

#### Notkun hjá sjúklingum með sykursýki

Eftir að meðferð með veirulyfi með beina verkun við lifrabólguveiru C er hafin geta sjúklingar með sykursýki fundið fyrir bættri blóðsykurstjórn, sem hugsanlega getur leitt til blóðsykurslækkunar með einkennum. Fylgjast skal náið með glúkósagildum hjá sjúklingum með sykursýki þegar þeir hefja meðferð með veirulyfi með beina verkun, einkum fyrstu 3 mánuðina og breyta lyfjameðferð þeirra við sykursýki þegar það er nauðsynlegt. Upplýsa skal lækinn, sem hefur umsjá með sykursýkimeðferð sjúklingsins, þegar meðferð með veirulyfi með beina verkun er hafin.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Viekirax má gefa með eða án dasabuvirs. Þegar lyfin eru gefin samhliða hafa þau gagnkvæma verkun hvert á annað (sjá kafla 5.2). Þess vegna verður að íhuga milliverkanir lyfjanna við samsetta notkun.

#### Milliverkanir vegna lyfhrifa

Samhliðagjöf ensímvirkja getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum og hækkunar ALAT (sjá töflu 2). Samhliðagjöf með etínýlestradíóli getur aukið hættu á hækkun ALAT (sjá kafla 4.3 og 4.4). Dæmi um ensímvirkja sem ekki má nota eru gefin í kafla 4.3.



## Milliverkanir vegna lyfjahvarfa

### *Hugsanleg áhrif Viekirax á lyfjahvörf annarra lyfja*

Í *in vivo* rannsóknum á lyfjamilliverkunum var lagt mat á hreina verkun (net effect) samsettu meðferðarinnar, að ritonaviri meðtöldu.

Næstu hlutar lýsa sértækum flutningspróteinum og umbrotaensímum sem Viekirax hefur áhrif á, með eða án dasabuvirs. Sjá í töflu 2 leiðbeiningar um hugsanlegar lyfjamilliverkanir og ráðlagða skammta.

### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4*

Ritonavir er öflugur CYP3A hemill. Samhliða notkun Viekirax, með eða án dasabuvirs, með lyfjum sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A getur leitt til aukinnar plasmabéttni slíkra lyfja. Ekki má nota lyf sem eru að miklu leyti háð CYP3A vegna úthreinsunar og sem tengjast alvarlegum aukaverkunum vegna hækkaðrar plasmabéttni (sjá kafla 4.3 og töflu 2).

CYP3A hvarfefni sem mat var lagt á í rannsóknum á lyfjamilliverkunum og sem geta þurft skammtaaðlögun og/eða klínískt eftirlit eru m.a. (sjá töflu 2) ciclosporin, sirolimus, tacrolimus, amlodipin, rilpivirin og alprazolam. Dæmi um önnur CYP3A4 hvarfefni sem geta þurft skammtaaðlögun og/eða klínískt eftirlit eru m.a. kalsíumgangalokar (t.d. nifedipin) og trazodon. Þó buprenorphin og zolpidem umbrotni einnig fyrir tilstilli CYP3A, hafa rannsóknir á milliverkunum gefið til kynna að engrar skammtaaðlögunar sé þörf þegar þessi lyf eru gefin samhliða Viekirax, með eða án dasabuvirs (sjá töflu 2).

### *Lyf sem eru flutt af OATP og OCT1*

Paritaprevir er hemill á lifrarfrumu-upptöku flutningskerfi OATP1B1 og OATP1B3, og paritaprevir og ritonavir eru OATP2B1 hemlar. Ritonavir er *in vitro* hemill á OCT1 en klínískt mikilvægi er ekki þekkt. Samhliða notkun Viekirax með eða án dasabuvirs með lyfjum sem eru hvarfefni OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 eða OCT1 getur leitt til aukinnar plasmabéttni hvarfefna þessara flutningskerfa sem þá þurfa hugsanlega skammtaaðlögun/klínískt eftirlit. Meðal þeirra lyfja eru nokkur statín (sjá töflu 2), fexofenadin, repaglinid og angiotensin II viðtakablokkar (t.d. valsartan).

OATP1B1/B3/2B1 hvarfefni sem metin voru í rannsóknum á lyfjamilliverkunum eru m.a. pravastatin og rosuvastatin (sjá töflu 2).

### *Lyf sem eru flutt af BCRP*

Paritaprevir, ritonavir og dasabuvir eru BCRP-hemlar *in vivo*. Samhliðagjöf Viekirax með eða án dasabuvirs og lyfja sem eru BCRP hvarfefni getur aukið plasmabéttni þessara flutningshvarfefna og hugsanlega getur þurft skammtaaðlögun/klínískt eftirlit. Í þeim hópi lyfja eru sulfasalazin, imatinib og nokkur statín (sjá töflu 2).

Rosuvastatin var meðal BCRP hvarfefna sem metin voru í rannsóknum á milliverkunum (sjá töflu 2).

### *Lyf sem fara eftir flutningskerfi P-glykópróteina (P-gp) í þörmum*

Þótt paritaprevir, ritonavir og dasabuvir séu P-gp hemlar *in vitro* kom engin marktæk breyting fram í útsetningu P-gp hvarfennisins digoxin þegar lyfið var gefið samhliða Viekirax og dasabuviri. Þó getur samhliðagjöf digoxins og Viekirax án dasabuvirs leitt til aukinnar plasmabéttni (sjá töflu 2). Viekirax getur aukið útsetningu í plasma fyrir lyfjum sem eru næm fyrir breytingum í P-gp virkni í þörmum (t.d. dabigatran etexilat).

### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli glúkúróníðtengingar (UGT1A1)*

Paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir eru UGT1A1 hemlar. Samhliðagjöf Viekirax með eða án dasabuvirs og lyfja sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli UGT1A1 leiðir til aukinnar plasmabéttni slíkra lyfja. Mælt er með reglulegu klínísku eftirliti með lyfjum sem hafa þröngt verkunarbil (þ.e. levótýroxín). Sjá einnig sérstakar ráðleggingar í töflu 2 fyrir raltegravir og búprenorfin sem hafa verið metin í rannsóknum á milliverkunum.

#### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19*

Samhliðagjöf Viekirax, með eða án dasabuvirs getur minnkað útsetningu fyrir lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19 (t.d. lansóprazol, esomeprazol, s-mephenytoin) sem kallar á skammtaaðlögun/klínískt eftirlit. CYP2C19 hvarfefni sem metin eru í rannsóknum á milliverkunum ná til omeprazóls og escitalóprams (sjá töflu 2).

#### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9*

Viekirax, gefið með eða án dasabuvirs hafði ekki áhrif á útsetningu CYP2C9 hvarfefsins warfarins. Ekki er búist við að önnur CYP2C9 hvarfefni (bólguþandi gigtarlyf (NSAID) (t.d. íbúprófen), lyf við sykursýki (t.d. glimepirid, glipizid)) kalli á skammtaaðlögun.

#### *Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2D6 eða CYP1A2*

Viekirax, gefið með eða án dasabuvirs hafði ekki áhrif á útsetningu CYP2D6/CYP1A2 hvarfefsins duloxetins. Útsetning fyrir cyclobenzapríni, sem er CYP1A2 hvarfefni, minnkaði. Þörf gæti verið á klínisku eftirliti og skammtaaðlögun fyrir önnur CYP1A2 hvarfefni (t.d. cíprófloxacín, cyclobenzaprin, theofyllin og koffein). Ekki er búist við að CYP2D6 hvarfefni (t.d. desipramin, metoprólól og dextromethorphan) kalli á skammtaaðlögun.

#### *Lyf sem skiljast út um nýru fyrir tilstilli flutningspróteina*

Ombitasvir, paritaprevir og ritonavir hamla ekki lífræn flutningsprótein anjóna (OAT1) *in vivo* sem sýnir sig í vöntun milliverkunar við tenofovir (OAT1 hvarfefni). Rannsóknir *in vitro* sýna að ombitasvir, paritaprevir og ritonavir hamla ekki lífræn flutningsprótein katjóna (OCT2), lífræn flutningsprótein anjóna (OAT3) eða MATE1 og MATE2K (multidrug and toxin extrusion proteins) við þéttu sem hefur klíniska þýðingu.

Því er ekki er búist við að Viekirax, með eða án dasabuvirs hafi áhrif á lyf sem aðallega skiljast út um nýru fyrir tilstilli þessara flutningspróteina (sjá kafla 5.2).

#### Hugsanleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf ombitasvirs, paritaprevirs og dasabuvirs

##### *Lyf sem hamla CYP3A4*

Samhliðagjöf Viekirax, með eða án dasabuvirs, með öflugum CYP3A-hemlum getur aukið þéttu paritaprevirs (sjá kafla 4.3 og töflu 2).

##### *Ensímvirkjar*

Búist er við að samhliðagjöf Viekirax og dasabuvirs með lyfjum sem eru miðlungsöflugir eða öflugir ensímvirkjar minnki plasmáþéttu ombitasvirs, paritaprevirs, ritonavirs og dasabuvirs og dragi úr verkun þeirra. CYP3A- ensímvirkjar sem ekki má nota eru taldir upp í kafla 4.3 og töflu 2.

##### *Lyf sem hamla CYP3A4 og flutningspróteinum*

Brotthvarf paritaprevirs verður eftir umbrot fyrir tilstilli CYP3A4 og útskilnað með galli (hvarfefni lífrarfrumu flutningspróteina OATP1B1, P-gp og BCRP). Varúð er ráðlögð við samhliðagjöf Viekirax með lyfjum sem hamla miðlungi mikið bæði CYP3A4 og fjölþættum flutningspróteinum (P-gp, BCRP og/eða OATP1B1/OATP1B3). Þessi lyf geta aukið útsetningu fyrir paritapreviri sem klínískt skiptir máli (t.d. ritonavir með atazanaviri, erýtrómýsíní, diltiazemi eða verapamili).

##### *Lyf sem hamla flutningspróteinum*

Mögulegir hemlar P-gp, BCRP, OATP1B1 og/eða OATP1B3 geta hugsanlega aukið útsetningu fyrir paritapreviri. Ekki er búist við að hömlun þessara flutningspróteina valdi aukinni útsetningu fyrir ombitasviri og dasabuviri sem skiptir klínískt máli.

#### Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamínhemlum

Ráðlagt er að hafa náðið eftirlit með INR-gildum þar sem lífrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Viekirax, gefið með eða án dasabuvirs, stendur.

## Rannsóknir á milliverkunum lyfja

Leiðbeiningar um samhliðanotkun Viekirax með og án dasabuvirs fyrir fjölda lyfja eru gefnar í töflu 2.

Ef sjúklingur tekur eða er að hefja töku lyfs (lyfja) jafnframt því að fá Viekirax með eða án dasabuvirs, sem búast má við að valdi milliverkun við, skal íhuga skammtaðlögun þeirra lyfja sem gefin eru samhliða eða viðeigandi eftirlit (tafla 2).

Ef skammtaðlögun þeirra lyfja sem gefin eru samhliða meðferð með Viekirax eða Viekirax með dasabuviri, skal aðlaga skammta á ný eftir að lyfjagjöf með Viekirax eða Viekirax með dasabuviri er lokið.

Tafla 2 sýnir áhrif hlutfalls meðaltals minnstu fervika (90% öryggisbil) á þéttni Viekirax með eða án dasabuvirs og lyfja sem notuð eru samhliða.

Umfang milliverkunar þegar Viekirax er gefið með lyfjum í töflu 2 er svipað ( $\leq 25\%$  munur á hlutfalli meðaltali minnstu fervika) fyrir Viekirax hvort sem er með eða án dasabuvirs, nema annað sé tekið fram. Lyfjamilliverkanir voru metnar fyrir meðferðaráætlun Viekirax með dasabuviri, en ekki fyrir meðferðaráætlun Viekirax án dasabuvirs, með carbamazepini, furosemídi, zolpidemi, darunaviri gefið tvisvar sinnum á sólarhring, darunaviri (gefið að kvöldi), atazanaviri (gefið að kvöldi), rilpivirini, abacaviri/lamivudini, dolutegraviri, metformini, sulfamethoxazoli/trimethoprimi, cyclobenzaprini, carisoprodoli, hydrocodoni/paracetamoli eða diazepami. Þannig má, fyrir þessi lyf, yfirfæra niðurstöður og skammtaráðleggingar af Viekirax ásamt dasabuviri yfir á Viekirax án dasabuvirs.

Stefna örvarinnar gefur til kynna breytingu útsetningar ( $C_{max}$  og AUC) fyrir paritapreviri, ombitasviri, dasabuviri og lyfjum sem notuð eru samhliða ( $\uparrow$  = aukning (yfir 20%),  $\downarrow$  = minnkun (um meira en 20%),  $\leftrightarrow$  = engin breyting eða breyting minni en 20%). Listinn er ekki tæmandi.

**Tafla 2. Milliverkanir milli Viekirax með eða án dasabuvirs og annarra lyfja**

Lyf/hugsanlegur verkunarháttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	$C_{max}$	AUC	$C_{trough}$	Klínískar athugasemdir
<b>ALFA 1-ADRENALÍNVIÐTAKAHEMLAR</b>						
Alfuzosin Verkunarháttur: ritonavir hamlar CYP3A	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við $\uparrow$ alfuzosin				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>AMINOSALICYLAT</b>						
Sulfasalazin Verkunarháttur: paritaprevir, ritonavir og dasabuvir hamla BCRP	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við $\uparrow$ sulfasalazin				Gæta skal varúðar þegar sulfasalazin er gefið samhliða Viekirax með eða án dasabuvirs.

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
<b>ANGIOTENSIVIÐTAKAHEMLAR</b>						
Valsartan Losartan Candesartan  Verkunar- háttur: paritaprevir hamlar CYP3A4 og/eða OATP1B	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↑ valsartan ↑ losartan ↑ candesartan				Mælt er með klínísku eftirliti og skammtaminnkun þegar angiotensinviðtakahemlar eru gefnir samhliða Viekirax með eða án dasabuvirs.
<b>LYF VIÐ HJARTAÖNG/LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>						
Amiodaron Disopyramid Dronedaron Quinidin Ranolazin  Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↑ amiodaron ↑ disopyramid ↑ dronedaron ↑ quinidin ↑ ranolazin				Samhliðanotkun er fráþending (sjá kafla 4.3).
Digoxin  0,5 mg stakur skammtur  Verkunar- háttur: paritaprevir og ritonavir hamla virkni P-gp	Viekirax+ dasabuvir	↔ digoxin 1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)		Þótt skammtaöðlögun sé ekki nauðsynleg fyrir digoxin er mælt með að fylgst sé með digoxinmagni í sermi.
		↔ ombitasvir 1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)		
		↔ paritaprevir 0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)		
		↔ dasabuvir 0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)		
	Viekirax án dasabuvirs	↑ digoxin 1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)		Minnkið digoxin-skammt um 30-50%. Mælt er með að fylgst sé með digoxinmagni í sermi.
		↔ ombitasvir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
<b>SÝKLALYF (ALTÆK LYFJAGJÖF)</b>						
Clarithromycin  Telithromycin  Verkunarháttur: clarithromycin og	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↑ clarithromycin  ↑ telithromycin  ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Samhliðanotkun er fráþending (sjá kafla 4.3).

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
ritonavir hamla CYP3A4/P- gp						
Erythromycin  Verkunar- háttur: erythromycin, paritaprevir, ritonavir og dasabuvir hamla CYP3A4/P- gp	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↑ erythromycin  ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Notkun Viekirax með eða án dasabuvirs samhliða erythromycini getur leitt til aukins styrks erythromycins og paritaprevirs. Gæta skal varúðar.
Fusidinsýra  Verkunar- háttur:  Ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↑ fusidinsýra				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
Sulfameth- oxazol, Trimethoprim  800/160 mg tvisvar sinnum á sólarhring  Verkunar- háttur: aukning á dasabuviri hugsanlega vegna hömlunar trimethoprimis á CYP2C8.	Viekirax + dasabuvir	↑ sulfameth- oxazol,  ↑ trimetho- prim  ↔ ombitasvir  ↓ paritaprevir  ↑ dasabuvir	1, 21 (1, 15– 1, 28)  1, 17 (1, 12– 1, 22)  0, 88 (0, 83– 0, 94)  0, 78 (0, 61– 1, 01)  1, 15 (1, 02– 1, 31)	1, 17 (1, 14– 1, 20)  1, 22 (1, 18– 1, 26)  0, 85 (0, 80– 0, 90)  0, 87 (0, 72– 1, 06)  1, 33 (1, 23– 1, 44)	1, 15 (1, 10– 1, 20)  1, 25 (1, 19– 1, 31)  Á ekki við  Á ekki við  Á ekki við	Skammtaaðlögun ekki nauðsynleg fyrir Viekirax með eða án dasabuvirs.
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað: Gert er ráð fyrir svipaðri verkun og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
<b>KRABBAMEINSLYF/KÍNASAEMLAR</b>						
Encorafenib  Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↑ encorafenib				Samhliðanotkun getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum. Sjá nánari upplýsingar í lyfjaupplýsingum um encorafenib um samhliðagjöf með öflugum CYP3A hemlum.

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
Apalutamid  Enzalutamid  Mitotan  Verkunar- háttur: CYP3A4 örvun af völdum apalutamid, enzalutamid eða mitotan	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
Fostamatinib  Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↑ fostamatinib				Samhliðanotkun getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum. Sjá nánari upplýsingar í lyfjaupplýsingum um fostamatinib um samhliðagjöf með öflugum CYP3A hemlum.
Ibrutinib  Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↑ ibrutinib				Samhliðanotkun getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum. Sjá nánari upplýsingar í lyfjaupplýsingum um ibrutinib um samhliðagjöf með öflugum CYP3A hemlum.
Imatinib  Verkunar- háttur: paritaprevir, ritonavir og dasabuvir hamla BCRP	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↑ imatinib				Mælt er með að klínísku eftirliti og skammtaminnkun imatinibs
<b>SEGAVERNARLYF</b>						
Warfarin (5 mg stakur skammtur) og aðrir K-vítamín- hemlar	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Þótt ekki sé búist við breytingu á lyfjahvörfum warfarins er ráðlagt að hafa náðið eftirlit með INR- gildum fyrir alla K- vítamínhemla. Þetta er vegna breytinga á starfsemi lifrar meðan á meðferð með Viekirax ± dasabuvir stendur.
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevi r	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
	Viekirax	↔ R-warfarin	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.			

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
	án dasabuvirs	↔ S-warfarin ↔ paritaprevi r ↔ ombitasvir				
Dabigatran etexilat  Verkunar- háttur: paritaprevir og ritonavir hamla P-gp í þörmum	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↑dabigatran etexilat				Viekirax með dasabuviri getur aukið plasmabéttni dabigatran etexilats. Gæta skal varúðar.
<b>KRAMPALEYSANDI LYF</b>						
Carba- mazepin  200 mg einu sinni á sólarhring og síðan 200 mg tvisvar á sólarhring  Verkunar- háttur: CYP3A4 örvun af völdum carbamazepin s.	Viekirax + dasabuvir	↔ carbamaze pin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
		↓ carba- mazepin 10, 11- epoxid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,70 (0,64-0,74)	Á ekki við	
		↓ Paritaprevi r	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	Á ekki við	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	Á ekki við	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað: Svipuð áhrif áætluð og sáust með Viekirax + dasabuvir.				
Phenobarbital  Verkunar- háttur: CYP3A4 örvun af völdum phenobarbital s	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
Phenytoin  Verkunar- háttur: CYP3A4 örvun af	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir	
völdum phenytoins							
S- mephenytoin  Verkunar- háttur: CYP2C19 örvun af völdum ritonavirs	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↓ S-mephenytoin				Klínískt eftirlit og hugsanlega þarf að aðlaga skammta s-mephenytoins	
<b>ÞUNGLYNDISLYF</b>							
Escitalopram  10 mg stakur skammtur	Viekirax + dasabuvir	↔ es citalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	Á ekki við	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir escitalopram.	
		↑ S- desmethyl citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	Á ekki við		
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)		
		↑ paritaprevi r	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)		
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)		
	Viekirax án dasabuvirs	↓ es- citalopram	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
		↔ S- desmethyl citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	Á ekki við		
		↔ ombitasvir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevi r					
	Duloxetin 60 mg stakur skammtur	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)		Á ekki við
↔ ombitasvir			0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)		
↓ paritaprevi r			0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Viekirax með eða án dasabuvirs.	
↔ dasabuvir			0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)		
Viekirax án dasabuvirs		↔ duloxetin	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
		↔ ombitasvir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.				



Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir	
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)		
Trazodon  Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4	Viakirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↑ trazodon				Nota skal trazodon með varúð og íhuga má minni skammta trazodons	
<b>ÞVAGSTEMMUVAKI</b>							
Conivaptan  Verkunar- háttur Conivaptan og paritaprevir/ri- tonavir/ombit- asvir hamla CYP3A4/P- gp	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Búist við  ↑ conivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).	
<b>SVEPPALYF</b>							
Ketoconazol  400 mg einu sinni á sólarhring  Verkunar- háttur: Ketoconazol og paritaprevir/ri- tonavir/ombit- asvir hamla CYP3A4/P- gp.	Viekirax með dasabuviri	↑ keto- conazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	Á ekki við	Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	Á ekki við		
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	Á ekki við		
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	Á ekki við		
	Viekirax án dasabuvirs	↑ keto- conazol	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
		↑ ombitasvir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	Á ekki við		
Itraconazol Posaconazol  Verkunar- háttur: Itraconazol, posaconazol og paritaprevir/ ritonavir/ombi- tasvir hamla virkni	Viekirax + dasabuvir  Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ paritaprevir, ↑ dasabuvir				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).	

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
CYP3A4 og/eða P-gp						
Voriconazol  Verkunar- háttur: Ritonavir örvar CYP2C19 og hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað fyrir einstaklinga með mikil umbrot CYP2C19:  ↓ voriconazol ↑ paritaprevir, ↑ dasabuvir  Ekki rannsakað. Áætlað fyrir einstaklinga með lítil umbrot CYP2C19:  ↑ Voriconazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>LYF VIÐ ÞVAGSÝRUGIGT</b>						
Colchicin  Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ colchicin				Mælt er með að minnka skammt colchicins eða stöðva meðferð tímabundið hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- og lifrarstarfsemi ef þörf er á meðferð með Viekirax með eða án dasabuvirs. Frábending er fyrir samhliða notkun colchicins og Viekirax með eða án dasabuvirs hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.4).
<b>ANDHISTAMÍN</b>						
Astemizol Terfenadin  Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ astemizol/terfenadin				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
Fexofenadin  Verkunar- háttur: paritaprevir hamlar OATP1B1	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ fexofenadin				Gæta skal varúðar við samhliða notkun Viekirax með eða án dasabuvirs og fexofenadins.
<b>BLÓDFITULÆKKANDI LYF</b>						
Gemfibrozil 600 mg tvisvar	Paritaprevi r/ritonavir +	↑ paritaprevi r	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	Á ekki við	Frábending er fyrir samhliða notkun Viekirax með dasabuviri (sjá

<b>Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana</b>	<b>GEFID ÁSAMT</b>	<b>ÁHRIF</b>	<b>C<sub>max</sub></b>	<b>AUC</b>	<b>C<sub>trough</sub></b>	<b>Klínískar athugasemdir</b>
sinnnum á sólarhring	dasabuvir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	Á ekki við	kafla 4.3).
Verkunar- háttur: Aukin útsetning fyrir dasabuviri er líklega vegna hömlunar CYP2C8 og aukning á paritapreviri er líklega vegna þess að gemfibrozil hamlar OATP1B1.	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Engin milliverkun áætluð þegar gemfibrozil er notað samhliða Viekirax án dasabuvirs.				Skammtaaðlögun er ekki naðsynleg fyrir gemfibrozil.  Ekki þörf á skammtaaðlögun fyrir Viekirax.
Lomitapid	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ lomitapid				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4						
<b>LYF GEGN MÝKÓBAKTERÍUM</b>						
Rifampicin	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir  ↓ dasabuvir				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
Verkunar- háttur: CYP3A4 örvun af völdum rifampicins						
<b>SEFANDI LYF</b>						
Lurasidon Pimozid Quetiapin	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ pimozid ↑ quetiapin ↑ lurasidon				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4						
<b>BLÓÐFLAGNAHEMJANDI LYF</b>						
Ticagrelor	Viakirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ ticagrelor				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4						

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
<b>BIGUANID TIL INNTÖKU VIÐ BLÓÐSYKURSHÆKKUN</b>						
Metformin  500 mg stakur skammtur	Viekirax + dasabuvir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	Á ekki við	Skammtaaðlögun ekki nauðsynleg fyrir metformin þegar gefið samhliða Viekirax með eða án dasabuvirs.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir svipaðri verkun og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
<b>KALSÍUMGANGALOKAR</b>						
Amlodipin  5 mg stakur skammtur  Verkunar- háttur: Ritonavir hamlar CYP3A4.	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipin	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	Á ekki við	Minnkið amlodipin- skammt um 50% og fylgist með klínískri verkun á sjúklinga.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Svipuð áhrif áætluð og komu fram með Viekirax + dasabuvir.				
Diltiazem Verapamil  Verkunar- háttur: Hömlun á CYP3A4/P- gp	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað: ↑ diltiazem, verapamil  ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir			Gæta skal varúðar vegna aukningar í útsetningu paritaprevirs sem búast má við.  Mælt er með skammtaminnkun og klínísku eftirliti þegar kalsíumgangalokar eru gefnir samhliða Viekirax með eða án dasabuvirs.	
Nifedipin  Verkunar- háttur: Hömlun á CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað: ↑ nifedipin			Mælt er með skammtaminnkun og klínísku eftirliti þegar kalsíumgangalokar eru gefnir samhliða Viekirax með eða án dasabuvirs.	
<b>GETNAÐARVARNALYF</b>						
Ethinýl- estradiól/ norgestimat  0,035/0,25 m g einu sinni á sólarhring  Verkunar- háttur: Mögulegt er að	Viekirax með eða án dasabuvirs	↔ ethinýlestr adíól	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Frábending er fyrir getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihalda ethinýlestradíól (sjá kafla 4.3).
		Norgestimat umbrotsefni:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ nor- elgestromi n	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88- 1,12)	

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir hamli UGT.		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
norethindron (pilla aðeins með progestini)  0,35 mg einu sinni á sólarhring	Viekirax + dasabuvir	↔ nor- ethindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir norethindron eða Viekirax með eða án dasabuvirs.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Svipuð áhrif áætluð og komu fram með Viekirax + dasabuvir.				
<b>ÞVAGRÆSILYF</b>						
Furosemid  20 mg stakur skammtur  Verkunar- háttur: Hugsanlega vegna þess að paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir hamla UGT1A1.	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	Á ekki við	Fylgist skal með klínískum áhrifum á sjúklinga. Það getur þurft að minnka furosemid skammtinn um allt að 50%.  Ekki þörf á skammtaaðlögun fyrir Viekirax með eða án dasabuvirs.
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Svipuð áhrif áætluð og sáust með Viekirax + dasabuvir.				
<b>ERGOTALKALÓÍÐAR</b>						
Ergotamin Dihydroergot amin Ergonovin Methylergom etrin  Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ ergot afleiður			Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).	

Lyf/hugsanlegur verkunarháttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
<b>SYKURSTERAR (TIL INNÖNDUNAR)</b>						
Fluticason  Verkunarháttur: ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað: ↑ fluticason				Samhliða notkun fluticasons getur aukið altæka útsetningu fluticasons. Samhliðanotkun Viekirax og fluticasons, sérstaklega langtímanotkun, skal einungis hafin ef hugsanlegur ávinningur meðferðarinnar vegur þyngra en hættan á altækum steraáhrifum (sjá kafla 4.4)
<b>LYF TIL NOTKUNAR Í MELTINGARVEGI (LOSANDI)</b>						
Cisaprid  Verkunarháttur: ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað: ↑ cisaprid				Samhliðanotkun er fráþending (sjá kafla 4.3).
<b>HCV VEIRUHAMLANDI LYF</b>						
Sofosbuvir  400 mg einu sinni á sólarhring  Verkunarháttur: paritaprevir, ritonavir og dasabuvir hamla BCRP og P-gp	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir sofosbuvir þegar það er gefið samhliða Viekirax með eða án dasabuvirs.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	Á ekki við	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
	Viekirax án dasabuvirs	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
<b>JURTALYF</b>						
Jóhannesarjurt ( <i>hypericum perforatum</i> )  Verkunarháttur: CYP3A4 örvun af völdum Jóhannesarjurtar	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Samhliðanotkun er fráþending (sjá kafla 4.3).

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
<b>HIV VEIRUHAMLANDI LYF: PRÓTEASAHEMLAR</b>						
Almennar athugasemdir um meðferð sjúklinga sem eru einnig með HIV sýkingu, þ.m.t. umfjöllun um mismunandi veiruhamlandi lyf sem má nota, má sjá í kafla 4.4 (Meðferð sjúklinga sem eru einnig með HIV).						
atazanavir  300 mg einu sinni á sólarhring (gefið á sama tíma)  Verkunarháttur: Aukin útsetning paritaprevirs getur verið vegna þess að atazanavir hamlar OATP1B1/B3 og CYP3A.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Ráðlagður skammtur af atazanaviri er 300 mg án ritonavirs þegar það er gefið samhliða Viekirax með dasabuviri.  Atazanavir verður að gefa á sama tíma og Viekirax með dasabuviri. Ritonavir skammturinn í Viekirax eykur lyfjahvörf atazanavirs.   Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Viekirax með dasabuviri.   Meðferð með atazanaviri + Viekirax án dasabuvirs er ekki ráðlögð (↑ paritaprevir).   Samhliðagjöf atazanavirs og Viekirax + dasabuvir eykur gildi bílirúbíns, sérstaklega þegar ribavirin er hluti af hluti lyfjameðferðar við lifrabólgu C (sjá kafla 4.4 og 4.8).
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
	Viekirax án dasabuvirs	↔ atazanavir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
		↔ ombitasvir				

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir	
			Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir				
Atazanavir/ ritonavir  300/100 mg einu sinni á sólarhring (gefið með 12 klst. millibili)	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)		
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)		
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94- 15,98)		
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)		
Verkunar- háttur: Aukin útsetning fyrir paritapreviri getur verið vegna hömlunar OATP1B1/B3 og CYP3A fyrir tilstilli atazanavirs og hömlunar CYP3A vegna viðbótar- skammts af ritonaviri.	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Svipuð áhrif áætluð og sáust með Viekirax + dasabuvir.					
Darunavir  800 mg einu sinni á sólarhring (gefið á sama tíma)	Viekirax + dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Ráðlagður skammtur af darunaviri er 800 mg einu sinni á sólarhring, án ritonavirs, þegar gefið á sama tíma og Viekirax + dasabuvir (ritonavir skammtur í Viekirax magnar upp lyfjahvarfa áhrif darunavirs). Þessa lyfjagjöf má nota ef útbreitt PI-ónæmi er ekki til staðar (þ.e. skortur á ónæmistengdri stökkbreytingu tengdri darunaviri (RAMs), sjá einnig kafla 4.4.  Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)		
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)		
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)		
	Verkunar- háttur: Óþekktur	Viekirax án dasabuvirs	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)		0,74 (0,63-0,88)
			↔ ombitasvir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.			
↑ paritaprevir			2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)		



Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
						Viekirax með dasabuviri.  Samhliðagjöf darunavirs og Viekirax + dasabuvir er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með útbreitt PI-ónæmi.  Meðferð með darunaviri + Viekirax án dasabuvirs er ekki ráðlögð (↑ paritaprevir).
Darunavir/ ritonavir  600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring  Verkunar- háttur: Óþekktur	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Svipuð áhrif áætluð og sáust með Viekirax + dasabuvir.				
Darunavir/ ritonavir  800/100 mg einu sinni á sólarhring (gefið með 12 klst. millibili)  Verkunar- háttur: Óþekktur	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað: Svipuð áhrif og sáust með Viekirax + dasabuvir.				
Lopinavir / ritonavir  400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring  Verkunar- háttur: Aukin útsetning fyrir paritapreviri	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax án dasabuvirs	↔ lopinavir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.			
		↑	4,76	6,10	12,33	

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
getur verið vegna hömlunar lopinavirs á CYP3A/ flutnings- próteina útlæðis og stærri skammts af ritonaviri.		paritaprevir	(3,54-6,39)	(4,30-8,67)	(7,30- 20,84)	
Indinavir Saquinavir Tipranavir  Verkunar- háttur: próteasa- hemlar hamla CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað: ↑ paritaprevir				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>HIV VEIRUHAMLANDI LYF: BAKRITAHEMLAR SEM ERU EKKI NÚKLEÓSÍÐ (NNRTIs)</b>						
Rilpivirin <sup>2</sup>  25 mg einu sinni á sólarhring, gefið að morgni með mat	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Samhliðagjöf Viekirax og rilpivirins einu sinni á sólarhring skal aðeins íhuga hjá sjúklingum án þekktrar lengingar QT-bils og sem fá ekki samhliðameðferð með lyfjum sem lengja QT-bilið. Ef samsetningin er notuð skal viðhafa eftirfylgni með hjartalínuriti reglulega, sjá kafla 4.4. Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Viekirax með eða án dasabuvirs.
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
Verkunar- háttur: Ritonavir hamlar CYP3A4.	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað: Svipuð áhrif áætluð og sáust með Viekirax + dasabuvir.				
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir/diso proxil fúmarat 600/300/200 mg einu sinni á sólarhring	Viekirax með eða án dasabuvirs	Samhliðagjöf byggð á efavirenz (ensímvirkir) meðferðaráætlun með paritapreviri/ritonaviri + dasabuviri leiddi til hækkunar á ALAT og því var rannsókninni hætt snemma.				Samhliðanotkun með efavirenz er frábending (sjá kafla 4.3).
Verkunar- háttur:						

Lyf/hugsanlegur verkunarháttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
Efavirenz örvar hugsanlega CYP3A4.						
Nevirapin etravirin	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>HIV VEIRUHAMLANDI LYF: HEMILL Á FLUTNING VIÐ SAMÞÆTTINGU STRENGJA (integrase strand transfer inhibitor)</b>						
Dolutegravir  50 mg einu sinni á sólarhring  Verkunarháttur: hugsanlega vegna hömlunar paritaprevirs, dasabuvirs og ombitasvirs á UGT1A1 og hömlunar ritonavirs á CYP3A4	Viekirax + dasabuvir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir dolutegravir þegar það er gefið með Viekirax með eða án dasabuvirs.
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir svipaðri verkun og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
Raltegravir  400 mg tvisvar sinnum á sólarhring  Verkunarháttur: Aukin útsetning fyrir raltegraviri getur verið vegna þess að paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir hamla UGT1A1.	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir raltegravir eða Viekirax með eða án dasabuvirs.
		Ekki varð vart við klínískt marktækar breytingar á útsetningu fyrir dasabuviri, paritapreviri og ombitasviri (sem byggjast á sögulegum gögnum) við samhliðagjöf.				
	Viekirax án dasabuvirs	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Ekki varð vart við klínískt marktækar breytingar á útsetningu fyrir dasabuviri, paritapreviri og ombitasviri (sem byggjast á sögulegum gögnum) við samhliðagjöf.				
<b>HIV ANDVEIRULYF: NÚKLEÓSÍÐHEMLAR</b>						

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
Abacavir/ lamivudín  600/300 mg einu sinni á sólarhring	Viekirax + dasabuvír	↔ abacavír	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir abacavír eða lamivudín þegar það er gefið samhliða Viekirax með eða án dasabuvírs.
		↓ lamivudíne	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ ombitasvír	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ parítaprevír	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		↔ dasabuvír	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
	Viekirax án Dasabuvír	Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir svipaðri verkun og fyrir Viekirax + dasabuvír.				
Emtricitabín/ tenofovír  200 mg einu sinni á sólarhring /300 mg einu sinni á sólarhring	Viekirax + dasabuvír	↔ em- tricitabín	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir emtricitabín/tenofovír og Viekirax með eða án dasabuvírs.
		↔ tenofovír	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ ombitasvír	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ parítaprevír	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ dasabuvír	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax án dasabuvírs	↔ em- tricitabín	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvír.			
		↔ tenofovír	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ ombitasvír	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvír.			
		↔ parítaprevír	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)	
<b>HIV ANDVEIRULYF: EFNI SEM ÖRVA LYFJAHVARFAÁHRIF</b>						
Lyf sem innihalda cobicistat  Verkunar- háttur: cobicistat hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvírs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ ombitasvír ↑ parítaprevír ↑ dasabuvír				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>HMG CoA REDÚKTASAHEMLAR</b>						
Rosuvastatín	Viekirax + dasabuvír	↑ rosuvastatín	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Daglegur hámarksskammtur af

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
5 mg einu sinni á sólarhring  Verkunar- háttur: Paritaprevir hamlar OATPB1 og paritaprevir, ritonavir eða dasabuvir hamla BCRP.		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	rosuvastatini skal vera 5 mg (sjá kafla 4.4).  Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Viekirax með dasabuviri.
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
	Viekirax án dasabuvirs	↑ rosuvastatin	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	Daglegur hámarksskammtur af rosuvastatini skal vera 10 mg (sjá kafla 4.4).  Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Viekirax.
		↔ ombitasvir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	
Pravastatin  10 mg einu sinni á sólarhring  Verkunar- háttur: paritaprevir hamlar OATPB1.	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	Á ekki við	Minnkið pravastatin- skammtinn um 50%.  Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Viekirax með eða án dasabuvirs.
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
	Viekirax án dasabuvirs	↑ pravastatin	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
Fluvastatin  Verkunar- háttur: paritaprevir hamlar OATPB/BC RP  Pitavastatin	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ fluvastatin  ↑ pitavastatin			Samhliðanotkun með fluvastatini og pitavastatini er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).  Ráðlagt er að fresta tímabundið meðferð með fluvastatini og pitavastatini meðan á meðferð með Viekirax stendur. Ef þörf	

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
Verkunar- háttur: Paritaprevir hamlar OATP1B						er á meðferð með statíni meðan á meðferðinni stendur er mögulegt að skipta yfir í minni skammta af pravastatíni eða rosuvastatíni.
Lovastatin simvastatin atorvastatin  Verkunar- háttur: hömlun á CYP3A4/OA TP1B	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ lovastatin, simvastatin, atorvastatin				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>						
Ciclosporin  30 mg einu sinni á sólarhring, stakur skammtur <sup>3</sup>  Verkunar- háttur: Áhrif á ciclosporin eru vegna þess að ritonavir hamlar CYP3A4 og meiri útsetning paritaprevirs getur stafað af því að ciclosporin hamlar OATP/BCRP/ P-gp.	Viekirax + dasabuvir	↑ ciclosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8- 18,09)	Þegar hafin er samhliðagjöf með Viekirax skal gefa einn fimmta af heildar dagskammti ciclosporins einu sinni á sólarhring ásamt Viekirax. Fylgist með ciclosporin gildum og aðlagið skammta og/eða tíðni skammta eftir þörfum.  Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Viekirax með eða án dasabuvirs.
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax án dasabuvirs	↑ ciclosporin	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.			
↑ paritaprevir		1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)		
Everolimus  0,75 mg stakur skammtur  Verkunar-	Viekirax + dasabuvir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) <sup>4</sup>	Samhliða gjöf Viekirax og everolimus er ekki ráðlögð vegna marktækrar aukningar á útsetningu fyrir everolimus og ekki er hægt að aðlaga skammta almennilega með þeim
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1;16)	
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
háttur: Áhrif á everolimus eru vegna þess að ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað: Gert er ráð fyrir svipaðri verkun og fyrir Viekirax + dasabuvir.				styrkleikum sem eru fánlegir (sjá kafla 4.4).
Sirolimus  0,5 mg stakur skammtur <sup>5</sup>  Verkunar- háttur: Áhrif á sirolimus eru vegna þess að ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax + dasabuvir	↑ sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) <sup>6</sup>	Samhliðanotkun sirolimus og Viekirax og dasabuvirs er ekki ráðlögð nema ávinningur sé meiri en áhættan (sjá kafla 4.4). Ef sirolimus er notað með Viekirax + dasabuvir, á að gefa 0,2 mg sirolimus tvisvar í viku (á 3-4 daga fresti, sömu tvo daga í hverri viku).  Fylgjast skal með þéttni sirolimus í blóði á 4 til 7 daga fresti þar til 3 mælingar í röð sýna stöðuga þéttni sirolimus. Aðlaga skal skammtinn og/eða tíðni skammta eins og þörf er á.  5 dögum eftir að meðferð með Viekirax + dasabuvir lýkur á að halda áfram með skammtinn og skammtatíðni sem var fyrir Viekirax + dasabuvir meðferðina ásamt reglulegu eftirliti með þéttni sirolimus í blóði.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað: Gert er ráð fyrir svipaðri verkun og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
Tacrolimus  2 mg stakur skammtur <sup>7</sup>  Verkunar- háttur: Áhrif á tacrolimus eru vegna þess að ritonavir hamlar CYP3A4.	Viekirax + dasabuvir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Samhliðanotkun tacrolimus og Viekirax og dasabuvir er ekki ráðlögð nema ávinningur sé meiri en áhættan (sjá kafla 4.4). Ef tacrolimus er notað samhliða Viekirax og dasabuviri, skal ekki gefa tacrolimus sama dag og gjöf Viekirax og dasabuvir hefst. Daginn eftir að gjöf Viekirax og dasabuvirs hófst á að hefja gjöf tacrolimus aftur með minni skammti byggðan á þéttni tacrolimus í blóði.
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
	Viekirax án dasabuvirs	↑ tacrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	Ráðlagður skammtur tacrolimus er 0,5 mg á 7 daga fresti.
		↔ ombitasvir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.			Fylgjast skal með þéttni tacrolimus í heilblóði í upphafi og meðan á samhliða gjöf Viekirax og dasabuviri stendur og aðlaga skammtinn og/eða tíðni skammta eins og þörf er á. Við lok Viekirax og dasabuvir meðferðar skal taka mið af þéttni tacrolimus í blóði við mat á viðeigandi skammti og tíðni skammta tacrolimus.
		↓ paritaprevir				
<b>BETAÖRVAR TIL INNÖNDUNAR</b>						
Salmeterol	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ salmeterol				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).
Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4						
<b>INSÚLÍNSEYTNARÖRVI</b>						
Repaglinid	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ repaglinid				Gæta skal varúðar og þurft getur að minnka skammta repaglinids þegar það er gefið samhliða Viekirax með eða án dasabuvirs
Verkunar- háttur: paritaprevir hamlar OATP1B1						
<b>VÖÐVASLAKANDI LYF</b>						
Carisoprodol 250 mg stakur skammtur	Viekirax með dasabuviri	↓ Carisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir carisoprodol; auka skal skammt ef það er klínískt nauðsynlegt.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
Verkunarháttur: ur: CYP2C19		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
örvun af völdum ritonavirs		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir svipaðri verkun og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
Cyclobenza- prin 5 mg stakur skammtur	Viekirax með dasabuviri	↓ cycloben- zaprin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir cyclobenzaprin; auka skal skammt ef það er klínískt
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	



Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
Verkunarháttur: minnkun hugsanlega vegna hömlunar ritonavirs á CYP1A2		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	nauðsynlegt.
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir svipaðri verkun og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
<b>DEYFANDI OG VERKJASTILLANDI LYF</b>						
Paracetamol gefið sem fastur skammtur hydrocodon/p aracetamol)  300 mg stakur skammtur	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	Á ekki við	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg fyrir paracetamol þegar það er gefið með Viekirax með eða án dasabuvirs.
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir svipaðri verkun og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
Hydrocodon (sem hluti af föstum skammti hydrocodon/p aracetamol)  5 mg stakur skammtur  Verkunarháttur: ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax + dasabuvir	↑ hydrocodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	Á ekki við	Íhuga ætti minnkun hydrocodons um 50% og/eða íhuga klíniska eftirfylgni þegar gefið samhliða Viekirax með eða án dasabuvirs.
		Breytingar fyrir ombitasvir, paritaprevir og dasabuvir eru þær sömu og fyrir paracetamol hér að framan				
<b>ÓPIÖT</b>						
Methadon  20-120 mg einu sinni á sólarhring <sup>8</sup>	Viekirax + dasabuvir	↔ R-methadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir methadon og Viekirax með eða án dasabuvirs.
		↔ S-methadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (byggt á samanburði vixlrannsókna)				

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir	
	Viekirax án dasabuvirs	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.					
buprenorphin/ naloxon  4-24 mg/1-6 mg einu sinni á sólarhring <sup>8</sup>	Viekirax + dasabuvir	↑ bu- prenorphin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir buprenorphin/naloxon og Viekirax með eða án dasabuvirs.	
		↑ norbu- prenorphin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)		
		↑ naloxon	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	Á ekki við		
		↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (byggt á samanburði víxlrannsóknna)					
Verkunar- háttur: Ritonavir hamlar CYP3A4 og paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir hamla UGT.	Viekirax án dasabuvirs	↑ bu- prenorphin	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)		
		↑ norbu- prenorphin	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.				
		↔ naloxon					
		↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (byggt á samanburði víxlrannsóknna)					
<b>FOSFÓDIESTERASA (PDE-5) HEMLAR</b>							
Sildenafil (þegar notað sem meðferð við lungna- háþrýstingi)  Verkunar- háttur: ritonavir hemlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ sildenafil				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).	
<b>PRÓTÓNPUMPUHEMLAR</b>							
Omeprazol  40 mg einu sinni á sólarhring  Verkunar- háttur: Ritonavir örvar CYP2C19.	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	Á ekki við	Notið stærri omeprazol- skammta þegar það á við klínískt.  Ekki er þörf á skammtaaðlögun Fyrir Viekirax með eða án dasabuvirs.	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)		
		↔ paritaprevi r	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)		
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)		
	Viekirax án dasabuvirs	↓ omeprazol	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	Á ekki við		
		↔ ombitasvir	Umfang milliverkana var svipað og fyrir Viekirax + dasabuvir.				

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
		↔ paritaprevi r				
Esomeprazol Lansoprazol  Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP2C19	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað: ↓ esomeprazol, lansoprazol				Stærri skammta af esomeprazoli/lansoprazoli getur þurft þegar það á við klínískt
<b>RÓANDI LYF/ SVEFNLYF</b>						
Zolpidem  5 mg stakur skammtur	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	Á ekki við	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir zolpidem.  Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Viekirax með eða án dasabuvirs.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevi r	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Svipuð áhrif áætluð og sáust með Viekirax + dasabuvir.				
Alprazolam  0,5 mg stakur skammtur  Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4.	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	Á ekki við	Mælt er með klínísku eftirlit með sjúklingum. Íhuga má að minnka alprazolam-skammtinn eftir því hver klínísk svörun verður.  Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir Viekirax með eða án dasabuvirs.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevi r	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað: Svipuð áhrif áætluð og sáust með Viekirax + dasabuvir.				
Midazolam til inntöku Triazolam  Verkunar- háttur: ritonavir hamlar CYP3A4	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað: ↑ midazolam eða triazolam				Samhliðanotkun er frábending (sjá kafla 4.3).  Ef midazolam á formi stungulyfs (parenteral) er gefið samhliða Viekirax með eða án dasabuvirs skal fylgjast vel með klínískum merkjum um öndunarbælingu og/eða

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFIÐ ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
						langvarandi slævingu og íhuga skal skammtaaðlögun.
Diazepam  2 mg stakur skammtur  Verkunarháttur: örvin CYP2C19 af völdum ritonavirs	Viekirax + dasabuvir	↓diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	Á ekki við	Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir diazepam; auka skal skammt ef það er klínískt nauðsynlegt.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	Á ekki við	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir svipaðri verkun og fyrir Viekirax + dasabuvir.				

#### SKJALDKIRTISSHORMÓN

Levothyroxin  Verkunar- háttur: Paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir hamla UGT1A1	Viekirax með eða án dasabuvirs	Ekki rannsakað. Áætlað:  ↑ levothyroxin				Klínískt eftirlit og skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg fyrir levothyroxin.
--	--------------------------------	---	--	--	--	--

- Lopinavir/ritonavir 800/200 mg einu sinni á sólarhring (gefið að kvöldi) var einnig gefið ásamt Viekirax, með eða án dasabuvirs. Áhrifin á C<sub>max</sub> og AUC hjá veirulyfjum með beina verkun (DAAs) og lopinavir voru svipuð og sást þegar lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring var gefið ásamt Viekirax með eða án dasabuvirs.
- Rilpivirin var einnig gefið að kvöldi með mat og seint að kvöldi, 4 klst. eftir kvöldmat, ásamt Viekirax + dasabuvir í hinum tveimur örmum rannsóknarinnar. Áhrif útsetningar fyrir rilpivirini voru svipuð og sáust þegar rilpivirin var gefið að morgni með mat ásamt Viekirax + dasabuvir (sýnt í töflunni hér að ofan).
- Ciclosporin 100 mg gefið eitt sér, 10 mg gefið ásamt Viekirax og 30 mg gefið ásamt Viekirax + dasabuviri. Sýnd eru stöðluð skammtahlutföll fyrir ciclosporin vegna milliverkana við Viekirax með eða án dasabuvirs.
- C<sub>12</sub>:= Þéttni 12 klst. eftir stakan skammt af everolimus.
- Sirolimus 2 mg var gefið eitt sér, 0,5 mg gefin með Viekirax + dasabuvir. Sýnd eru stöðluð skammtahlutföll fyrir sirolimus vegna milliverkana við Viekirax + dasabuvir.
- C<sub>24</sub>:= Þéttni 24 klst. eftir stakan skammt af ciclosporini, tacrolimusi eða sirolimusi.
- Tacrolimus 2 mg var gefið eitt sér, 0,5 mg gefið ásamt Viekirax og 2 mg voru gefin ásamt Viekirax + dasabuvir.

Lyf/hugsan- legur verkunar- háttur milliverkana	GEFID ÁSAMT	ÁHRIF	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klínískar athugasemdir
Sýnd eru stöðluð skammtahlutföll tacrolimus vegna milliverkana við Viekirax með og án dasabuvirs.						
8. Stöðluð skammtaviðmið tilkynnt fyrir methadon, buprenorphin and naloxon.						
Athugið: Skammtar fyrir Viekirax og dasabuvir voru: Ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, einu sinni á sólarhring og dasabuvir 400 mg tvisvar á sólarhring eða 250 mg tvisvar á sólarhring. Svipuð útsetning fyrir dasabuviri næst við notkun 400 mg lyfjaformsins og 250 mg taflanna. Viekirax með eða án dasabuvirs var gefið í fjölskömmtum í öllum rannsóknum á milliverkunum nema rannsóknum á millivekunum við carbamazepin, gemfibrozil, ketoconazol og sulfamethoxazol/trimethoprim.						

## Börn

Rannsóknir á lyfjamilliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Gæta verður sérstaklega mikillar varúðar til að koma í veg fyrir þungun hjá konum hvort sem þær eru sjúklingar eða makar karlmannna sem taka Viekirax samhliða ribavirini. Sýnt hefur verið fram á marktæk vanskapandi og/eða fósturvísiseyðandi áhrif hjá öllum dýrategundum sem voru útsettar fyrir ribavirini. Því mega hvorki þungaðar konur né karlkyns makar þungaðra kvenna nota ribavirin. Sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum ribavirins.

*Kvenkyns sjúklingar:* Konur á barneignaraldri eiga ekki að fá ribavirin nema notuð sé örugg getnaðarvörn meðan á meðferð með ribavirini stendur og í 4 mánuði eftir að meðferð lýkur. Frábending er fyrir notkun etínýlestradíóls samhliða Viekirax (sjá kafla 4.3 og 4.4).

*Karlkyns sjúklingar og kvenkyns makar þeirra:* Annaðhvort karlkyns sjúklingar eða kvenkyns makar þeirra á barneignaraldri verða að nota einhvers konar örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ribavirini stendur og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur.

#### Meðganga

Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Viekirax hjá þunguðum konum. Vansköpun hefur komið fram í rannsóknum á ombitasviri og paritapreviri/ritonaviri í dýrum (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta hjá mönnum er ekki þekkt. Ekki skal nota Viekirax á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn.

Frábendingar varðandi notkun ribavirins á meðgöngu eiga við ef ribavirin er gefið samhliða Viekirax (sjá einnig samantekt á eiginleikum ribavirins).

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort paritaprevir/ritonavir eða ombitasvir og umbrotsefni þeirra skiljast út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að virka efnið og umbrotsefni þess skiljast út í mjólk (sjá kafla 5.3). Vegna mögulegra aukaverkana lyfsins á börn á brjósti þarf að taka ákvörðun um hvort eigi að hætta brjóstgjöf eða hætta meðferð með Viekirax með mikilvægi

meðferðarinnar fyrir móðurina í huga. Sjá samantekt á eiginleikum ribavirins varðandi samhliðagjöf ribavirins handa sjúklingum.

### Frjósemi

Engar upplýsingar um áhrif Viekirax á frjósemi liggja fyrir. Dýrarannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Viekirax hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að greint hefur verið frá þreytu meðan á meðferð með Viekirax samhliða dasabuviri og ribavirini stendur. (sjá kafla 4.8).

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar (hjá meira en 20% sjúklinga) sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu Viekirax og dasabuvir með ribavirini voru þreyta og ógleði. Hlutfall sjúklinga sem hættu endanlega meðferðinni vegna aukaverkana var 0,2% (5/2.044) og hjá 4,8% (99/2.044) sjúklinga var skammtur ribavirins minnkaður vegna aukaverkana.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Samantekt um öryggi er byggð á samantekt gagna úr klínískum 2. stigs og 3. stigs rannsóknum hjá einstaklingum sem fengu Viekirax og dasabuvir, með eða án ribavirins. Meirihluti aukaverkana í töflu 3 eru af alvarleikagráðu 1 hvað varðar lyfjameðferðir með Viekirax og dasabuviri.

Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir líffæraflokki og tíðni: Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

### **Tafla 3. Aukaverkanir sem hafa komið fram með Viekirax samhliða dasabuviri, með og án ribavirins**

Tíðni	Viekirax + dasabuvir + ribavirin* N = 2.044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Blóð og eitlar</i>		
Algengar	Blóðleysi	
<i>Ónæmiskerfi</i>		
Tíðni ekki þekkt	Bráðaofnæmisviðbrögð	Bráðaofnæmisviðbrögð
<i>Efnaskipti og næring</i>		
Sjaldgæfar	Vessaburrð	
<i>Geðræn vandamál</i>		
Mjög algengar	Svefnleysi	
<i>Meltingarfæri</i>		
Mjög algengar	Ógleði, niðurgangur	
Algengar	Uppköst	
<i>Lifur og gall</i>		
Tíðni ekki þekkt	Versnandi lifrarstarfsemi og lifrabilun	Versnandi lifrarstarfsemi og lifrabilun

<i>Húð og undirhúð</i>		
Mjög algengar	Kláði	
Algengar		Kláði
Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur	Ofsabjúgur
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>		
Mjög algengar	Þróttleysi Þreyta	

\*Gagnasafn felur í sér alla sjúklinga sem sýktir eru af arfgerð 1 úr 2. stigs og 3. stigs rannsóknum að meðtöldum sjúklingum með skorpulifur.  
Athugið: Sjá töflu 4 vegna óeðlilegra rannsóknaniðurstaðna.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Tíðni aukins óbundins gallrauða (indirect hyperbilirubinemia) var hærrí hjá sjúklingum með einkennalaus skorpulifur en þeim sem ekki voru með skorpulifur þegar ribavirin var hluti af lyfjameðferðinni.

#### *Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður*

Breytingum á völdum rannsóknaniðurstöðum er lýst í töflu 4. Dálkar eru settir fram hlið við hlið til að einfalda framsetningu. Ekki skal gera beinan samanburð á rannsóknum vegna mismunandi gerðar þeirra.

**Tafla 4. Nokkrar óeðlilegar rannsóknaniðurstöður af völdum meðferðar**

Rannsóknabreytur	SAPPHIRE I og II	PEARL II, III og IV	TURQUOISE II (sjúkl. m. skorpulifur)
	Viekirax og dasabuvir + ribavirin  12 vikur N = 770 n (%)	Viekirax og dasabuvir  12 vikur N = 509 n (%)	Viekirax og dasabuvir + ribavirin  12 eða 24 vikur N = 380 n (%)
<b>ALAT</b>			
>5-20 × ULN* (gráða 3)	6/765 (0,8%)	1/509 (0,2%)	4/380 (1,1%)
>20 × ULN (gráða 4)	3/765 (0,4%)	0	2/380 (0,5%)
<b>Hemóglóbín (blóðrauði)</b>			
<100-80 g/l (gráða 2)	41/765 (5,4%)	0	30/380 (7,9%)
<80-65 g/l (gráða 3)	1/765 (0,1%)	0	3/380 (0,8%)
<65 g/l (gráða 4)	0	0	1/380 (0,3%)
<b>Heildar bílírúbín</b>			
>3-10 × ULN (gráða 3)	19/765 (2,5%)	2/509 (0,4%)	37/380 (9,7%)
>10 × ULN (gráða 4)	1/765 (0,1%)	0	0
*ULN: Efri mörk eðlilegra gilda samkvæmt rannsóknarstofu.			

#### Hækkað ALAT í sermi

Samanteknar greiningar klínískra rannsókna á Viekirax og dasabuviri, með og án ribavirins sýna að 1% þátttakenda fengu hækkað ALAT í sermi sem var meira en 5-föld eðlileg efri mörk (ULN) eftir að meðferð hófst. Þar sem tíðni slíkrar hækkunar var 26% hjá konum sem tóku samhliða lyf sem innihéldu etínylestradíól má ekki nota slík lyf með Viekirax, með eða án dasabuvirs. Ekki kom fram aukin tíðni hækkaðs ALAT með öðrum gerðum estrógena sem algengt er að notuð séu í hormónauppbótarmeðferð (t.d. estradíól og samtengd estrógen). Hækkað ALAT er yfirleitt einkennalaust og kemur vanalega fram á fyrstu 4 vikum meðferðar (meðaltími 20 dagar, frá

8-57 dögum) og flest tilvikin ganga til baka við áframhaldandi meðferð. Tveir sjúklingar hættu á Viekirax og dasabuviri vegna hækkunar á ALAT, þar af einn sem tók etinýlestradíól. Þrír gerðu hlé á notkun Viekirax og dasabuviri í einn til sjö daga, þar af einn sem tók etinýlestradíól. Meirihluti hækkana ALAT var skammvinnur og metinn sem lyfjatengdur. Hækkað ALAT var almennt ekki tengt hækkun á bílirúbíni. Skorpulífur var ekki áhættuþáttur fyrir hækkað ALAT (sjá kafla 4.4).

### Aukning bílirúbíns í sermi

Skammvinn bílirúbín hækkun í sermi (aðallega óbundins bílirúbíns) kom fram hjá sjúklingum sem fengu Viekirax og dasabuvir með ribavirini í tengslum við hömlun á bílirúbínflutningspróteinum OATP1B1/1B3 fyrir tilstilli paritaprevirs og blóðlýsu af völdum ribavirins. Bílirúbín hækkun kom fram eftir upphaf meðferðar, náði hámarki í rannsóknarviku 1 og gekk til baka með áframhaldandi meðferð. Bílirúbín hækkun tengdist ekki hækkun aminótransferasa. Aukning óbundins bílirúbíns kom sjaldnar fram hjá sjúklingum sem fengu ekki ribavirin.

### Lifrarþegar

Heildaröryggi hjá lifrarþegum með HCV-sýkingu sem fengu Viekirax, dasabuvir og ribavirin (til viðbótar við ónæmisbælandi lyf) var svipað og hjá sjúklingum sem fengu Viekirax, dasabuvir og ribavirin í 3. stigs klínískum rannsóknum, þó að nokkrar aukaverkanir væru tíðari. Tíu sjúklingar (29,4%) mældust a.m.k. einu sinni eftir upphafsgildi með blóðrauðagildi sem var lægra en 10 g/dl. Hjá 10 af 34 sjúklingum voru ribavirin skammtar aðlagaðir vegna lækkunar blóðrauða og hjá 2,9% (1/34) var gert hlé á notkun ribavirins. Skammtaaðlögun ribavirins hafði ekki áhrif á SVR-svörun. Fimm sjúklingar sem allir fengu 1.000 til 1.200 mg ribavirin á sólarhring sem upphafsskammt við upphaf meðferðar, þurftu að fá erythropoietín. Enginn sjúklingur þurfti blóðgjöf.

### Sjúklingar bæði með HIV og HCV sýkingar

Heildaröryggi hjá sjúklingum með bæði HCV og HIV-1 sýkingar var svipað og hjá sjúklingum einungis með HCV sýkingu. Tímabundin hækkun heildarbílirúbíns >3 x eðlileg efri mörk (ULN) (aðallega óbeint) kom fram hjá 17 (27,0%) sjúklinga; 15 þeirra sjúklinga fengu atazanavir. Enginn sjúklinganna með gallrauðadreyra var einnig með hækkun á aminótransferasa.

### Einstaklingar sýktir af arfgerð 1 með eða án skorpulifrar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi

Viekirax og dasabuvir með eða án ribavirins var metið hjá 68 einstaklingum með sýkingu af arfgerð 1 með eða án skorpulifrar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.1). Heildaröryggi hjá þeim sem voru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi var svipað og sést í fyrri 3. stigs rannsóknum hjá þeim sem voru ekki með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, nema fleiri þurftu á inngripi að halda vegna minnkaðs sermisblóðrauða sem tengist ribavirini. Meðalupphafsgildi blóðrauða var 12,1 g/dl og meðallækkun blóðrauða í lok meðferðar hjá þeim sem fengu ribavirin var 1,2 g/dl. Hjá 39 af þeim 50 sem fengu ribavirin þurfti að gera hlé á meðferð með ribavirini og 11 af þessum einstaklingum fengu einnig meðferð með erythropoietín. Hjá fjórum einstaklingum var blóðrauðagildi <8 g/dl. Tveir einstaklingar fengu blóðgjöf. Aukaverkanir blóðleysis sáust ekki hjá 18 einstaklingum sýktum af arfgerð 1b sem ekki fengu ribavirin. Viekirax með eða án dasabuvirs var einnig metið án ribavirins hjá 18 sjúklingum með sýkingu af arfgerð 1a og arfgerð 4; engar aukaverkanir blóðleysis sáust hjá þessum einstaklingum.

### Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi Viekirax hjá börnum og unglingum < 18 ára. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi.



## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Stærsti skráði, staki skammtur sem gefinn var heilbrigðum sjálfboðaliðum var 400 mg paritaprevir (með 100 mg ritonaviri), 200 mg ritonavir (með 100 mg paritapreviri) og 350 mg ombitasvir. Hvorki komu fram aukaverkanir né óeðlilegar rannsóknarniðurstöður tengdar paritapreviri, ritonaviri né ombitasviri. Skammvinn hækkun á óbeinu bilirúbíni kom fram við stærstu skammta af paritapreviri/ritonaviri. Við ofskömmun er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til einkenna um aukaverkanir eða áhrif og að gripið sé til viðeigandi meðferðar við einkennum þegar í stað.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altæktrar notkunar, með beina verkun á veirur. ATC-flokkur: J05AP53

#### Verkunarháttur

Samhliðagið Viekirax og dasabuvirs sameinar þrjú veiruhamlandi lyf sem með beinum verkunarhætti og ónæmissvið sem ekki skarast verka á HCV á ýmsum stigum í lífsferli veirunnar. Sjá samantekt á eiginleikum dasabuvirs vegna lyfhrifaeiginleika þeirra.

#### *Ritonavir*

Ritonavir er ekki virkt gegn HCV. Ritonavir er CYP3A hemill sem eykur altæka útsetningu fyrir CYP3A hvarfefninu paritapreviri.

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir er HCV NS5A hemill sem er nauðsynlegur fyrir veirueftirmyndun.

#### *Paritaprevir*

Paritaprevir er HCV NS3/4A próteasahemill sem er nauðsynlegur fyrir próteinsundrandi klofning HCV-kóðaðs fjölpróteins (í fullmótuð NS3, NS4A, NS4B, NS5A og NS5B prótein) og er nauðsynlegt fyrir veirueftirmyndun.

#### Virgni í frumuræktun og/eða lífefnafræðilegar rannsóknir

#### *Ombitasvir*

Hrifstyrkur ( $EC_{50}$ ) ombitasvirs gagnvart stofnum af arfgerð 1a-H77 var 14,1 pM og 5 pM fyrir stofn af arfgerð 1b-Con1 í HCV frumuræktunarprófi (replicon cell culture assays). Virgni ombitasvirs dofnaði 11- til 13-falt ef hlutfall plasma úr mönnum var 40%. Hrifstyrkur ( $EC_{50}$ ) ombitasvirs gagnvart afritum sem innihéldu NS5A úr hópi stofna í frumuræktunarprófi á HCV-afritum, sem ekki höfðu fengið meðferð, af arfgerð 1a og 1b var að meðaltali 0,66 pM (á bilinu 0,35 til 0,88 pM; n=11) og 1,0 pM (á bilinu 0,74 til 1,5 pM; n=11), í þeirri röð. Gildi fyrir hrifstyrk ( $EC_{50}$ ) ombitasvirs var 12; 4,3; 19; 1,7; 3,2 og 366 pM gagnvart frumulínum afrita sem gerð eru úr NS5A úr stökum stofnum og standa fyrir arfgerðir 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a, í sömu röð.

### *Paritaprevir*

Hrifstyrkur ( $EC_{50}$ ) paritaprevirs gagnvart stofnum af arfgerðum 1a-H77 var 1,0 nM og 0,21 nM fyrir stofn af arfgerð 1b-Con1 í HCV frumuræktunarprófi (replicon cell culture assays). Virkni ombitasvirs dofnaði 24- til 27-falt ef hlutfall plasma úr mönnum var 40%. Hrifstyrkur ( $EC_{50}$ ) paritaprevirs gagnvart afritum sem innihéldu NS3 úr hópi stofna í frumuræktunarprófi á HCV-afritum af arfgerð 1a og 1b sem ekki höfðu áður fengið meðferð, var að meðaltali 0,86 nM (á bilinu 0,43 til 1,87 nM;  $n=11$ ) og 0,06 nM (á bilinu 0,03 til 0,09 nM;  $n=9$ ), í þeirri röð. Hrifstyrkur paritaprevirs ( $EC_{50}$ ) var 5,3 nM gagnvart 2a-JFH-1 frumulínum afrita, og 19; 0,09 og 0,68 nM gagnvart frumulínum afrita sem gerðar eru úr NS3 úr stökum stofnum af arfgerð 3a, 4a og 6a, í þeirri röð.

Ritonavir hafði ekki bein veiruhamlandi áhrif á eftirmyndun HCV afrits undirgenamengis og ritonavir hafði ekki áhrif á veiruhamlandi virkni paritaprevirs *in vitro*.

### Ónæmi

#### *Við frumuræktun*

#### Arfgerð 1

Ónæmi fyrir paritapreviri og ombitasviri fyrir tilstuðlan afbrigða NS3 og NS5A í þeirri röð, sem valin voru í frumuræktun eða greindust í 2b. eða 3. stigs klínískum rannsóknum höfðu einkennandi svipgerð fyrir viðeigandi afrit arfgerðar 1a og 1b.

Í arfgerð 1a drógu skiptahvörf F43L, R155K, A156T og D168A/F/H/V/Y í HCV NS3 úr næmi gagnvart paritapreviri. Í afriti arfgerðar 1a dró úr virkni paritaprevirs 20-, 37- og 17-falt fyrir tilstilli skiptihvarfa F43L, R155K og A156T í þeirri röð. Virkni paritaprevirs minnkaði 96-falt fyrir tilstilli D168V en 50- til 219-falt fyrir tilstilli annarra D168 skiptihvarfa. Virkni paritaprevirs í arfgerð 1a varð ekki fyrir verulegum áhrifum (minna en eða jafnt og 3-falt) fyrir tilstilli stakra skiptihvarfa V36A/M, V55I, Y56H, Q80K eða E357K. Tvöföld afbrigði að meðöldum samsetningunum V36LM, F43L, Y56H, Q80K eða E357K með R155K eða með D168 skiptihvörfum drógu úr virkni paritaprevirs 2- til 3-falt í viðbót miðað við stök R155K eða D168 skiptihvörf. Í afriti arfgerðar 1b minnkaði virkni paritaprevirs 76- og 159- og 337-falt fyrir tilstilli D168A, D168H, D168V og D168Y, í þeirri röð. Ekki var hægt að meta Y56H eitt sér vegna lélegrar eftirmyndunarhæfni en þó drógu samsetningarnar Y56H og D168A/V/Y úr virkni paritaprevirs 700- til 4.118-falt.

Í arfgerð 1a drógu skiptihvörf M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N og M28V + Q30R í HCV NS5A úr næmi gagnvart ombitasviri. Í afriti af arfgerð 1a minnkaði virkni ombitasvirs 896-, 58- og 243-falt gagnvart M28T/V og H58D skiptihvörfum, í þeirri röð, en 1.326-, 800-, 155-falt og 1.675- til 66.740-falt fyrir tilstilli Q30E/R, L31V og Y93C/H/N skiptihvarfa, í þeirri röð. Y93H, Y93N eða M28V ásamt Q30R drógu úr virkni ombitasvirs meira en 42.802-falt. Í arfgerð 1b drógu skiptihvörf L28T, L31F/V, sem og Y93H, ein sér eða ásamt L28M, R30Q, L31F/M/V eða P58S í HCV NS5A úr næmi gagnvart ombitasviri. Í afriti af arfgerð 1b dró úr virkni ombitasvirs minna en 10-falt fyrir tilstilli afbrigða hjá aminosýruseti 30 og 31. Virkni ombitasvirs minnkaði 661-, 77-, 284- og 142-falt gagnvart skiptihvörfum L28T, Y93H, R30Q í arfgerð 1b, ásamt Y93H og L31M ásamt Y93H, í þeirri röð. Öll önnur tvöföld skiptihvörf Y93H ásamt skiptihvörfum á seti 28, 31 eða 58 drógu úr virkni ombitasvirs meira en 400-falt.

#### Arfgerð 4

Hjá arfgerð 4a var ónæmi gegn paritapreviri eða ombitasviri vegna afbrigða NS3 og NS5A, í þeirri röð, sem valin voru í frumuræktun með einkennandi svipgerð. Skiptihvörf R155C, A156T/V og D168H/V í HCV NS3 drógu úr næmi gagnvart paritapreviri 40- til 323-falt. Skiptihvörf L28V í HCV NS5A dró úr næmi gagnvart ombitasviri 21-falt.

#### *Áhrif skiptihvarfa/fjölbrigðni HCV við upphaf á meðferðarárangur*

Samantektargreining á einstaklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1 sem fengu meðferð með ombitasviri, paritapreviri og dasabuviri (NS5B hemill, sem er ekki nukleósíð) í 2b. og 3. stigs

klínískum rannsóknum, var gerð til að rannsaka tengsl á milli skiptihvarfa/fjölbrigðna NS3/4A, NS5A og NS5B við upphaf og meðferðarárangurs við þessa ráðlögðu meðferð.

Í greiningu á yfir 500 sýnum af arfgerð 1a í upphafi voru algengustu afbrigðin sem tengdust ónæmi M28V (7,4%) í NS5A og S556G (2,9%) í NS5B. Þótt Q80K sé mjög algeng fjölbrigðni í NS3 (41,2% af sýnum) hefur hún í för með sér lágmarksónæmi gegn parítapreviri. Afbrigði sem tengjast ónæmi í amínósýruseti R155 og D168 í NS3 sáust sjaldan (sjaldnar en 1%) í upphafi. Í greiningu á yfir 200 sýnum af arfgerð 1b í upphafi voru algengustu afbrigðin sem tengdust ónæmi Y93H (7,5%) í NS5A og C316N (17,0%) og S556G (15%) í NS5B. Miðað við lága tíðni veirubrests sem sást við ráðlagða meðferð fyrir einstaklinga með HCV af arfgerð 1a og 1b virðast afbrigði í upphafi hafa lítil áhrif á líkur á að ná varanlegri veirusvörun.

#### *Klínískar rannsóknir*

Af þeim 2.510 einstaklingum sem sýktir voru af HCV af arfgerð 1 og fengu meðferð í 2b. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum með ombítasvíri, parítapreviri og dasabuviri með eða án ribavírins (í 8, 12 eða 24 vikur) fengu alls 74 einstaklingar (3%) veirubrest (fyrst og fremst bakslag eftir meðferðarlok). Afbrigði af völdum meðferðar og tíðni þeirra í veirubrestshópunum koma fram í töflu 5. Hjá 67 einstaklingum sem voru með sýkingu af arfgerð 1a, sáust NS3 afbrigði hjá 50 einstaklingum, NS5A afbrigði hjá 46 einstaklingum, NS5B afbrigði hjá 37 einstaklingum og afbrigði af völdum meðferðarinnar sást hjá öllum 3 rannsóknarlyfjunum hjá 30 einstaklingum. Hjá 7 einstaklingum, sem sýktir voru af arfgerð 1b, sáust afbrigði af völdum meðferðarinnar í NS3 hjá 4 einstaklingum, í NS5A hjá 2 einstaklingum og í bæði NS3 og NS5A hjá einum einstaklingi. Enginn sem sýktur var af arfgerð 1b, var með afbrigði af völdum meðferðar í öllum þremur lyfjaskotmörkunum.

**Tafla 5. Skiptihvörf aminósýra af völdum meðferðar í samantektargreiningu fyrir Viekirax og dasabuviri, með og án ribavirins, í klínískum 2b. stigs og 3. stigs rannsóknum (N=2.510)**

Mark	Skiptihvörf aminósýra af völdum meðferðar <sup>a</sup>	Arfgerð 1a N=67 <sup>b</sup> % (n)	Arfgerð 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%	

- Sást hjá a.m.k. 2 einstaklingum með sömu undirarfgerð.
- N=66 fyrir NS5B markið.
- Skiptihvörf sáust ásamt öðrum skiptihvörfum af völdum meðferðar hjá NS3 stöðu R155 eða D168.
- Sást í samsetningu hjá einstaklingum sýktum af arfgerð 1b.
- Sást í samsetningum hjá 6% (4/67) einstaklinga.

Athugið: Eftirfarandi afbrigði voru valin í frumuræktun en voru ekki af völdum meðferðar: NS3 afbrigði A156T í arfgerð 1a og R155Q og D168H í arfgerð 1b; NS5A afbrigði Y93C/H í arfgerð 1a og L31F/V eða Y93H ásamt L28M, L31F/V eða P58S í arfgerð 1b; og NS5B afbrigði Y448H í arfgerð 1a og M414T og Y448H í arfgerð 1b.

#### Varanleiki ónæmistengdra skiptihvarfa

Varanleiki ónæmistengdra aminósýruskiptihvarfa paritaprevirs, ombitasvirs og dasabuvirs í NS3, NS5A og NS5B í þeirri röð var metinn hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 1a í 2b. stigs rannsóknum. Afbrigði V36A/M, R155K eða D168V af völdum paritaprevir meðferðar sáust í NS3 hjá 47 einstaklingum. Afbrigði M28T, M28V eða Q30R af völdum ombitasvir meðferðar í NS5A sáust hjá 32 einstaklingum. Afbrigði M414T, G554S, S556G, G558R eða D559G/N af völdum dasabuvir meðferðar í NS5B sáust hjá 34 einstaklingum.

NS3 afbrigði V36A/M og R155K, og NS5B afbrigði M414T og S556G fundust áfram í viku 48 eftir meðferð en hins vegar sáust hvorki NS3 afbrigði D168V né nokkur önnur NS5B afbrigði í viku 48 eftir meðferð. Hægt var að greina öll afbrigði NS5A í viku 48 eftir meðferð. Vegna hárrar tíðni varanlegrar veirusvörunar í arfgerð 1b var ekki hægt að ákvarða hversu varanleg afbrigði vegna meðferðar af þessari arfgerð voru.

Þótt ekki hafi tekist að greina veiru sem innihélt ónæmistengd skiptihvörf gefur það ekki til kynna að slík veira sé ekki lengur til staðar í klínískt marktæku magni. Klínísk langtímaáhrif af því hvernig veira, sem inniheldur skiptihvörf, kemur fram og hve lengi hún varir í tengslum við ónæmi fyrir Viekirax og dasabuviri í síðari meðferðum er óþekkt.

## Víxlónæmi

Búast má við víxlónæmi meðal NS5A hemla, NS3/4A próteasa hemla NS3/4A og NS5B hemla sem eru ekki núkleósíð. Áhrif fyrri meðferðar með ombitasvíri, parítaprevíri eða dasabuvíri á verkun annarra NS5A hemla, NS3/4A próteasahemla eða NS5B hemla hefur ekki verið rannsökuð.

## Verkun og öryggi

### *Klínískar rannsóknir hjá einstaklingum með lifrabólgu C sýkingu af arfgerð 1*

Verkun og öryggi Viekirax ásamt dasabuvíri, með og án ribavírins voru metin í átta slembiröðuðum klínískum 3. stigs rannsóknum, þ.m.t. tveimur rannsóknum sem náðu eingöngu til einstaklinga með skorpulífur (Child-Pugh A), hjá fleiri en 2.360 einstaklingum með langvinna lifrabólgu C sýkingu af arfgerð 1 eins og fram kemur í töflu 6.

**Tafla 6. 3. stigs, alþjóðlegar, fjölsetra rannsóknir sem gerðar voru með Viekirax og dasabuvíri, með eða án ribavírins (RBV).**

Rannsókn	Fjöldi einstaklinga í meðferð	HCV arfgerð (GT)	Samantekt um gerð rannsókna
<b>Hafa ekki áður fengið meðferð, án skorpulífrar</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Hópur A: Viekirax og dasabuvir + RBV Hópur B: Lyfleysa
PEARL III	419	GT1b	Hópur A: Viekirax og dasabuvir + RBV Hópur B: Viekirax og dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Hópur A: Viekirax og dasabuvir + RBV Hópur B: Viekirax og dasabuvir
GARNET (opin)	166	GT1b	Viekirax og dasabuvir (8 vikur)
<b>Hafa áður fengið peginterferon + ribavírín-meðferð, án skorpulífrar</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Hópur A: Viekirax og dasabuvir + RBV Hópur B: Lyfleysa
PEARL II (opin)	179	GT1b	Hópur A: Viekirax og dasabuvir + RBV Hópur B: Viekirax og dasabuvir
<b>Hafa ekki áður fengið peginterferon + ribavírín-meðferð, með einkennalaus skorpulífur</b>			
TURQUOISE II (opin)	380	GT1	Hópur A: Viekirax og dasabuvir + RBV (12 vikur) Hópur B: Viekirax og dasabuvir + RBV (24 vikur)
TURQUOISE III (opin)	60	GT1b	Viekirax og dasabuvir (12 vikur)

Í öllum átta rannsóknunum var skammtur Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg einu sinni á sólarhring en skammtur af dasabuvíri var 250 mg tvisvar á sólarhring. Hjá einstaklingum sem fengu ribavírín var skammturinn af ribavíríni 1.000 mg á sólarhring fyrir einstaklinga undir 75 kg að þyngd en 1.200 mg á sólarhring fyrir einstaklinga sem voru 75 kg eða þyngri.

Varanleg veirusvörðun (SVR, *sustained virologic response*) var aðalendapunkturinn við að ákvörðun lækningarhlutfalls HCV í 3. stigs rannsóknum og var skilgreind sem ómælanleg eða ógreinanleg HCV RNA 12 vikum eftir að meðferð lauk (SVR12). Lengd meðferðar var fyrirfram ákveðin í hverri rannsókn og tók ekki mið af HCV RNA gildum sjúklinga (algrím (*algorithm*) sem stjórnað af skorti á svörum). HCV RNA gildi í plásma voru mæld í klínískum rannsóknum þar sem stuðst var við COBAS TaqMan HCV próf (útgáfu 2.0), til notkunar ásamt High Pure System (nema GARNET sem notaði

COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMAN HCV próf, útgáfu 2.0). High Pure System prófið hafði lægri magngreiningarmörkin (LLOQ) 25 a.e./ml og AmpliPrep prófið hafði lægri magngreiningarmörkin (LLOQ) 15 a.e./ml.

*Klínískar rannsóknir hjá fullorðnum sem ekki hafa áður fengið meðferð*

*SAPPHIRE-I – arfgerð 1, hjá þeim sem ekki hafa áður fengið meðferð, án skorpulífrar*

Hönnun rannsóknar: slembiröðuð, alþjóðleg, fjölsetra tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu  
Meðferð: Viekirax og dasabuvir með ribavirini skammtað eftir þyngd í 12 vikur

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N = 631) var 52 ár (á bilinu: 18 til 70); 54,5% voru karlkyns; 5,4% voru af svörtum kynstofni; 15,2% höfðu sögu um þunglyndi eða geðhvarfasýki; 79,1% voru með HCV RNA grunnildi a.m.k. 800.000 a.e./ml; 15,4% voru með bandvefsmyndun í vefgátt (portal fibrosis) (F2) og 8,7% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3); 67,7% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1a; 32,3% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1b.

**Tafla 7. SVR12 fyrir einstaklinga SAPPHIRE-I með sýkingu af arfgerð 1 sem ekki höfðu áður fengið meðferð**

Meðferðarárangur	Viekirax og dasabuvir með RBV í 12 vikur		
	n/N	%	95% CI
<b>Heildar SVR12</b>	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV arfgerð 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV arfgerð 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
<b>Árangur fyrir einstaklinga án SVR12</b>			
VF á meðferð <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Bakslag	7/463	1,5	
Annað <sup>cb</sup>	9/473	1,9	

- Staðfestur HCV  $\geq 25$  a.e./ml eftir HCV RNA  $< 25$  a.e./ml meðan á meðferð stóð, staðfest 1  $\log_{10}$  a.e./ml aukning í HCV RNA frá lággildi (nadir) eða HCV RNA stöðugt  $\geq 25$  a.e./ml með a.m.k. 6 vikna meðferð.
- Annað nær til notkunar lyfja sem stöðvuð er snemma en ekki vegna veirufræðilegs meðferðarþrests eða vöntunar á HCV RNA gildum í SVR12 bilinu.

Engir einstaklingar með HCV sýkingu af arfgerð 1b urðu fyrir veirufræðilegum meðferðarþresti en einn einstaklingur með HCV sýkingu af arfgerð 1b fékk bakslag.

*PEARL-III – arfgerð 1b, án þess að hafa fengið meðferð áður, án skorpulífrar*

Hönnun rannsóknar: slembiröðuð, alþjóðleg, fjölsetra tvíblind samanburðarrannsókn  
Meðferð: Viekirax og dasabuvir án ribavirins eða með ribavirini skammtað eftir þyngd í 12 vikur

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N = 419) var 50 ár (á bilinu: 19 til 70); 45,8% voru karlkyns; 4,8% voru af svörtum kynstofni; 9,3% voru með sögu um þunglyndi eða geðhvarfasýki ; 73,3% voru með HCV RNA grunnildi sem var a.m.k. 800.000 a.e./ml; 20,3% voru með bandvefsaukningu í vefgátt (portal fibrosis) (F2) og 10,0% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3).

**Tafla 8. SVR12 fyrir einstaklinga í PEARL III sem ekki höfðu áður fengið meðferð og voru með sýkingu af arfgerð 1b**

Meðferðarárangur	Viekirax og dasabuvir í 12 vikur					
	Með RBV			Án RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Heildar SVR12</b>	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
<b>Árangur fyrir einstaklinga án SVR12</b>						
VF á meðferð	1/210	0,5		0/209	0	
Bakslag	0/210	0		0/209	0	
Annað	0/210	0		0/209	0	

*PEARL-IV – arfgerð 1a, án þess að hafa áður fengið meðferð, án skorpulifrar*

Hönnun rannsóknar: slembiröðuð, alþjóðleg, fjölsetra tvíblind samanburðarrannsókn  
 Meðferð: Viekirax og dasabuvir án ribavirins eða með ribavirini skammtað eftir þyngd í 12 vikur

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N=305) var 54 ár (á bilinu: 19 til 70); 65,2% voru karlkyns; 11,8% voru af svörtum kynstofni; 20,7% höfðu sögu um þunglyndi eða geðhvarfasýki; 86,6% voru með HCV RNA grunnildisviðmið a.m.k. 800.000 a.e./ml; 18,4% voru með bandvefsmyndun í vefgátt (portal fibrosis) (F2) og 17,7% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3).

**Tafla 9. SVR12 fyrir einstaklinga í PEARL IV sem ekki höfðu áður fengið meðferð og voru með sýkingu af arfgerð 1a**

Meðferðarárangur	Viekirax og dasabuvir í 12 vikur					
	Með RBV			Án RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Heildar SVR12</b>	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
<b>Árangur fyrir einstaklinga án SVR12</b>						
VF á meðferð	1/100	1,0		6/205	2,9	
Bakslag	1/98	1,0		10/194	5,2	
Annað	1/100	1,0		4/205	2,0	

*GARNET – Arfgerð 1b, sem ekki höfðu áður fengið meðferð og án skorpulifrar*

Hönnun rannsóknar: opin, eins arms, alþjóðleg fjölsetra  
 Meðferð: Viekirax og dasabuvir í 8 vikur

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N=166) var 53 ár (á bilinu: 22 til 82); 56,6% voru konur; 3,0% voru af asískum kynstofni; 0,6% voru af svörtum kynstofni; 7,2% voru með HCV RNA grunnildi a.m.k 6.000.000 a.e./ml; 9% voru með mikla bandvefsmyndun (F3) og 98,2% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1b (einn einstaklingur hver voru með sýkingar af arfgerðir 1a, 1d og 6).

**Tafla 10. SVR12 fyrir einstaklinga án skorpulifrar sem ekki höfðu áður fengið meðferð og voru með sýkingu af arfgerð 1b**

	<b>Viekirax og dasabuvir í 8 vikur n/N (%)</b>
SVR <sub>12</sub>	160/163 (98,2)
95% CI <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. Reiknuð með nálgun normaldreifingar á tvíkostadreifingunni

b. 1 sjúklingur hætti vegna skorts á meðferðarhældni

c. Bakslag hjá 2/15 sjúklingum (staðfest HCV RNA  $\geq$  15 a.e./ml eftir meðferð, fyrir eða í SVR12 bilinu hjá einstaklingum með HCV RNA  $<$  15 a.e./ml við síðustu athugun með a.m.k. 51 dag í meðferð).

*Klínískar rannsóknir hjá fullorðnum einstaklingum sem höfðu áður fengið meðferð með peginterferoni+ribavirini*

SAPPHIRE-II – arfgerð 1, hjá þeim sem höfðu áður fengið meðferð með pegIFN+RBV, án skorpulifrar

Hönnun rannsóknar: slambiröðuð, alþjóðleg, fjölsetra tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu  
Meðferð: Viekirax og dasabuvir með ribavirini skammtað eftir þyngd í 12 vikur

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N=394) var 54 ár (á bilinu: 19 til 71); 49,0% sýndu enga svörun við fyrri pegIFN/RBV; 21,8% sýndu svörun að hluta við fyrri pegIFN/RBV og 29,2% fengu bakslag við fyrri pegIFN/RBV; 57,6% voru karlkyns; 8,1% voru af svörtum kynstofni; 20,6% höfðu sögu um þunglyndi eða geðhvarfasýki; 87,1% voru með HCV RNA grunnlínuviðmið a.m.k. 800.000 a.e./ml; 17,8% voru með bandvefsmýndun í vegfátt (portal fibrosis) (F2) og 14,5% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3); 58,4% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1a; 41,4% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1b.

**Tafla 11. SVR12 fyrir einstaklinga í SAPPHIRE-II sem höfðu áður fengið peginterferon+ribavirin-meðferð og voru með sýkingu af arfgerð 1**

<b>Meðferðarárangur</b>	<b>Viekirax og dasabuvir í 12 vikur</b>		
	<b>n/N</b>	<b>%</b>	<b>95% CI</b>
<b>Heildar SVR12</b>	286/297	96,3	94,1; 98,4
<b>HCV arfgerð 1a</b>	166/173	96,0	93,0; 98,9
Fyrri pegIFN/RBV núllsvörun	83/87	95,4	91,0; 99,8
Fyrri pegIFN/RBV hlutasvörun	36/36	100	100,0; 100,0
Fyrri pegIFN/RBV bakslag	47/50	94,0	87,4; 100,0
<b>HCV arfgerð 1b</b>	119/123	96,7	93,6; 99,9
Fyrri pegIFN/RBV núllsvörun	56/59	94,9	89,3; 100,0
Fyrri pegIFN/RBV hlutasvörun	28/28	100	100,0; 100,0
Fyrri pegIFN/RBV fyrri bakslög	35/36	97,2	91,9; 100,0
<b>Árangur einstaklinga án SVR12</b>			
VF á meðferð	0/297	0	
Bakslag	7/293	2,4	
Annað <sup>c</sup>	4/297	1,3	

Engir einstaklingar með HCV sýkingu af arfgerð 1b upplifðu veirufraðilegan meðferðarrest og 2 einstaklingar með HCV sýkingu af arfgerð 1b fengu bakslag.



PEARL-II – arfgerð 1b, sem hafa áður fengið meðferð með pegIFN+RBV, án skorpulifrur

Hönnun rannsóknar: slembiröðuð, alþjóðleg, fjölsetra opin rannsókn  
Meðferð: Viekirax og dasabuvir án ribavirins eða með ribavirini skammtað eftir þyngd í 12 vikur

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N=179) var 57 ár (á bilinu: 26 til 70); 35,2 sýndu enga svörun við fyrri meðferð pegIFN/RBV; 28,5% sýndu hlutasvörun við fyrri meðferð pegIFN/RBV og 36,3% fengu bakslag eftir fyrri meðferð pegIFN/RBV; 54,2% voru karlkyns; 3,9%% voru af svörtum kynstofni; 12,8% höfðu sögu um þunglyndi eða geðhvarfasýki; 87,7% voru með HCV RNA við grunnildi a.m.k. 800.000 a.e./ml; 17,9% voru með bandvefsmyndun í vefgátt (portal fibrosis) (F2) og 14,0% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3).

**Tafla 12. SVR12 fyrir einstaklinga í PEARL II sem höfðu áður fengið meðferð með peginterferoni+ribavirini og voru með sýkingu af arfgerð 1b**

Meðferðarárangur	Viekirax og dasabuvir í 12 vikur					
	Með RBV			Án RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
<b>Heildar SVR12</b>	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Fyrri pegIFN/RBV með engri svörun	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Fyrri pegIFN/RBV með hlutasvörun	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Fyrri pegIFN/RBV með bakslögum	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
<b>Arangur fyrir einstaklinga án SVR12</b>						
VF á meðferð	0/88	0		0/91	0	
Bakslag	0/88	0		0/91	0	
Annað	2/88	2,3		0/91	0	

*Klínískar rannsóknir hjá einstaklingum með einkennalaus skorpulifur*

TURQUOISE-II – án þess að hafa áður fengið meðferð eða eftir að hafa fengið meðferð með pegIFN+RBV, með einkennalaus skorpulifur

Hönnun rannsóknar: slembiröðuð, alþjóðleg, fjölsetra opin rannsókn  
Meðferð: Viekirax og dasabuvir með ribavirini skammtað eftir þyngd í 12 eða 24 vikur

Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N=380) var 58 ár (á bilinu: 21 til 71); 42,1% höfðu ekki fengið meðferð áður; 36,1% sýndu enga svörun við fyrri meðferð pegIFN/RBV; 8,2% sýndu hlutasvörun við fyrri meðferð pegIFN/RBV og 13,7% fengu bakslag eftir fyrri meðferð pegIFN/RBV; 70,3% voru karlkyns; 3,2%% voru af svörtum kynstofni; 14,7% voru með blóðflagnatalningu undir  $90 \times 10^9/l$ ; 49,7% voru með albumin undir 40 g/l; 86,1% voru með HCV RNA grunnildisviðmið a.m.k. 800.000 a.e./ml; 24,7% voru með sögu um þunglyndi eða geðhvarfasýki; 68,7% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1a. 31,3% voru með HCV sýkingu af arfgerð 1b.

**Tafla 13. SVR12 fyrir einstaklinga með sýkingu af arfgerð 1 með einkennalaus skorpulífur og sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða áður fengið meðferð með pegIFN/RBV**

Meðferðarárangur	Viekirax og dasabuvir með RBV					
	12 vikur			24 vikur		
	n/N	%	CI <sup>a</sup>	n/N	%	CI <sup>a</sup>
<b>Heildar SVR12</b>	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
<b>HCV arfgerð 1a</b>	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	90,2; 98,9
Án meðferðarreynslu	59/64	92,2		53/56	94,6	
Fyrri pegIFN/RBV núllsvörun	40/50	80,0		39/42	92,9	
Fyrri pegIFN/RBV hlutasvörun	11/11	100		10/10	100	
Fyrri pegIFN/RBV fyrri bakslög	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV arfgerð 1b</b>	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Án meðferðarreynslu	22/22	100		18/18	100	
Fyrri pegIFN/RBV núllsvörun	25/25	100		20/20	100	
Fyrri pegIFN/RBV hlutasvörun	6/7	85,7		3/3	100	
Fyrri pegIFN/RBV fyrri bakslög	14/14	100		10/10	100	
<b>Árangur einstaklinga án SVR12</b>						
VF á meðferð	1/208	0,5		3/172	1,7	
Bakslag	12/203	5,9		1/164	0,6	
Annað	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. 97,5% öryggisbil eru notuð fyrir megin verkunarendapunkta (heildar SVR12 tíðni); 95% öryggisbil eru notuð fyrir viðbótar verkunarendapunkta (SVR12 tíðni hjá einstaklingum sýktum af HCV af arfgerð 1a og 1b).

Tíðni bakslags sjúklinga með arfgerð 1a og skorpulífur eru sýnd í töflu 14 eftir rannsóknastofugildum í upphafi.

**Tafla 14. TURQUOISE-II: Tíðni bakslags eftir rannsóknastofugildum í upphafi eftir 12 og 24 vikna meðferð hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 1a og einkennalaus skorpulífur**

	Viekirax og dasabuvir með RBV 12-vikna armur	Viekirax og dasabuvir með RBV 24-vikna armur
Fjöldi þeirra sem svara meðferð við lok meðferðar	135	113
AFP* < 20 ng/ml, blóðflögur $\geq 90 \times 10^9/l$ OG albúmín $\geq 35$ g/l fyrir meðferð		
Já (fyrir allar þrjár breyturnar hér að ofan)	1/87 (1%)	0/68 (0%)
Nei (fyrir einhverja breytu hér að ofan)	10/48 (21%)	1/45 (2%)
*AFP= alfa fetoprótein í sermi		

Hjá sjúklingum með öll þrjú rannsóknarstofugildin hagstæð í upphafi (AFP < 20 ng/ml, blóðflögur  $\geq 90 \times 10^9/l$ , og albúmín  $\geq 35$  g/l) var tíðni bakslags svipuð hjá sjúklingum sem fengu meðferð í 12 eða 24 vikur.

TURQUOISE III: án þess að hafa áður fengið meðferð eða eftir að hafa fengið meðferð með pegIFN+RBV, með einkennalausá skorpulífur

Hönnun rannsóknar: fjölþjóða, fjölsetra opin rannsókn  
Meðferð: Viekirax og dasabuvir án ribavirins í 12 vikur

60 sjúklingar voru valdir af handahófi og fengu meðferð, og 60/60 (100%) náðu SVR12. Helstu einkenni eru sýnd hér fyrir neðan.

**Tafla 15. Helstu lýðfræðilegu einkenni í TURQUOISE-III**

Einkenni	N = 60
Aldur, miðgildi (bil) ára	60,5 (26-78)
Karlkyn, n (%)	37 (61)
Fyrri meðferð við HCV:	
Án meðferðarreynslu, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Upphafsgildi albumins, miðgildi g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Upphafsgildi blóðflagnatalningar, miðgildi (× 10 <sup>9</sup> /l)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Samantektargreining klínískra rannsókna

*Varanleiki svörunar*

Í heildina voru 660 einstaklingar í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum með HCV RNA niðurstöður fyrir bæði SVR12 og SVR24 tímapunkta. Meðal þeirra einstaklinga var jákvætt forspárgildi SVR12 á SVR24 var 99,8%.

*Samantektargreining á verkun*

Í klínískum 3. stigs rannsóknum fengu 1.075 einstaklingar (þ.m.t. 181 með einkennalausá skorpulífur) ráðlagða lyfjameðferð (sjá kafla 4.2). Tafla 16 sýnir SVR tíðni fyrir þessa einstaklinga.

Hjá einstaklingum sem fengu ráðlagða meðferð voru 97% með SVR í heildina (þar á meðal var 181 einstaklingur með einkennalausá skorpulífur með 97% SVR), jafnframt því að 0,5% fengu fyrstu einkenni af veirufraðilegu ónæmi og 1,2% fengu bakslag eftir meðferð.

**Tafla 16. SVR12 tíðni fyrir ráðlagða meðferð eftir sjúklingahópum**

Lengd meðferðar	HCV arfgerð 1b Viekirax og dasabuvir		HCV arfgerð 1a Viekirax og dasabuvir með RBV	
	Án skorpulifrar	Með einkennalaus skorpulifur	Án skorpulifrar	Með einkennalaus skorpulifur
	12 vikur	12 vikur	12 vikur	24 vikur *
Höfðu ekki fengið meðferð áður	100% (210/210)	100% (27/27)	96% (403/420)	95% (53/56)
Höfðu áður fengið meðferð með pegIFN + RBV	100% (91/91)	100% (33/33)	96% (166/173)	95% (62/65)
Höfðu áður fengið bakslag	100% (33/33)	100% (3/3)	94% (47/50)	100% (13/13)
Höfðu áður svarað að hluta til	100% (26/26)	100% (5/5)	100% (36/36)	100% (10/10)
Höfðu ekki sýnt svörun áður	100% (32/32)	100% (7/7)	95% (83/87)	93% (39/42)
Annað - engin svörun við pegINF/RBV	0	100% (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>ALLS</b>	100% (301/301)	100% (60/60)	96% (569/593)	95% (115/121)

+Annað - engin svörun við pegINF/RBV felur í sér minni skráningu á að svörun er engin, bakslag/veirufraðilegt ónæmi eða engin svörun við pegINF/RBV af öðrum ástæðum.

Viekirax án ribavirins og án dasabuvirs var einnig metið hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 1b í 2. stigs rannsóknunum M13-393 (PEARL-I) og M12-536. PEARL I var gerð í Bandaríkjunum og í Evrópu, M12-536 í Japan. Sjúklingarnir sem höfðu áður fengið meðferð voru fyrst og fremst pegIFN/RBV núll svarendur. Í PEARL-I rannsókninni voru skammtar af ombitasviri, paritapreviri, ritonaviri 25 mg, 150 mg, 100 mg einu sinni á sólarhring á meðan skammturinn af paritapreviri var 100 mg eða 150 mg í rannsókninni M12-536. Meðferðarlengdin var 12 vikur fyrir sjúklinga sem ekki höfðu áður fengið meðferð, 12-24 vikur fyrir sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð og 24 vikur fyrir sjúklinga með skorpulifur. Í heildina náðu 107 af 113 sjúklingum án skorpulifrar SVR12 markinu og 147 af 155 sjúklingum með skorpulifur eftir meðferð í 12-24 vikur.

Viakirax með ribavirini og án dasabuvirs var metið í 12 vikur í 2. stigs rannsókn í M11-652 (AVIATOR) hjá sjúklingum með sýkingu af arfgerð 1 sem ekki höfðu fengið meðferð áður og hjá sjúklingum sem voru ekki með skorpulifur og höfðu áður fengið meðferð. Skammtar paritaprevirs voru 100 mg og 200 mg og skammtur ombitasvirs 25 mg. Skammtur ribavirins var byggður á þyngd (1000 mg – 1200 mg á dag). Í heildina náðu 72 af 79 sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (45 af 52 GT1a og 27 af 27 GT1b) og 40 af 45 sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð (21 af 26 GT1a og 19 af 19 GT1b) SVR12 eftir 12 vikna meðferð.

#### *Áhrif skammtaaðlögunar ribavirins á SVR líkur*

Í klínískum 3. stigs rannsóknum þurftu 91,5% einstaklinga ekki skammtaaðlögun ribavirins meðan á meðferð stóð. Hjá 8,5% einstaklinga þar sem skammtar ribavirins voru aðlagðir meðan á meðferð stóð var SVR tíðnin (98,5%) sambærileg og hjá einstaklingum þar sem upphaflegum ribavirin skammti var viðhaldið alla meðferðina.

TURQUOISE I: án þess að hafa áður fengið meðferð eða eftir að hafa fengið meðferð með pegIFN+RBV, með HCV sýkingu af arfgerð 1 eða af arfgerð 4/HIV-1 sýkingu samhliða, án skorpulifrar eða með einkennalaus skorpulifur

Hönnun rannsóknar: slemibröðuð, alþjóðleg, fjölsetra opin rannsókn  
Meðferð: Viekirax með eða án dasabuvirs með og án ribavirins skammtað eftir þyngd í 12 eða 24 vikur

Sjá kafla 4.2 varðandi ráðlagða skammta hjá sjúklingum sem samtímis eru með HCV/HIV-1 sýkingu. Einstaklingar með HCV sýkingu af arfgerð 1 eða arfgerð 4 með HIV-1 sýkingu samtímis fylgdu stöðugri veiruhemlandi HIV-1-meðferðaráætlun (ART) sem fól í sér ritonavir-örvað atazanavir, raltegravir, dolutegravir (Hluti 2 eingöngu), eða darunavir (Hluti 1b og Hluti 2, arfgerð 4 eingöngu)-, með stuðningi tenofovirs auk emtricitabins eða lamivudins.

Hluti 1 í rannsókninni var fasa 2 stýrihópur sem samanstóð af tveimur hlutum; hluta 1a (63 einstaklingar) og hluta 1b (22 einstaklingar). Hluti 2 var fasa 3 hópur með 233 einstaklingum.

Í hluta 1a fengu allir einstaklingar Viekirax og dasabuvir með ribavirini í 12 eða 24 vikur. Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N = 63) var 51 ár (á bilinu: 31 til 69); 24% voru af svörtum kynstofni; 19% voru með einkennalaus skorpulifur; 67% höfðu ekki áður fengið meðferð; 33% höfðu ekki svarað fyrri meðferð með pegINF/RBV; 89% höfðu HCV sýkingu af arfgerð 1a.

Í hluta 1b fengu allir einstaklingar Viekirax og dasabuvir ásamt ribavirini í 12 vikur. Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N = 22) var 54 ár (á bilinu: 34 til 68); 41% voru af svörtum kynstofni; 14% voru með væga skorpulifur; 86% höfðu ekki áður fengið HCV meðferð; 14% höfðu ekki svarað fyrri meðferð með pegINF/RBV; 68% höfðu HCV sýkingu af arfgerð 1a.

Í hluta 2 fengu einstaklingar með HCV sýkingu af arfgerð 1 Viekirax og dasabuvir með eða án ribavirini í 12 eða 24 vikur. Einstaklingar með HCV sýkingu af arfgerð 4 fengu Viekirax ásamt ribavirini í 12 eða 24 vikur. Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga (N = 233) var 49 ár (á bilinu: 26 til 69); 10% voru af svörtum kynstofni; 12% voru með væga skorpulifur; 66% höfðu ekki áður fengið meðferð; 32% höfðu ekki svarað fyrri meðferð með pegINF/RBV; 2% höfðu ekki svarað fyrri meðferð með sofosbuviri.

Tafla 17 sýnir aðalgreiningu verkunar á SVR12 sem gerð var hjá einstaklingum samtímis með HCV sýkingu af arfgerð 1/HIV-1 sem fengu ráðlagða meðferð í hluta 2 í TURQUOISE-I rannsókninni.

**Tafla 17. Aðalgreining SVR12 fyrir hluta 2, einstaklingar samtímis með HCV sýkingu af arfgerð 1/HIV-1 í TURQUOISE-I**

Endapunktur	Viekirax og dasabuvir með eða án ribavirini í 12 eða 24 vikur N = 200 <sup>a</sup>
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Niðurstöður fyrir einstaklinga sem ekki náðu SVR12	
Veirufræðilegur brestur á meðferð	1
Bakslag eftir meðferð	1
Aðrar niðurstöður <sup>b</sup>	4

a. Meðtaldir allir einstaklingar með HCV af arfgerð 1 í hluta 2, nema einstaklingar í hópi G sem ekki fengu ráðlagða meðferð.

b. Meðtaldir einstaklingar sem hættu meðferð vegna aukaverkana, komu ekki fram í eftirfylgni og einstaklingar með endursýkingu

Greining á verkun annarra hluta rannsóknarinnar sýndi viðlíka há SVR12 gildi. Í hluta 1a náðu 29/31 (93,5%) einstaklingar SVR12 í 12 vikna hópnum (95% CI: 79,3% – 98,2%) og 29/32 (90,6%) einstaklingar í 24 vikna hópnum (95% CI: 75,8% – 96,8%). Það var 1 bakslag í 12 vikna hópnum og 1 veirufræðilegur brestur meðan á meðferð stóð í 24 vikna hópnum. Í hluta 1b náðu 22/22 (100%) einstaklingar SVR12 (95% CI: 85,1% – 100%). Í hluta 2 náðu 27/28 (96,4%) einstaklingar samtímis með HCV sýkingu af arfgerð 4/HIV-1 SVR12 (95% CI: 82,3%; 99,4%) og enginn veirufræðilegur brestur kom fram.

Hlutfall SVR12 hjá einstaklingum með bæði HCV og HIV-1 sýkingu í samræmi við hlutfall SVR12 í 3. stigs rannsóknnum hjá einstaklingum einungis með HCV sýkingu.

*CORAL-I: án þess að hafa áður fengið meðferð eða eftir að hafa fengið meðferð með pegIFN+RBV, minnst 3 mánuðir liðnir frá lifrari-græðslu eða 12 mánuðir frá nýrnaigræðslu*

Hönnun rannsóknar: slambiröðuð, allþjóðleg, fjölsetra opin rannsókn  
Meðferð: Viekirax og dasabuvir í 12 eða 24 vikur með eða án ribavirins (þar sem skammtur er ákveðinn af rannsakanda) við sýkingu af arfgerð 1 og arfgerð 4

Einstaklingar með lifrari-græðslu, án skorpulifrar og sýkingu af arfgerð 1 fengu sjúklingar meðferð með Viekirax og dasabuviri í 12-24 vikur, með og án RBV. Einstaklingar með lifrari-græðslu með skorpulifur fengu meðferð með Viekirax og dasabuviri ásamt RBV (sýktir af arfgerð 1a í 24 vikur [n=4], sýktir af arfgerð 1b í 12 vikur [n=2]). Einstaklingar með nýrnaigræðslu og án skorpulifrar fengu meðferð í 12 vikur (með RBV hjá sýktum af arfgerð 1a [n=9], án RBV hjá sýktum af arfgerð 1b [n=3]). Einstaklingar með lifrari-græðslu og með sýkingu af arfgerð 4 fengu meðferð með Viekirax ásamt RBV (ekki með skorpulifur í 12 vikur [n=2] og með skorpulifur í 24 vikur [n=1]). Skammturinn af ribavirini var einstaklingsbundinn samkvæmt ákvörðun rannsakanda, flestir einstaklingar fengu 600 til 800 mg sem upphafsskammt og flestir einstaklingar fengu einnig 600 til 800 mg á sólarhring við lok meðferðar.

Alls fengu 129 einstaklingar meðferð, 84 með arfgerð 1a, 41 með arfgerð 1b, 1 með aðra arfgerð 1, 3 með arfgerð 4 sýkingar. Í heildina voru 61% með bandvefsmýndun af stigi F0-F1, 26% F2, 9% F3 og 4% F4. 61% höfðu áður fengið meðferð við HCV fyrir i-græðslu. Flestir einstaklingar tóku tacrolimus (81%) sem ónæmisbælandi meðferð og aðrir ciclosporin.

Meðal allra einstaklinga sem voru sýktir af arfgerð 1 eftir lifrari-græðslu náðu 111/114 (97,4%) SVR12 og 2 fengu bakslag eftir meðferð og 1 veirufræðilegt ónæmi meðan á meðferð stóð. Meðal einstaklinganna sem sýktir voru af arfgerð 1 eftir nýrnaigræðslu náðu 9/12 (75%) SVR12. Þó voru engin tilvik veirufræðilegs brests. Allir 3 (100%) einstaklingar sem voru sýktir af arfgerð 4 sem höfðu fengið lifrari-græðslu náðu SVR 12.

*Klínísk rannsókn hjá sjúklingum sem fá uppbótarmeðferð vegna ópióíða*

Í 2. stigs opinni, fjölsetra rannsókn með einum armi fengu 38 einstaklingar sem ekki höfðu áður fengið meðferð, eða fengið meðferð með pegIFN/RBV, án skorpulifrar, með sýkingu af arfgerð 1 sem voru á stöðugum skammti af methadoni (N=19) eða buprenorphini, með eða án naloxons (N=19) 12 vikna meðferð með Viekirax samhliða dasabuviri og ribavirini. Miðgildi aldurs meðhöndlaðra einstaklinga var 51 ár (á bilinu: 26 til 64); 65,8% voru karlar og 5,3% voru af svörtum kynstofni. Flestir (86,8%) voru með HCV RNA upphafsgildi a.m.k. 800.000 a.e./ml og flestir (84,2%) höfðu sýkingu af arfgerð 1a; 15,8% voru með bandsvefsmýndun í vegfátt (portal fibrosis) (F2) og 5,3% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3); og 94,7% höfðu ekki áður fengið HCV meðferð.

Alls voru 37 (97,4%) af 38 einstaklingum með SVR12. Enginn einstaklingur varð fyrir veirufræðilegum meðferðarbresti eða bakslagi.

RUBY-I; án þess að hafa áður fengið meðferð eða eftir að hafa fengið meðferð með peginterferoni+ribavirini, með eða án skorpulifrar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi

Hönnun rannsóknar: fjölsetra, opin  
Meðferð: Viekirax og dasabuvir með eða án ribavirins í 12 eða 24 vikur

Alvarleg skert nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdómur á lokastigi felur í sér langvinnan nýrnasjúkdóm stig 4 skilgreint sem áætlaður gaukulsíunarhraði <30-15 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða langvinnur nýrnasjúkdómur stig 5 skilgreint sem <15 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> eða þarfnast blóðskilunar. Hjá þeim sem fengu meðferð (N=68) var miðgildi aldurs 58 ár (á bilinu: 32-77 ár); 83,8% voru karlkyns; 58,8% voru svartir; 73,5% voru smitaðir af lifrabólgu C arfgerð 1a; 75,0 % voru með langvinnan nýrnasjúkdóm stig 5 og 69,1% voru í blóðskilun.

Sextíu og fjórir af 68 (94,1%) einstaklingum náðu SVR12. Einn einstaklingur fékk bakslag eftir meðferðarlok í viku 4, 2 einstaklingar hættu snemma á rannsóknarlyfi og hjá einum vantaði SVR12 gögn.

Sjá einnig kafla 4.8 fyrir umfjöllun um öryggisupplýsingar fyrir RUBY-I.

Í annarri opinni rannsókn af stigi 3b þar sem lagt var mat á 12 vikna meðferð með Viekirax með eða án dasabuvirs og án ribavirins hjá sjúklingum án skorpulifrar, sem höfðu ekki fengið meðferð áður, með arfgerð 1a og arfgerð 4 með langvinnan nýrnasjúkdóm stig 4 eða 5, var SVR12 hlutfallið 94,4% (17/18), enginn upplifði veirufræðilegan brest eða bakslag á meðferðartíma.

*Klínískar rannsóknir hjá einstaklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 4*

PEARL- I– arfgerð 4, án þess að hafa fengið meðferð áður eða eftir að hafa fengið meðferð með pegIFN+RBV, án skorpulifrar

Hönnun rannsóknar: slembiröðuð, alþjóðleg, fjölsetra opin rannsókn  
Meðferð: án þess að hafa fengið meðferð áður: Viekirax án ribavirins eða með ribavirini skammtað eftir þyngd í 12 vikur  
eftir að hafa fengið meðferð með pegIFN+RBV: Viekirax með ribavirini skammtað eftir þyngd í 12 vikur

Miðgildi aldurs (N=135) var 51 ár (á bilinu: 19 til 70); 63,7% höfðu ekki fengið meðferð áður, 17,0% fengu enga svörun í fyrri pegIFN/RBV meðferð, 6,7% fengu hlutasvörun í fyrri pegIFN/RBV meðferð, 12,6% fengu bakslag eftir fyrri pegIFN/RBV meðferð, 65,2% voru karlkyns; 8,9% voru af svörtum kynstofni; 69,6% voru með HCV RNA grunnlínuviðmið a.m.k. 800.000 a.e./ml; 6,7% voru með brúandi bandvefsaukningu (bridging fibrosis) (F3).

**Tafla 18. SVR12 einstaklinga með sýkingu af arfgerð 4, sem ekki höfðu áður fengið meðferð eða fengið fyrri meðferð með pegIFN/RBV í PEARL I**

Meðferðarárangur	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* í 12 vikur					
	Höfðu ekki áður fengið meðferð		Höfðu ekki áður fengið meðferð		Höfðu áður fengið meðferð með pegIFN+RBV	
	Með RBV		Án RBV		Með RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>Heildar SVR12</b>	42/42	100%	40/44	90.9%	49/49	100%
<b>Árangur einstaklinga án SVR12</b>						
VF á meðferð	0/42	0	1/44	2.3%	0/49	0
Bakslag	0/42	0	2/44	4.5%	0/49	0
Annað	0/42	0	1/44	2.3%	0/49	0

\* Ombitasvir töflur, paritaprevir töflur og ritonavir hylki gefin hvert í sínu lagi.

*AGATE 1 - án þess að hafa fengið meðferð áður eða eftir að hafa fengið meðferð með pegIFN+RBV með einkennalaus skorpulífur*

Hönnun rannsóknar: slembiröðuð, alþjóðleg, fjölsetra opin rannsókn  
Meðferð: Viekirax með ribavirini skammtað eftir þyngd í 12 eða 16 vikur

Miðgildi aldurs var 56 ár (á bilinu: 32 til 81); 50% höfðu ekki fengið meðferð áður, 28% fengu enga svörun í fyrri pegIFN/RBV meðferð, 10% fengu hlutasvörun í fyrri pegIFN/RBV meðferð, 13% fengu bakslag eftir fyrri pegIFN/RBV meðferð, 70% voru karlkyns; 17% voru af svörtum kynstofni; 73% voru með HCV RNA upphafsgildi a.m.k. 800.000 a.e./ml; 17% voru með blóðflagnatalningu undir  $90 \times 10^9/l$  og 4% voru með albúmín minna en 3,5 mg/dl.

**Tafla 19. SVR12 hjá einstaklingum með lifrabólgu C af arfgerð 4-með einkennalaus skorpulífur**

	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir með RBV	
	12 vikur	16 vikurs
<b>SVR12 % (n/N)</b>	97% (57/59)	98% (60/61)
<b>Niðurstaða hjá einstaklingum án SVR12</b>		
Veirufraeðilegur meðferðarrestur	2 (1/59)	0 (0/61)
Bakslag eftir meðferð	0 (0/57)	0 (0/59)
Annað	2 (1/59)	2 (1/61)

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Viekirax hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á langvinnri lifrabólgu C (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf samsetningarinnar Viekirax og dasabuvirs hafa verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og hjá einstaklingum með langvinna lifrabólgu C. Tafla 20 sýnir meðaltals  $C_{max}$  og AUC fyrir Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg einu sinni á sólarhring með dasabuviri 250 mg tvisvar á sólarhring eftir endurtekna skammta með mat hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.



**Tafla 20. Miðhlutfallstala  $C_{max}$ , AUC fyrir endurtekna skammta af Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg einu sinni á sólarhring með dasabuviri 250 mg tvisvar á sólarhring með mat hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum**

	$C_{max}$ (ng/ml) (% CV)	AUC (ng*klst./ml) (% CV)
Ombitasvir	127 (31)	1.420 (36)
Paritaprevir	1.470 (87)	6.990 (96)
Ritonavir	1.600 (40)	9.470 (41)

### Frásog

Frásog ombitasvirs, paritaprevirs og ritonavirs eftir inntöku var að meðaltali  $t_{max}$  u.þ.b. 4 til 5 klst. Útsetning fyrir ombitasviri jókst í réttu hlutfalli við skammta og útsetning fyrir paritapreviri og ritonaviri jókst í meira en réttu hlutfalli við skammta. Uppsöfnun ombitasvirs er afar lítil og um það bil 1,5- til 2-föld fyrir ritonavir og paritaprevir. Jafnvægi lyfjahvarfa fyrir samsetninguna næst eftir u.þ.b. 12 daga skömmtun.

Heildaraðgengi ombitasvirs og paritaprevirs var u.þ.b. 50% þegar lyfin voru gefin með fæðu sem Viekirax.

#### *Áhrif paritaprevirs/ritonavirs á ombitasvir og dasabuvir*

Útsetning fyrir dasabuviri minnkaði um u.þ.b. 50% til 60% vegna paritaprevirs/ritonavirs á meðan útsetning fyrir ombitasviri jókst um 31-47%.

#### *Áhrif ombitasvirs á paritaprevir/ritonavir og dasabuvir*

Áhrif ombitasvirs á útsetningu fyrir paritapreviri voru í lágmarki (5% til 27% breyting) á meðan útsetning fyrir dasabuviri jókst um u.þ.b. 30%.

#### *Áhrif dasabuvirs á paritaprevir/ritonavir og ombitasvir*

Útsetning fyrir paritapreviri jókst um 50% til 65% vegna dasabuvirs á meðan engin breyting var í útsetningu fyrir ombitasviri.

#### *Áhrif fæðu*

Ombitasvir, paritaprevir og ritonavir skal taka með mat. Í öllum klínísku rannsóknum var fæðu neytt eftir gjöf ombitasvirs, paritaprevirs og ritonavirs.

Fæða jók útsetningu (AUC) fyrir ombitasviri, paritapreviri og ritonaviri um 82%, 211%, og 49%, í þeirri röð, miðað við fastandi ástand. Aukning útsetningar var svipuð óháð fæðutegund (t.d. fiturík fæða samanborið við í meðallagi feita) eða hitaeiningainnihaldi (u.þ.b. 600 hitaeiningar samanborið við u.þ.b. 1.000 hitaeiningar). Taka skal Viekirax með mat óháð fitu eða hitaeiningainnihaldi til að hámarka frásog.

### Dreifing

Ombitasvir, paritaprevir og ritonavir eru mikið bundin plasmapróteinum. Próteinbinding í plasma breytist ekki svo máli skipti hjá einstaklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Hlutfall blóð- og plasmaféttu hjá mönnum var á bilinu 0,6 til 0,8 sem gefur til kynna að ombitasvir og paritaprevir dreifast fremur í plasmahluta heilblóðs. Ombitasvir var u.þ.b. 99,9% bundið plasmapróteinum.

Paritaprevir var u.þ.b. 97-98,6% bundið plasmapróteinum manna. Ritonavir var meira en 99% bundið plasmapróteinum manna.

*In vitro* upplýsingar gefa til kynna að paritaprevir sé hvarfefni fyrir upptökuflutningsefni lifrar hjá mönnum, OATP1B1 og OATP1B3.

## Umbrot

### *Ombitasvir*

Ombitasvir umbrotnar með amíðvatnsrofi og síðan oxun. Eftir 25 mg stakan skammt af <sup>14</sup>C-ombitasviri sem gefið er eitt sér stóð óbreytt móðurlýf fyrir 8,9% af heildargeislavirkni í plasma hjá mönnum. Í heildina greindust 13 umbrotsefni í plasma hjá mönnum. Ekki er búist við að umbrotsefnin hafi veiruhamlandi virkni eða aðra lyfjafræðilega virkni.

### *Paritaprevir*

Paritaprevir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 en í minna mæli fyrir tilstilli CYP3A5. Eftir gjöf staks 200 mg/100 mg skammts til inntöku af <sup>14</sup>C-paritapreviri/ritonaviri handa mönnum, var móðurlýfið aðalefnið í blóðrásinni og stóð fyrir um 90% af geislavirkni í plasma. A.m.k. 5 minni háttar umbrotsefni paritaprevirs hafa greinst í blóðrásinni sem standa fyrir u.þ.b. 10% af geislavirkni í plasma. Ekki er búist við að þessi umbrotsefni hafi veiruhamlandi virkni.

### *Ritonavir*

Ritonavir umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A en í minna mæli fyrir tilstilli CYP2D6. Næstum öll geislavirkni í plasma eftir stakan 600 mg skammt af <sup>14</sup>C-ritonavir mixtúru hjá mönnum var vegna óbreytts ritonavirs.

## Brotthvarf

### *Ombitasvir*

Eftir gjöf ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs, með eða án dasabuvirs var meðalhelmingunartími ombitasvirs í plasma u.þ.b. 21 til 25 klst. Eftir 25 mg stakan skammt af <sup>14</sup>C-ombitasviri skiluðu u.þ.b. 90% geislavirkninnar sér með hægðum og 2% í þvagi. Óbreytt móðurlýfið stóð fyrir 88% af heildar geislavirkninni sem skilaði sér með hægðum sem gefur til kynna að útskilnaður um lifur er aðal brotthvarfsleiðin fyrir ombitasvir.

### *Paritaprevir*

Eftir gjöf ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs, með eða án dasabuvirs var meðalhelmingunartími paritaprevirs í plasma u.þ.b. 5,5 klst. Eftir 200 mg skammt af <sup>14</sup>C-paritapreviri með 100 mg af ritonaviri, skiluðu u.þ.b. 88% af geislavirkninni sér í hægðum með takmarkaðri geislavirkni (8,8%) í þvagi. Umbrot móðurlýfsins sem og útskilnaður þess með galli stuðla að brotthvarfi paritaprevirs.

### *Ritonavir*

Eftir gjöf ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs var meðalhelmingunartími ritonavirs í plasma u.þ.b. 4 klst. Eftir 600 mg skammt af <sup>14</sup>C-ritonaviri mixtúru, skiluðu 86,4% af geislavirkninni sér í hægðum en 11,3% skildust út í þvagi.

## *In vitro* upplýsingar um milliverkanir

Ombitasvir og paritaprevir eru ekki hemlar á lífræn anjóna flutningsprótein (OAT1) *in vivo* og ekki er búist við að þau séu hemlar á lífræn katjóna flutningsprótein (OCT1 og OCT2), lífræn anjóna

flutningsprótein (OAT3) eða fjölyfja úthreinsunarprótein (MATE og MATE2K) við viðeigandi lækningalega þéttni. Ritonavir hamlar ekki OAT1 og ekki er búist við að það hamli OCT2, OAT3, MATE1 og MATE2K við þéttni sem hefur klíniska þýðingu.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Út frá greiningu á gögnum um lyfjahvörf úr 3. stigs klínískum rannsóknum, myndi aldurshækkun eða aldurslækkun um 10 ár frá 54 árum (miðgildisaldur í 3. stigs rannsóknunum) leiða af sér u.þ.b. 10% breytingu á útsetningu ombitasvirs og  $\leq 20\%$  breytingu á útsetningu paritaprevirs. Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf í sjúklingum  $> 75$  ára.

#### *Kyn og líkamsþyngd*

Út frá greiningu á gögnum um lyfjahvörf úr 3. stigs klínískum rannsóknum myndu konur hafa u.þ.b. 55% hærri útsetningu fyrir ombitasviri, 100% hærri fyrir paritapreviri og 15% hærri fyrir ritonavir heldur en karla. Þó er ekki grundvöllur fyrir skammtaaðlögun út frá kyni. Breyting á þyngd um 10 kg frá 76 kg (miðgildisþyngd í 3. stigs rannsóknunum) myndi leiða af sér  $< 10\%$  breytingu á útsetningu ombitasvirs og enga breytingu á útsetningu paritaprevirs. Líkamsþyngd gefur ekki marktæka spá um útsetningu ritonavirs.

#### *Kynþáttur eða uppruni*

Út frá greiningu á gögnum um lyfjahvörf úr 3. stigs klínískum rannsóknum var útsetning ombitasvirs 18% til 21% hærri og útsetning paritaprevirs 37% til 39% hærri hjá þátttakendum af asískum uppruna en hjá þeim sem voru ekki af asískum uppruna. Útsetning ritonavirs var sambærileg milli þeirra sem voru af asískum uppruna og þeirra sem voru ekki af asískum uppruna.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Breytingar á útsetningu fyrir ombitasviri, paritapreviri og ritonaviri hjá einstaklingum með væga, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta nýrnastarfsemi eru ekki taldar klínískt marktækar.

Takmarkaðar upplýsingar hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi benda ekki til klínískt marktækra breytinga í útsetningu í þessum sjúklingahópi. Ekki þarf skammtaaðlögun fyrir Viekirax með eða án dasabuvirs hjá sjúklingum með væga, í meðallagi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi í skilun (sjá kafla 4.2).

Lyfjahvörf samsetningarinnar ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg og ritonavir 100 mg, með eða án dasabuvirs 400 mg, voru metin hjá einstaklingum með væga (CrCl: 60 til 89 ml/mín), í meðallagi alvarlega (CrCl: 30 til 59 ml/mín) og alvarlega (CrCl: 15 til 29 ml/mín) skerta nýrnastarfsemi.

#### *Eftir gjöf Viekirax og dasabuvirs*

Miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi var útsetning fyrir ombitasviri sambærileg við útsetningu hjá sjúklingum með væga, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi var  $C_{max}$  sambærilegt en AUC gildi voru 19%, 33% og 45% hærri við væga, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi, í þeirri röð.

Plasmaþéttni ritonavirs jókst þegar nýrnastarfsemi var minni:  $C_{max}$  og AUC gildi voru 26% til 42% hærri, 48% til 80% hærri og 66% til 114% hærri hjá sjúklingum með væga, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, í þeirri röð.

### Eftir gjöf Viekirax

Eftir gjöf Viekirax urðu breytingar á útsetningu fyrir ombitasviri, paritapreviri og ritonaviri hjá einstaklingum með væga, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta nýrnastarfsemi svipaðar og sáust þegar Viekirax var gefið með dasabuviri og ekki taldar klínískt marktækar.

### Skert lifrarstarfsemi

#### Eftir gjöf Viekirax og dasabuvirs

Lyfjahlöf ombitasvirs 25 mg samhliða paritapreviri 200 mg og ritonaviri 100 mg með dasabuviri 400 mg voru metin hjá einstaklingum ekki sýktum af HCV með væga (Child-Pugh A), í meðallagi alvarlega (Child-Pugh B) og alvarlega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi.

Hjá einstaklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi lækkuðu meðaltals  $C_{max}$  og AUC-gildi fyrir paritaprevir, ritonavir og ombitasvir um 29% til 48%, 34% til 38% og allt að 8% í þeirri röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Hjá einstaklingum með í meðallagi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi lækkuðu meðaltals  $C_{max}$  og AUC-gildi fyrir ombitasvir og ritonavir um 29% til 30% og 30% til 33%, í þeirri röð, á meðan meðaltals  $C_{max}$  gildi og AUC gildi paritaprevirs hækkuðu um 26% til 62% samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi hækkuðu meðaltals  $C_{max}$  og AUC-gildi fyrir paritaprevir 3,2- til 9,5-falt; fyrir ritonavir voru  $C_{max}$  gildi 35% lægri en AUC gildi voru 13% hærri og fyrir ombitasvir lækkuðu meðaltals  $C_{max}$  og AUC-gildi um 68% og 54%, í þeirri röð samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Þess vegna má ekki nota Viekirax hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hjá HCV-sýktum einstaklingum jókst AUC fyrir paritaprevir 2,2- til 2,4-falt hjá sjúklingum með einkennalaus skorpulifur (Child-Pugh A) og 3- til 4-falt hjá þeim sem voru með Child-Pugh B skorpulifur, samanborið við þá sem ekki voru með skorpulifur.

### Eftir gjöf Viekirax

Lyfjahlöf samsetningarinnar ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og ritonavir 100 mg voru ekki metin hjá einstaklingum með væga (Child-Pugh A), í meðallagi alvarlega (Child-Pugh B) og alvarlega (Child-Pugh C) skerta lifrarstarfsemi. Niðurstöður úr mati á lyfjahlöfum á samsetningunni ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og ritonavir 100 mg með dasabuviri 400 mg má framreikna og beita á samsetninguna ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og ritonavir 100 mg.

### Börn

Lyfjahlöf Viekirax hjá börnum hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Ombitasvir

Ombitasvir og helstu óvirku umbrotsefnin hjá mönnum (M29, M36) höfðu ekki eiturverkun á erfðaeefni í lotugreiningum *in vitro* og *in vivo*, þ.m.t. stökkbreytingar baktería, litningabreytingar þegar notast var við eitilfrumur úr útlægu blóði hjá mönnum og smákjarnapróf í músum *in vivo*.

Ombitasvir reyndist ekki vera krabbameinsvaldandi í 6 mánaða víxlgenarannsókn hjá músum með stærsta skammti sem prófaður var (150 mg/kg/sólarhring) sem varð til þess að útsetning AUC fyrir ombitasvir var u.þ.b. 26-falt hærri en hjá mönnum við 25 mg ráðlagðan klínískan skammt.

Ombitasvir reyndist ekki heldur krabbameinsvaldandi í 2 ára rannsókn á rottum með stærsta skammti sem prófaður var (30 mg á kg á sólarhring), sem varð til þess að útsetning fyrir ombitasviri var u.þ.b. 16-falt hærri en hjá mönnum við 25 mg.

Sýnt hefur verið fram á að ombitasvir veldur vansköpunum hjá kanínum við hæstu mögulegu útsetningu sem er 4-falt hærri en AUC-útsetning við ráðlagða klíniska skammta. Lág tíðni vanskapana kom aðallega fram í augum (smá augu (microphthalmia)) og tönnum (vöntun framtanna). Hjá músum kom aukin tíðni af opnum augnlokum fram hjá fósturum kvenkyns músa sem fengu ombitasvir en hins vegar eru tengslin við meðferð með ombitasviri óljós. Helstu óvirku umbrotsefni ombitasvirs ollu ekki vansköpun í músum við útsetningu u.þ.b. 26-falt hærri en hjá mönnum við ráðlagða klíniska skammta. Ombitasvir hafði engin áhrif á frjósemi þegar það var metið í músum. Óbreytt ombitasvir var ráðandi þáttur sem greindist í mjólk hjá mjólkandi rottum án þess að það hefði áhrif á unga sem voru á spena. Afleiðd efni ombitasvirs fóru í litlum mæli yfir fylgju hjá unगाfullum rottum.

### *Paritaprevir/ritonavir*

Paritaprevir reyndist jákvætt í prófum á litningabreytingum hjá mönnum *in vitro*. Paritaprevir reyndist neikvætt í stökkbreytingaprófum á bakteríum og í tveimur prófunum á eiturverkunum á erfðaefni *in vivo* (smákjarnapróf í beinmerg hjá rottum og Comet-próf á rottulifur).

Paritaprevir/ritonavir reyndist ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða víxlgenarannsókn á músum upp að stærsta skammti sem var prófaður (300 mg/30 mg/kg/sólarhring), sem leiddi til útsetningar AUC fyrir paritapreviri sem var u.þ.b. 38-falt hærri en hjá mönnum við 150 mg ráðlagðan skammt. Á sama hátt reyndist paritaprevir/ritonavir ekki krabbameinsvaldandi í 2 ára rannsókn á rottum upp að stærsta skammti sem prófaður var (300 mg/30 mg/kg/ sólarhring), sem leiddi til útsetningar AUC fyrir paritapreviri sem var u.þ.b. 8-falt hærri en hjá mönnum við 150 mg.

Lág tíðni vansköpunar (opin augnlok) af völdum paritaprevirs/ritonavirs hefur komið fram hjá músum við útsetningu sem var 32/8-föld á við ráðlagða klíniska skammta hjá mönnum. Paritaprevir/ritonavir hafði engin áhrif á lífvænleika fósturvísis/fósturs eða á frjósemi þegar slíkt var metið hjá rottum við útsetningu sem var 2- til 8-föld á við ráðlagða klíniska skammta hjá mönnum.

Paritaprevir og vatnsrofsafurð þess M13 voru ráðandi þættir sem greindust í mjólk hjá mjólkandi rottum, án þess að það hefði áhrif á unga á spena. Paritaprevir afleiður fóru í afar litlum mæli yfir fylgju hjá unगाfullum rottum.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Kopóvídón  
Tocofersolan  
Própýlenglýkól einlárat  
Sorbítan einlárat  
Vatnsfrí kísilkvoða (E 551)  
Natríumstearýl fúmarat

#### Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól) (E 1203)  
Macrogol (3350)  
Talkúm (E 553b)

Títantvíoxíð (E 171)  
Rautt járnnoxíð (E 172)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð fláts og innihald**

PVC/PE/PCTFE álpynnupakkningar.

Pakkningastærðin er 56 töflur (askja, fjölpakking sem inniheldur 4 innri öskjur með 14 töflum hver).

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Þýskaland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/982/001

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. janúar 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2019

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
ÞÝSKALAND

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja, fjölpakkning sem inniheldur 56 (4 pakka með 14) filmuhúðaðar töflur – þ.m.t. „blue box“ áletrun

### 1. HEITI LYFS

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg filmuhúðaðar töflur  
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 12,5 mg af ombitasviri, 75 mg af paritapreviri og 50 mg af ritonaviri.

### 3. HJÁLPAREFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 56 (4 pakkingar með 14) filmuhúðaðar töflur.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.  
Takið **tvær** töflur að morgni.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/14/982/001

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

viekirax

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Innri askja, fjölpakkning sem inniheldur 14 filmuhúðaðar töflur – án „blue box“ áletrunar

### 1. HEITI LYFS

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg filmuhúðaðar töflur  
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 12,5 mg af ombitasviri, 75 mg af paritapreviri og 50 mg af ritonaviri.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur.  
Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sér.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku,  
Takið **tvær** töflur að morgni.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

### 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/982/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

viekirax

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

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

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

AbbVie (sem lógó)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Viekirax og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Viekirax
3. Hvernig nota á Viekirax
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Viekirax
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Viekirax og við hverju það er notað**

Viekirax inniheldur virku efnin ombitasvir, paritaprevir og ritonavir. Það er veirueyðandi lyf sem notað er til meðferðar við langvinnri lifrabólgu C (smitsjúkdómur sem hefur áhrif á lifur, af völdum lifrabólgu C veiru) hjá fullorðnum.

Samanlögð verkun virku efnanna þriggja kemur í veg fyrir að lifrabólgu C veiran fjölgi sér og sýki nýjar frumur og fjarlægir þannig veiruna úr blóðinu yfir nokkurt tímabil. Ombitasvir og paritaprevir hindra tvö prótein sem eru nauðsynleg fyrir fjölgun veirunnar. Ritonavir verkar sem hvati til þess að lengja virkni paritaprevirs í líkamanum.

Viekirax töflur eru teknar með öðrum veiruhamlandi lyfjum, t.d. dasabuviri og ribavirini. Læknirinn segir fyrir um hver þessara lyfja eigi að taka með Viekirax.

Nauðsynlegt er að lesa líka fylgiseðlana fyrir hin veiruhamlandi lyfin sem tekin eru með Viekirax. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfin.

#### **2. Áður en byrjað er að nota Viekirax**

**Ekki má nota Viekirax:**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ombitasviri, paritapreviri, ritonaviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með í meðallagi alvarleg til alvarleg vandamál tengd lifur önnur en lifrabólgu C.
- ef þú tekur einhver af lyfjunum í eftirfarandi töflu, því að alvarleg eða lífshættuleg áhrif geta komið fram þegar Viekirax er tekið með einhverju þessara lyfja. Lyfin geta haft áhrif á hvernig Viekirax verkar og Viekirax getur haft áhrif á hvernig hin lyfin verka.

<b>Lyf sem ekki má taka með Viekirax</b>	
<b>Lyf eða virkt efni</b>	<b>Tilgangur með lyfinu</b>
Alfuzosin	Við stækkuðum blöðruhálskirtli
Amiodaron, disopyramid, dronedaron	Til að ná stjórn á óreglulegum hjartslætti
Astemizol, terfenadin	Við ofnæmiseinkennum. Hugsanlega lyf sem ekki eru lyfseðilsskyld.
Atorvastatin, lovastatin, simvastatin, lomitapid	Til að lækka kólesteról í blóði
Carbamazepin, phenytoin, phenobarbital	Við flogaveiki
Cisaprid	Til að lina ákveðna magakvilla
Clarithromycin, fusidic sýra, rifampicin, telithromycin	Við bakteríusýkingum
Colchicin hjá sjúklingum með alvarleg lifrar- eða nýrnvandamál	Til meðhöndlunar á þvagsýrugigtarköstum
Conivaptan	Til að leiðrétta natríumstyrk í blóði
Efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, nevirapin, indinavir, cobicistat	Við HIV sýkingu
Apalutamid, enzalutamid	Við krabbameini í blöðruhálskirtli
Ergotamin, dihydroergotamin	Við mígrenihöfuðverkjum
Ergonovin, methylergometrin	Notað við fæðingar
Lyf sem innihalda etínýlestradíól, sem er í flestum getnaðarvarnartöflum og getnaðarvarnarhringjum í leggöng	Til getnaðarvarna
Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	Við veirusýkingum
Midazolam, triazolam (til inntöku)	Við kvíða og svefnleysi
Mitotan	Við einkennum um illkynja æxli í nýrnahettum
Pimozid, lurasidon	Við geðklofa
Quetiapin	Við geðklofa, geðhvarfasýki og alvarlegu þunglyndi
Quinidin	Við óeðlilegum hjartslætti eða malaríu
Ranolazin	Við hjartaöng (brjóstverk)
Salmeterol	Við astma
Sildenafil	Þegar notað til meðferðar á hjarta- og lungnakvilla sem kallast „lungnaháþrýstingur“
Jóhannesarjurt ( <i>hypericum perforatum</i> )	Jurtalyf við kvíða og vægu þunglyndi. Lyfið er ekki lyfseðilsskyld.
Ticagrelor	Stöðvar blóðstorknun

Ekki taka Viekirax ef eitthvað af ofan nefndu á við þig. Ef þú ert ekki viss skaltu leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Viekirax er tekið.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Viekirax er notað ef þú:

- ert með lifrarsjúkdóm annan en lifrabólgu C.
- ert með, eða hefur verið með, lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem lækurinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.
- ert með sykursýki. Verið getur að það þurfi að fylgjast betur með glúkósagildum í blóði hjá þér, og/eða breyta sykursýkilyfjameðferðinni eftir að þú byrjar að nota Viekirax. Hjá sumum sykursýkisjúklingum hafa sykur gildi í blóði lækkað (blóðsykurslækkun) eftir að meðferð með lyfjum eins og Viekirax er hafin.

Láttu lækninn vita ef fram koma eftirfarandi einkenni meðan á notkun Viekirax og ombitasvirs/paritaprevirs/ritonavirs stendur. Þetta geta verið merki um versnandi vandamál í lifur:

- Ógleði, uppköst eða lystarleysi
- Gulnun húðar eða augna
- Dekkra þvag en venjulega
- Ringlun.
- Vökvasöfnun í kviðarholi/aukið kviðarummál

Ef eitthvað af ofan nefndu á við (eða þú ert ekki viss) skal leita til læknisins eða lyfjafræðings áður en Viekirax er tekið.

Láttu lækninn vita ef þú hefur sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm. Þunglyndi, þar á meðal sjálfsvígshugsanir og -hegðun, hefur verið tilkynnt hjá sumum sjúklingum sem taka þetta lyf, sérstaklega hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm eða hjá sjúklingum sem taka ribavirin með þessu lyfi. Þú eða umönnunaraðili þinn ættuð einnig að tilkynna læknum tafarlaust ef breytingar verða á hegðun eða skapi og sjálfsvígshugsunum sem þú gætir haft.

### **Blóðprufur**

Læknirinn lætur taka blóðprufu áður en meðferð með Viekirax hefst, meðan á henni stendur og að henni lokinni. Það er gert til að læknirinn geti:

- ákveðið hvaða lyf beri að taka með Viekirax og hve lengi.
- staðfest hvort meðferðin hafi gagnast og hvort lifrabólgu C veiran sé horfin.
- kannað aukaverkanir af Viekirax eða öðrum veiruhamlandi lyfjum sem læknirinn hefur ávísað til að nota með Viekirax (svo sem „dasabuviri“ og „ribavirini“).

### **Börn og unglingar**

Ekki má gefa börnum eða unglungum undir 18 ára aldri Viekirax. Notkun Viekirax hefur ekki enn verið rannsökuð hjá börnum og unglungum.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Viekirax**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Það eru sum lyf sem **ekki má taka** með Viekirax – sjá töfluna hér að framan: „Lyf sem ekki má taka með Viekirax“.

**Látið lækninn eða lyfjafræðing vita** áður en notkun Viekirax hefst ef notuð eru einhver af þeim lyfjum sem talin eru upp í töflunni hér að neðan. Vera má að læknirinn þurfi að breyta skammti þeirra lyfja. Látið lækninn eða lyfjafræðing vita áður en notkun Viekirax hefst ef einnig eru notuð getnaðarvarnarlyf með hormónum. Sjá kaflann um getnaðarvarnir hér á eftir.

<b>Lyf sem verður að láta lækinn vita um áður en byrjað er að taka Viekirax</b>	
<b>Lyf eða virkt efni</b>	<b>Tilgangur með lyfinu</b>
Alprazolam, diazepam	Við kvíða, kvíðaköstum og svefnvanda
Ciclosporin, everolimus, sirolimus, tacrolimus	Til að bæla ónæmiskerfið
Cyclobenzaprin, carisoprodol	Við vöðvakrömpum
Colchicin hjá sjúklingum þar sem nýrna og lifrarpróf hafa mælst eðlileg	Við þvagsýrugigtarköstum eða ættgengri Miðjarðarhafssótt (familial Mediterranean fever)
Digoxin, amlodipin, nifedipin, valsartan, diltiazem, verapamil, candesartan, losartan	Við hjartakvillum eða háum blóðþrýstingi
Encorafenib	Við húðkrabbameini
Furosemid	Við vökvasöfnun í líkamanum
Fostamatinib	Við blóðflagnafæð
Hydrocodon	Við verkjum
Levothyroxin	Við skjaldkirtilssjúkdómum
Rilpivirin, darunavir, atazanavir	Við HIV-sýkingu
Omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	Við magasári og öðrum magavandamálum
Ibrutinib, imatinib	Til að meðhöndla suma illkynja blóðsjúkdóma
Fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	Til lækkunar kólesteróls í blóði
Dabigatran	Til blóðþynningar
Fexofenadin	Við ofnæmiskvefi
S-mephenytoin	Við flogaveiki
Sulfasalazin	Við þarmabólgu sjúkdómi
Repaglinid	Til að lækka blóðsykur
Erythromycin	Við bakteríusýkingu
Stera- eða barksteralyf (svo sem fluticason)	Við ýmsum kvillum m.a. alvarlegum veikindum og ofnæmi
Trazodon	Við kvíða og þunglyndi
Warfarin og önnur skyld lyf, sem kallast K-vítamínhemlar*	Til blóðþynningar

\* Verið getur að lækinn þurfi að taka blóðprufur oftast til að fylgjast með blóðstorkugildum.

Ef eitthvað af ofanefndu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss), skal leita til læknisins eða lyfjafraeðings áður en Viekirax er tekið.

### **Meðganga og getnaðarvarnir**

Áhrif Viekirax á meðgöngu eru ekki þekkt. Viekirax má ekki nota á meðgöngu eða af konum á barneignaraldri sem ekki nota virka getnaðarvörn.

- Þú eða maki þinn verðið að nota virka getnaðarvörn meðan á meðferð stendur. Ekki má nota getnaðarvarnarlyf sem innihalda ethínýlestradíól samhliða Viekirax. Ræddu við lækinn um hvaða getnaðarvörn hentar þér best.

Gæta þarf enn meiri varúðar ef Viekirax er notað með ribavirini. Ribavirin getur orsakað alvarlega fæðingargalla. Ribavirin er lengi í líkamanum eftir að meðferð er hætt og því er nauðsynlegt að nota virka getnaðarvörn bæði meðan á meðferð stendur og í nokkurn tíma eftir að meðferð lýkur.

- Hætta er á fæðingargöllum þegar konur sem fá meðferð með ribavirini verða barnshafandi.
- Einnig er hætt á fæðingargöllum þegar kvenkyns makar karlkyns sjúklinga sem fá ribavirin verða barnshafandi.

- Lesið mjög vandlega kaflann um getnaðarvarnir í fylgiseðlinum fyrir ribavirin. Mikilvægt er að bæði karlar og konur lesi upplýsingarnar.
- Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú eða maki þinn verður barnshafandi meðan á meðferð með Viekirax og ribavirini stendur eða mánuðina á eftir.

### **Brjóstgjöf**

Ekki má hafa barn á brjósti samhliða meðferð með Viekirax. Ekki er þekkt hvort virku efnin í Viekirax (ombitasvir, paritaprevir og ritonavir) berist í brjóstamjólk.

### **Akstur og notkun véla**

Nokkrir sjúklingar hafa greint frá mikilli þreytu við notkun Viekirax með öðrum lyfjum við lifrabólgu C sýkingunni. Akið hvorki né notið vélar ef slíkrar þreytu verður vart.

## **3. Hvernig nota á Viekirax**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Viekirax töflur eru venjulega teknar með öðrum veiruhamlandi lyfjum, t.d. dasabuviri og ribavirini.

### **Ráðlagður skammtur**

Ráðlagður skammtur er tvær töflur teknar saman að morgni.

### **Hvernig nota á**

- Takið töflurnar að morgni með mat. Gerð matar skiptir ekki máli.
- Gleypið töflurnar í heilu lagi með vatni.
- Ekki tyggja, mylja eða brjóta töflurnar því þær geta haft biturt bragð.

### **Hve lengi á að taka Viekirax**

Viekirax skal taka í 8, 12 eða 24 vikur. Lækinn lætur vita hversu lengi meðferðin mun standa. Ekki hætta notkun Viekirax nema lækinn mæli svo fyrir. Mjög mikilvægt er að ljúka við meðferðina. Þannig er mestur möguleiki á að lyfin vinni á lifrabólgu C veirusýkingunni.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef tekinn er fyrir slysi stærri skammtur en ráðlagður er skal hafa samband við lækni eða fara á næsta sjúkrahús tafarlaust. Hafid umbúðir lyfsins meðferðis til að auðvelda lýsingu á því sem hefur verið tekið.

### **Ef gleymist að taka Viekirax**

Mikilvægt er að gleyma ekki að taka skammt af lyfinu. Ef skammtur gleymist og það eru:

- **meira en 12 klst.** fram að næsta skammti skal taka skammtinn sem gleymdist, með mat eins fljótt og kostur er.
- **minna en 12 klst.** fram að næsta skammti skal ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur taka næsta skammt eins og venjulega með mat.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

**Hættu að taka Viekirax og talaðu við lækinn eða fáðu læknishjálp strax ef eitthvað af eftirfarandi á sér stað:**

**Aukaverkanir þegar Viekirax er tekið með eða án dasabuvirs og með eða án ribavirins:**

**Tíðni ekki þekkt:** ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð, einkenni geta verið:
  - Öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar
  - Sundl eða svimi, sem getur verið vegna lágs blóðþrýstings
  - Þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi
  - Útbrot og kláði í húð
- Versnandi lifrarsjúkdómur. Einkenni geta verið:
  - Ógleði, uppköst eða minnkuð matarlyst
  - Gulnun húðar eða augna
  - Þvag verður dekkra en venjulega
  - Ringlun
  - Þroti á magasvæði

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum.**

**Aukaverkanir þegar Viekirax er tekið með dasabuviri:**

**Algengar:** Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Kláði.

**Mjög sjaldgæfar:** Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Þroti/bjúgmyndun í lögum húðar sem getur haft áhrif hvar sem er í líkamanum, þ.m.t. andliti, tungu eða hálsi og sem getur valdið erfiðleikum við að kyngja eða anda (ofsabjúgur)

**Aukaverkanir þegar Viekirax er tekið með dasabuviri og ribavirini:**

**Mjög algengar:** Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Mikil þreyta
- Ógleði
- Kláði
- Svefnvandamál (svefnleysi)
- Slappleiki eða þróttleysi.
- Niðurgangur

**Algengar:** Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna)
- Uppköst

**Sjaldgæfar:** Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Vessapurrd

**Mjög sjaldgæfar:** Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Þroti/bjúgmyndun í lögum húðar sem getur haft áhrif hvar sem er í líkamanum, þ.m.t. andliti, tungu eða hálsi og sem getur valdið erfiðleikum við að kyngja eða anda (ofsabjúgur).

#### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint [samkvæmt fyrirkomulagi](#) sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Viekirax

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Viekirax inniheldur

- Hver tafla inniheldur 12,5 mg af ombitasviri, 75 mg af paritapreviri og 50 mg af ritonaviri.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Töflukjarni: Copovidon, tocofersolan, própýlenglýkól einlát, sorbítan einlát, vatnsfrí kísilkvoða (E 551), natríumsterýl fúmarat.
  - Filmuhúð töflu: Pólý(víníalalkóhól) (E 1203), macrogol (3350), talkúm (E 553b), títantvíoxíð (E 171), og rautt járnóxið (E 172).

### Lýsing á útliti Viekirax og pakkningastærðir

Viekirax töflur eru bleikar, ílangar, filmuhúðaðar töflur, 18,8 mm x 10,0 mm að stærð, merktar með „AV1“. Viekirax töflur eru í þynnum með 2 töflum. Hver askja inniheldur 56 töflur (fjölþakning sem inniheldur 4 innri öskjur með 14 töflum hver).

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### 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

#### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.