

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir och 50 mg ritonavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Rosa, avlånga, bikonvexa, filmdragerade tabletter med dimensioner 18,8 mm x 10,0 mm, präglade med 'AV1' på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Viekirax är indicerat i kombination med andra läkemedel för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

Se avsnitt 4.4 och 5.1 för genotyp-specifik aktivitet mot hepatit C-virus (HCV).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Viekirax ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av kronisk hepatit C.

Dosering

Rekommenderad oral dos av Viekirax är två 12,5 mg/75 mg/50 mg tabletter en gång dagligen tillsammans med föda.

Viekirax ska användas i kombination med andra läkemedel vid behandling av HCV (se Tabell 1).

Tabell 1. Rekommenderade läkemedel som ska administreras samtidigt med Viekirax och behandlingslängd per patientgrupp

Patientgrupp	Behandling*	Behandlingslängd
Genotyp 1b, utan cirros eller med kompenserad cirros	Viekirax + dasabuvir	12 veckor 8 veckor kan övervägas hos tidigare obehandlade genotyp 1b infekterade patienter med minimal till måttlig fibros** (se avsnitt 5.1, GARNET studie)
Genotyp 1a, utan cirros	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	12 veckor
Genotyp 1a, med kompenserad cirros	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	24 veckor (se avsnitt 5.1)
Genotyp 4, utan cirros eller med kompenserad cirros	Viekirax + ribavirin	12 veckor
<p>*Observera: Följ dosrekommendationerna för genotyp 1a hos patienter med okänd genotyp 1-subtyp eller med blandad genotyp 1 infektion. **Vid användning av icke-invasiva metoder för bedömning av svårighetsgrad av leversjukdom, förbättrar en kombination av biomarkörer i blodet eller en kombination av mätning av leverstelhet och blodprov noggrannheten och bör genomföras innan 8-veckors behandling hos alla patienter med måttlig fibros.</p>		

För specifika doseringsangivelser för dasabuvir och ribavirin, inklusive dosjusteringar, se respektive produktresumé.

Glömd dos

Om en dos av Viekirax glömts, kan föreskriven dos tas inom 12 timmar. Om mer än 12 timmar har passerat sedan Viekirax vanligen ska intas, ska den glömda dosen INTE tas och patienten ska ta nästa dos enligt vanliga doseringsschemat. Patienterna bör instrueras att inte ta dubbeldos.

Särskilda populationer

Samtidig infektion med HIV-1

Dosrekommendationerna i Tabell 1 ska efterföljas. För dosrekommendationer med antivirala läkemedel mot HIV, se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5. Se avsnitt 4.8 och 5.1 för ytterligare information.

Levertransplanterade patienter

Viekirax och dasabuvir i kombination med ribavirin rekommenderas i 24 veckor hos levertransplanterade patienter med genotyp 1 HCV-infektion. Viekirax i kombination med ribavirin rekommenderas vid genotyp 4 infektion. Lägre ribavirindos i början kan vara lämpligt. I post-levertransplantstudien, var ribavirindoseringen individualiserad och de flesta patienterna fick 600 mg till 800 mg per dag (se avsnitt 5.1). För dosrekommendationer med kalcineurinhämmare se avsnitt 4.5.

Äldre

Inga dosjusteringar av Viekirax krävs hos äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar av Viekirax krävs hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursvikt (end-stage renal disease) som får dialys (se avsnitt 5.2). För patienter som behöver ribavirin, se produktresumén för ribavirin för information om användning hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Inga dosjusteringar av Viekirax krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A). Viekirax är kontraindicerat hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Viekirax för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Filmdragerade tabletter för oral användning. Patienter ska instrueras att svälja tabletterna hela (dvs. patienter ska inte tugga, dela eller lösa upp tabletten). För att maximera absorptionen ska Viekirax tabletter tas med föda, oberoende av måltidens fett- eller kaloriinnehåll (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se avsnitt 5.2).

Användning av etinylestradiol-innehållande läkemedel t.ex. de som finns i de flesta orala kombinationspreventivmedel eller antikonceptionella vaginalringar (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Läkemedel som är mycket beroende av CYP3A för eliminering och där ökade plasmakoncentrationer är associerade med allvarliga biverkningar får inte administreras tillsammans med Viekirax (se avsnitt 4.5). Exempel anges nedan.

CYP3A4-substrat:

- alfuzosinhydroklorid
- amiodaron, disopyramid, dronedaron, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- cisaprid
- kolkicin hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergometrin
- fusidinsyra
- lomitapid
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidon
- oralt midazolam, triazolam
- pimozid
- quetiapin
- salmeterol
- sildenafil (när det används för behandling av pulmonell arteriell hypertension)
- ticagrelor

Samtidig administrering av Viekirax med eller utan dasabuvir med läkemedel som är starka eller måttliga enzyminducerare förväntas sänka plasmakoncentrationerna av ombitasvir, paritaprevir och ritonavir och reducera deras terapeutiska effekt och får inte administreras tillsammans (se avsnitt 4.5). Exempel på kontraindicerade starka och måttliga enzyminducerare anges nedan.

Enzyminducerare:

- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- apalutamid, enzalutamid
- mitotan
- rifampicin
- johannesört (*Hypericum perforatum*)

Samtidig användning av Viekirax med eller utan dasabuvir med läkemedel som är starka CYP3A4-hämmare förväntas öka plasmakoncentrationen för paritaprevir och får inte administreras samtidigt med Viekirax (se avsnitt 4.5). Exempel på kontraindicerade starka CYP3A4-hämmare anges nedan.

CYP3A4-hämmare:

- kobicistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
- klaritromycin, telitromycin
- konivaptan

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Viekirax rekommenderas inte för användning i monoterapi utan måste användas i kombination med andra läkemedel för behandlingen av hepatit C-infektion (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Risk för leverdekomensation och leversvikt hos patienter med cirros

Leverdekomensation och leversvikt, inklusive levertransplantation eller dödlig utgång, har rapporterats efter att produkten släppts ut på marknaden hos patienter som behandlats med Viekirax med eller utan dasabuvir, med eller utan ribavirin. De flesta patienter med dessa allvariga utfall hade anamnes på avancerad eller dekomenserad cirros innan behandlingen påbörjades. Även om det är svårt att fastställa orsakssamband på grund av befintlig, långt framskriden leversjukdom, kan en möjlig risk inte uteslutas.

Viekirax ska inte användas hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se avsnitt 4.2, 4.3, 4.8 och 5.2).

För patienter med cirros:

- Övervakning ska genomföras för kliniska tecken och symtom på leverdekomensation (t.ex. ascites, leverencefalopati, variceal blödning).
- Levertester inklusive konjugerat bilirubin, ska utföras vid behandlingsstart, någon gång under de 4 första behandlingsveckorna och därefter när det är kliniskt befogat.
- Behandlingen ska avslutas hos patienter som utvecklar tecken på leverdekomensation.

ALAT-stegring

Under kliniska prövningar med Viekirax och dasabuvir med eller utan ribavirin uppvisade 1 % (35 av 3039) av patienterna övergående serum ALAT-stegringar som var större än 5 gånger den övre normalvärdegränsen. Stegningarna i ALAT var asymtomatiska och uppträdde generellt under de första 4 veckorna av behandlingen, utan samtidig bilirubinstegring och minskade inom 2 veckor efter dess debut under fortsatt behandling med Viekirax och dasabuvir med eller utan ribavirin.

Dessa ALAT-stegringar var signifikant mer frekvent förekommande i den subgrupp av patienter som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel såsom orala kombinationspreventivmedel eller antikonceptionella vaginalringar (6 av 25 patienter), (se avsnitt 4.3). Däremot var graden av ALAT-stegring hos patienter som använder andra typer av östrogener som ofta används i hormonersättningsbehandling (dvs. oral eller topikal estradiol eller konjugerade östrogener) jämförbar med den grad som observerats hos patienter som inte använde östrogen-innehållande läkemedel (ca 1 % i varje grupp).

Patienter som använder etinylestradiol-innehållande läkemedel (dvs. de flesta orala kombinationspreventivmedel eller antikonceptionella vaginalringar) måste byta till en alternativ antikonceptionell metod (t.ex. enbart progesteron-innehållande preventivmedel eller icke-hormonella metoder) innan behandlingen med Viekirax med eller utan dasabuvir påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Trots att ALAT-stegringen, associerad med Viekirax och dasabuvir, har varit asymtomatisk, ska patienter instrueras att vara vaksam på tidiga varningstecken på leverinflammation såsom trötthet, svaghet, aptitlöshet, illamående och kräkningar, samt på sena tecken som gulsot och missfärgad avföring och att läkare ska kontaktas omgående om dessa symtom uppkommer. Rutinkontroll av leverenzym är inte nödvändig hos patienter som inte har cirros (vid levercirros, se ovan). Tidig utsättning kan leda till läkemedelsresistens men konsekvenserna för framtida behandling är inte kända.

Graviditet och samtidig användning med ribavirin

Se även avsnitt 4.6.

Extrem försiktighet måste iaktas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter och hos kvinnliga partners till manliga patienter när Viekirax används i kombination med ribavirin, se avsnitt 4.6 och se produktresumén för ribavirin för ytterligare information.

Användning med takrolimus, sirolimus och everolimus

Administrering av Viekirax och dasabuvir tillsammans med systemisk takrolimus, sirolimus eller everolimus ökar koncentrationen av de immunosuppressiva läkemedlen på grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir (se avsnitt 4.5). Allvarliga och/eller livshotande biverkningar har observerats vid samtidig administrering av Viekirax och dasabuvir med systemisk takrolimus och en liknande risk kan förväntas med sirolimus och everolimus.

Undvik användning av takrolimus eller sirolimus tillsammans med Viekirax och dasabuvir om inte fördelarna överväger riskerna. Om takrolimus eller sirolimus används tillsammans med Viekirax och dasabuvir ska det göras med försiktighet, se avsnitt 4.5 för rekommenderad dosering och övervakning. Everolimus kan inte användas eftersom lämpliga styrkor för dosjustering inte finns tillgängliga.

Helblodskoncentrationen av takrolimus eller sirolimus ska kontrolleras vid inledning och under hela perioden av samtidig administrering av Viekirax och dasabuvir. Dosen och/eller doseringsfrekvensen ska justeras vid behov. Patienterna ska kontrolleras ofta för förändringar i njurfunktion eller biverkningar som kan förknippas med takrolimus eller sirolimus. Se produktresumén för takrolimus eller sirolimus för ytterligare information om dosering och övervakning.

Genotyp-specifik aktivitet

För rekommenderade behandlingsregimer vid olika HCV-genotyper, se avsnitt 4.2. För genotyp-specifik virologisk och klinisk aktivitet, se avsnitt 5.1.

Effekt för Viekirax har inte fastställts hos patienter med HCV-genotyper 2, 3, 5 och 6; därför bör inte Viekirax användas för att behandla patienter infekterade med dessa genotyper.

Samtidig administrering med andra direktverkande virushämmare mot HCV

Säkerhet och effekt för Viekirax i kombination med dasabuvir och/eller ribavirin har fastställts. Samtidig administrering med Viekirax och andra virushämmare har inte studerats och kan därför inte rekommenderas.

Återbehandling

Effekten för Viekirax hos patienter som tidigare använt Viekirax eller andra läkemedel i samma klass som Viekirax (NS3/4- eller NS5A-hämmare) har inte demonstrerats.

Användning med glukokortikoider som metaboliseras av CYP3A (t.ex. flutikason)

Försiktighet bör iakttas vid administrering av Viekirax och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras av CYP3A. Samtidig användning av inhalede glukokortikoider som metaboliseras av CYP3A kan öka den systemiska exponeringen av glukokortikoider och fall av Cushings syndrom med efterföljande binjurebarksuppression har rapporterats vid ribavirin-innehållande behandlingar. Samtidig användning av Viekirax och glukokortikoider, särskilt långtidsanvändning, ska endast initieras om den potentiella fördelen med behandlingen överväger risken för systemiska effekter av kortikoider (se avsnitt 4.5).

Användning med kolkicin

Interaktionen mellan Viekirax med eller utan dasabuvir och kolkicin har inte utvärderats. En minskning av kolkicindoseringen eller ett avbrott av behandlingen med kolkicin rekommenderas hos patienter med normal njur- eller leverfunktion om behandling med Viekirax med eller utan dasabuvir krävs (se avsnitt 4.5). Hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion är användningen med kolkicin tillsammans med Viekirax med eller utan dasabuvir kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Användning med statiner

Simvastatin, lovastatin och atorvastatin är kontraindicerade (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Rosuvastatin

Viekirax med dasabuvir förväntas öka exponeringen av rosuvastatin mer än 3 gånger. Om behandlingen med rosuvastatin krävs under behandlingsperioden, bör maximal daglig dos av rosuvastatin vara 5 mg (se avsnitt 4.5, Tabell 2). Ökningen av rosuvastatin vid kombinationen med Viekirax utan dasabuvir är mindre uttalad. Vid denna kombination, bör maximal daglig dos av rosuvastatin vara 10 mg (se avsnitt 4.5, Tabell 2).

Pitavastatin and fluvastatin

Interaktionen mellan pitavastatin och fluvastatin och Viekirax har inte undersökts. Teoretiskt förväntas Viekirax med eller utan dasabuvir öka exponeringen av pitavastatin och fluvastatin. Ett tillfälligt avbrott av pitavastatin/fluvastatin rekommenderas under behandling med Viekirax. Om behandling med statin krävs under behandlingsperioden, är ett byte till en minskad dos av pravastatin/rosuvastatin möjlig (se avsnitt 4.5, Tabell 2).

Behandling av patienter med samtidig HIV-infektion

Lågdos ritonavir, som är en del av den fasta kombinationen Viekirax, kan främja PI-resistens hos patienter med samtidig HIV-infektion utan pågående antiretroviral behandling. Patienter med samtidig HIV-infektion utan suppressiv antiretroviral behandling ska inte behandlas med Viekirax.

Läkemedelsinteraktioner bör nogta tas i beaktande vid samtidig HIV-infektion (för detaljer se avsnitt 4.5, Tabell 2).

Atazanavir kan användas i kombination med Viekirax och dasabuvir om det administreras vid samma tidpunkt. Det bör observeras att atazanavir bör tas utan ritonavir, eftersom ritonavir 100 mg en gång dagligen ingår i Viekirax. Kombinationen innebär en ökad risk för hyperbilirubinemi (inklusive okulär ikterus), särskilt när ribavirin är en del av hepatit C-regimen.

Darunavir, doseras 800 mg en gång dagligen, kan användas om det administreras vid samma tidpunkt med Viekirax och dasabuvir hos patienter utan omfattande PI-resistens (sänkt darunavirexponering). Det bör observeras att darunavir bör tas utan ritonavir eftersom ritonavir 100 mg en gång dagligen ingår i Viekirax.

HIV-proteashämmare utöver atazanavir och darunavir (t.ex. indinavir, saquinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) är kontraindicerade (se avsnitt 4.3).

Exponeringen av raltegravir ökas väsentligt (2-faldigt). Kombinationen var inte kopplat till några särskilda säkerhetsproblem i ett begränsat antal patienter som behandlades i 12-24 veckor.

Exponeringen av rilpivirin ökas väsentligt (3-faldigt) när rilpivirin ges i kombination med Viekirax och dasabuvir, med en åtföljande risk för QT-förlängning. Om en HIV-proteashämmare sätts in (atazanavir, darunavir), kan exponeringen av rilpivirin öka ytterligare och rekommenderas därför inte. Rilpivirin kan användas med försiktighet, med upprepade EKG-övervakning.

NNRTI utöver rilpivirin (efavirenz, etravirin och nevirapin) är kontraindicerade (se avsnitt 4.3).

Reaktivering av hepatit B-virus

Fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), vissa med dödlig utgång, har rapporterats under och efter behandling med direktverkande antivirala läkemedel. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling inleds. Patienter som har både HBV- och HCV-infektion löper risk för HBV-reaktivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med befintlig klinisk praxis.

Depression och psykisk sjukdom

Fall av depression och mer sällan självmordstankar samt självmordsförsök har rapporterats med Viekirax med eller utan dasabuvir i kombination med ribavirin i de flesta av fallen. Även om vissa patienter hade depression, psykisk sjukdom och/eller drogmissbruk i anamnesen, kan ett orsakssamband med Viekirax med eller utan dasabuvir inte uteslutas. Försiktighet ska iaktas hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen. Patienter och vårdgivare ska instrueras att meddela läkare om eventuella förändringar i beteende eller humör och om eventuella självmordstankar.

Användning till diabetespatienter

Diabetiker kan uppleva förbättrad blodsockerkontroll, som kan leda till symtomatisk hypoglykemi, efter att behandling av hepatit C-virus med direktverkande antivirala medel har inletts. Blodsockernivåerna hos diabetespatienter som påbörjar behandling med direktverkande antivirala medel ska övervakas noga, särskilt under de 3 första månaderna. Patienternas diabetesläkemedel ska justeras vid behov. Läkaren som ansvarar för patientens diabetesbehandling ska informeras när behandling med direktverkande antivirala medel påbörjas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Viekirax kan administreras tillsammans med eller utan dasabuvir. Vid samtidig administrering utövar de ömsesidig effekt på varandra (se avsnitt 5.2). Interaktionsprofilerna för substanserna måste därför betraktas tillsammans.

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig administrering med enzyminducerare kan öka risken för biverkningar och ALAT-stegringar (se Tabell 2). Samtidig administrering med etinylestradiol kan öka risken för ALAT-stegringar (se avsnitt 4.3 och 4.4). Exempel på kontraindicerade enzyminducerare anges i avsnitt 4.3.

Farmakokinetiska interaktioner

Viekirax förmåga att påverka farmakokinetiken av andra läkemedel

Läkemedelsinteraktionsstudier *in vivo* utvärderade nettoeffekten av kombinationsbehandling, inklusive ritonavir.

Följande avsnitt beskriver de specifika transportörer och metaboliserande enzymer som påverkas av Viekirax med eller utan dasabuvir. Se Tabell 2 för vägledning om potentiella interaktioner med andra läkemedel och doseringsrekommendationer.

Läkemedel metaboliserade av CYP3A4

Ritonavir är en stark hämmare av CYP3A. Samtidig administrering av Viekirax med eller utan dasabuvir och läkemedel som primärt metaboliseras av CYP3A kan resultera i ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel. Läkemedel som är mycket beroende av CYP3A för eliminering och där förhöjda plasmanivåer är associerat med allvarliga biverkningar är kontraindicerade (se avsnitt 4.3 och Tabell 2).

CYP3A-substrat som har utvärderats i läkemedelsinteraktionsstudier och som kan kräva dosjustering och/eller klinisk övervakning innefattar (se Tabell 2) ciklosporin, sirolimus, takrolimus, amlodipin, rilpivirin och alprazolam. Exempel på andra CYP3A4-substrat som kan kräva dosjustering och/eller klinisk övervakning innefattar kalciumkanalblockerare (t.ex. nifedipin) och trazodon. Trots att buprenorfin och zolpidem också metaboliseras av CYP3A visar läkemedelsinteraktionsstudier på att dosjustering inte krävs när dessa läkemedel administreras samtidigt med Viekirax med eller utan dasabuvir (se Tabell 2).

Läkemedel transporterade av OATP-familjen och OCT1

Paritaprevir är en hämmare av leverupptagstransportörerna OATP1B1 och OATP1B3, och paritaprevir och ritonavir är hämmare av OATP2B1. Ritonavir är en hämmare av OCT1 *in vitro*, men den kliniska relevansen är okänd. Samtidig administrering av Viekirax med eller utan dasabuvir och läkemedel som är substrat till OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 eller OCT1 kan öka plasmakoncentrationer av dessa transportsubstanser och potentiellt kräva dosjustering/klinisk övervakning. Sådana läkemedel inkluderar vissa statiner (Tabell 2), fexofenadin, repaglinid och angiotensin II-receptorantagonister (t.ex. valsartan).

OATP1B1/3-substrat utvärderade i läkemedelsinteraktionsstudier inkluderar pravastatin och rosuvastatin (se Tabell 2).

Läkemedel transporterade av BCRP

Paritaprevir, ritonavir och dasabuvir är hämmare av BCRP *in vitro*. Samtidig administrering av Viekirax med eller utan dasabuvir tillsammans med läkemedel som är BCRP-substrat kan öka plasmakoncentrationerna av dessa transportsubstanser och potentiellt kräva dosjustering/klinisk övervakning. Sådana läkemedel inkluderar sulfasalazin, imatinib och vissa statiner (se Tabell 2).

BCRP-substrat utvärderade i läkemedelsinteraktionsstudier innefattar rosuvastatin (se Tabell 2).

Läkemedel transporterade av P-gp i tarmen

Medan paritaprevir, ritonavir och dasabuvir är hämmare av P-gp *in vitro*, observerades inga signifikanta förändringar vid exponering av P-gp-substratet digoxin när det administrerades med Viekirax och dasabuvir. Samtidig administrering av digoxin och Viekirax utan dasabuvir kan dock

resultera i förhöjda plasmakoncentrationer (se Tabell 2). Viekirax kan öka exponeringen i plasma av läkemedel som är känsliga för förändringar av P-gp aktiviteten i tarmen (såsom dabigatranetexilat).

Läkemedel metaboliserade genom glukuronidering (UGT1A1)

Paritaprevir, ombitasvir och dasabuvir är hämmare av UGT1A1. Samtidig administrering av Viekirax med eller utan dasabuvir och läkemedel som primärt metaboliseras av UGT1A1 resulterar i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa läkemedel. Rutinmässig klinisk övervakning rekommenderas för läkemedel med smalt terapeutiskt index (t.ex. levotyroxin). Se även Tabell 2 för specifika råd om raltegravir och buprenorfin som har utvärderats i läkemedelsinteraktionsstudier.

Läkemedel metaboliserade av CYP2C19

Samtidig administrering av Viekirax med eller utan dasabuvir kan minska exponeringen av läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 (t.ex. lansoprazol, esomeprazol och s-mefenytin) och kan kräva dosjustering/klinisk övervakning. CYP2C19-substrat som utvärderats i läkemedelsinteraktionsstudier inkluderar omeprazol och escitalopram (se Tabell 2).

Läkemedel metaboliserade av CYP2C9

Viekirax administrerat med eller utan dasabuvir, påverkade inte exponeringen av CYP2C9-substratet warfarin. Andra CYP2C9 substrat (NSAID (t.ex. ibuprofen), antidiabetika (t.ex. glimepirid, glipizid)) förväntas inte kräva dosjustering.

Läkemedel metaboliserade av CYP2D6 eller CYP1A2

Viekirax administrerat med eller utan dasabuvir, påverkade inte exponeringen av CYP2D6-/CYP1A2-substratet duloxetin. Exponeringen för cyklobensaprin, ett CYP1A2-substrat, minskade. Klinisk övervakning och dosjustering kan krävas för andra CYP1A2-substrat (t.ex. ciprofloxacin, cyklobensaprin, teofyllin och koffein). CYP2D6-substrat (t.ex. desipramin, metoprolol och dextrometorfan) förväntas inte kräva dosjustering.

Läkemedel som utsöndras renalt via transportproteiner

Ombitasvir, paritaprevir och ritonavir hämmar inte organiska anjontransportörer (OAT1) *in vivo* vilket har visats då interaktion med tenofovir (OAT1-substrat) uteblivit. Studier *in vitro* visar att ombitasvir, paritaprevir och ritonavir är inte hämmare av organiska katjontransportörer (OCT2), organiska anjontransportörer (OAT3), eller multiläkemedels- och toxinutdrivande proteiner (MATE1 och MATE2K) vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Viekirax med eller utan dasabuvir förväntas därför inte påverka läkemedel som primärt utsöndras renalt via dessa transportörer (se avsnitt 5.2).

Andra läkemedels förmåga att påverka farmakokinetiken av ombitasvir, paritaprevir och dasabuvir

Läkemedel som hämmar CYP3A4

Samtidig administrering av Viekirax med eller utan dasabuvir och starka hämmare av CYP3A4 kan öka koncentration för paritaprevir (se avsnitt 4.3 och Tabell 2).

Enzyminducerare

Samtidig administrering av Viekirax med dasabuvir och läkemedel som är måttligt till starka enzyminducerare förväntas minska plasmakoncentrationerna för ombitasvir, paritaprevir, ritonavir och dasabuvir och därmed reducera deras terapeutiska effekt. Kontraindicerade enzyminducerare anges i avsnitt 4.3 och Tabell 2.

Läkemedel som hämmar CYP3A4 och transportproteiner

Paritaprevir elimineras via CYP3A4 medierad metabolism och biliär utsöndring (substrat till levertransportörerna OATP1B1, P-gp och BCRP). Försiktighet rekommenderas när Viekirax administreras tillsammans med läkemedel som både är måttliga hämmare av CYP3A4 samt hämmare av multitransportörer (P-gp, BCRP och/eller OATP1B1/OATP1B3). Dessa läkemedel kan visa kliniskt

relevanta ökningar i exponering av paritaprevir (t.ex. ritonavir med atazanavir, erytromycin, diltiazem eller verapamil).

Läkemedel som hämmar transportproteiner

Potenta hämmare av P-gp, BCRP, OATP1B1 och/eller OATP1B3 har potentialen att öka exponeringen av paritaprevir. Hämmning av dessa transportörer förväntas inte visa kliniskt relevanta ökningar i exponeringen av ombitasvir och dasabuvir.

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med Viekirax administrerat med eller utan dasabuvir, rekommenderas en tät övervakning av international normalised ratio (INR).

Läkemedelsinteraktionsstudier

Rekommendationer för samtidig administrering av Viekirax med eller utan dasabuvir för ett antal läkemedel anges i Tabell 2.

Om en patient redan använder ett läkemedel eller börjar använda ett läkemedel under behandling med Viekirax med eller utan dasabuvir där möjlig läkemedelsinteraktion förväntas, ska dosjustering av det samtidigt använda läkemedlet eller lämplig klinisk övervakning övervägas (Tabell 2).

Om dosjustering av samtidig medicinering görs på grund av behandling med Viekirax med eller utan dasabuvir, ska doserna återjusteras efter att behandlingen med Viekirax med eller utan dasabuvir är avslutad.

Tabell 2 visar minsta-kvadratmedelvärden (90 % konfidensintervall) för effekt på koncentrationen av Viekirax med eller utan dasabuvir och läkemedel som ges samtidigt.

Omfattningen av interaktioner vid administrering av läkemedel som anges i Tabell 2 är likvärdig (≤ 25 % skillnad i minsta-kvadratmedelvärden) för Viekirax med eller utan dasabuvir, om inget annat anges. Läkemedelsinteraktioner utvärderades för Viekirax och dasabuvir, men inte för Viekirax utan dasabuvir för karbamazepin, furosemid, zolpidem, darunavir två gånger dagligen, darunavir (kvällsadministrering), atazanavir (kvällsadministrering), rilpivirin, abakavir/lamivudin, dolutegravir, metformin, sulfametoxazol/trimetoprim, cyklobensaprin, karisoprodol, hydrokodon/paracetamol eller diazepam. För dessa läkemedel kan således resultat och doseringsrekommendationer för behandlingsregimer för Viekirax och dasabuvir extrapoleras till Viekirax utan dasabuvir.

Riktningen av pilarna indikerar riktningen i förändring av exponering (C_{max} och AUC) hos paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir och det samtidigt administrerade läkemedlet (\uparrow = ökning (mer än 20 %), \downarrow = minskning (mer än 20 %), \leftrightarrow = ingen förändring eller förändring mindre än 20 %). Detta är inte en fullständig lista.

Tabell 2. Interaktioner mellan Viekirax med eller utan dasabuvir och andra läkemedel

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C_{max}	AUC	C_{dal} värde	Klinisk kommentar
ALFA-1-ADRENORECTOR ANTAGONIST						
Alfuzosin Mekanism: CYP3A- hämmning av ritonavir	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: \uparrow alfuzosin				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
AMINOSALICYLAT						

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
Sulfasalazin Mekanism: BCRP- hämmning av paritaprevir, ritonavir och dasabuvir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ sulfasalazin				Försiktighet ska beaktas när sulfasalazin administreras samtidigt med Viekirax med eller utan dasabuvir.
ANGIOTENSINRECEPTORBLOCKERARE						
Valsartan Losartan Kandesartan Mekanism: CYP3A4 och/eller OATP1B- hämmning av paritaprevir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ valsartan ↑ losartan ↑ kandesartan				Klinisk övervakning och dosminskning rekommenderas för angiotensinreceptor- blockerare vid samtidig administrering med Viekirax med eller utan dasabuvir.
LÄKEMEDEL MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA						
Amiodaron Diso- pyramid Dronedaron Kinidin Ranolazin Mekanism: CYP3A4- hämmning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ amiodaron ↑ disopyramid ↑ dronedaron ↑ kinidin ↑ ranolazin				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Digoxin 0,5 mg enkeldos Mekanism: P-gp- hämmning av paritaprevir, ritonavir och dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↔ digoxin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Trots att dosjustering för digoxin inte är nödvändig, rekommenderas lämplig övervakning av digoxinserumnivåerna.
		↔ 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 utan dasabuvir	↑ digoxin	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Sänkning av digoxindos med 30-50 %. Lämplig övervakning av digoxinserumnivåerna rekommenderas.
		↔ ombitasvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
↔ paritaprevir						
ANTIBIOTIKA (SYSTEMISK ADMINISTRERING)						
Klaritro- mycin Telitro- mycin Mekanism: CYP3A4/P- gp-hämmning	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ klaritromycin ↑ telitromycin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
av klaritromycin och ritonavir.						
Erytromycin Mekanism: CYP3A4/P-gp-hämning av erytromycin, paritaprevir, ritonavir och dasabuvir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ erytromycin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Administrering av erytromycin och Viekirax med eller utan dasabuvir kan resultera i ökade koncentrationer av erytromycin och paritaprevir. Försiktighet bör iakttas.
Fusidinsyra Mekanism: CYP3A4-hämning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ fusidinsyra				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)
Sulfa- metoxazol, Trimetoprim 800/160 mg två gånger dagligen Mekanism: Ökning av dasabuvir, möjligen på grund av CYP2C8- hämning av trimetoprim	Viekirax + dasabuvir	↑ sulfa- metoxazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Ingen dosjustering krävs för Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↑ trimetoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats för Viekirax + dasabuvir förväntas.				
ANTICANCER LÄKEMEDEL/KINASHÄMMARE						
Enkorafenib Mekanism: CYP3A4-hämning orsakad av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ enkorafenib				Samtidig administrering kan öka risken för biverkningar. Se produktresumén för enkorafenib för detaljer kring samtidig administrering med starka CYP3A-hämmare.

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar	
Apalutamid Enzalutamid Mitotan Mekanism: CYP3A4- induktion av apalutamid, enzalutamid eller mitotan.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↓ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)	
Fostamatinib Mekanism: CYP3A4- hämmning orsakad av ritonavir	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ fostamatinib				Samtidig administrering kan öka risken för biverkningar. Se produktresumén för fostamatinib för detaljer kring samtidig administrering med starka CYP3A-hämmare.	
Ibrutinib Mekanism: CYP3A4- hämmning orsakad av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ ibrutinib				Samtidig administrering kan öka risken för biverkningar. Se produktresumén för ibrutinib för detaljer kring samtidig administrering med starka CYP3A- hämmare.	
Imatinib Mekanism: BCRP- hämmning av paritaprevir, ritonavir och dasabuvir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ imatinib				Klinisk övervakning och dosminskning av imatinib rekommenderas.	
ANTIKOAGULANTIA							
Warfarin 5 mg enkeldos och andra vitamin K- antagonister	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Trots att inga förändringar i warfarins farmakokinetik förväntas, rekommenderas tät övervakning av INR för alla vitamin K- antagonister. Detta på grund av förändringar i leverfunktionen under behandling med Viekirax ± dasabuvir.	
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)		
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)		
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)		
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)		
	Viekirax utan dasabuvir	↔ R-warfarin	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.				
		↔ S-warfarin					
		↔ paritaprevir					
		↔ ombitasvir					
Dabigatran- etexilat	Viekirax med eller	Ej studerats. Förväntas:				Viekirax utan dasabuvir kan öka	

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
Mekanism: hämning av P-gp i tarmen av paritaprevir och ritonavir.	utan dasabuvir	↑ dabigatranetexilat				plasmakoncentrationerna av dabigatranetexilat. Använd med försiktighet.
ANTIPILEPTIKA						
Karba- mazepin 200 mg en gång dagligen följt av två gångar dagligen.	Viekirax + dasabuvir	↔ karba- mazepin	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
		↓ karba- maze pin 10, 11-epoxid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	NA	
Mekanism: CYP3A4- induktion av karbama- zepin.	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				
Fenobarbital Mekanism: CYP3A4- induktion av fenobarbital.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Fenytoin Mekanism: CYP3A4- induktion av fenytoin.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
S-mefeny- toin Mekanism: CYP2C19- induktion av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↓ S-mefenytoin				Klinisk övervakning och dosjustering för s- mefenytoin behövs eventuellt.

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar	
ANTIDEPRESSIVA							
Escitalopram 10 mg enkeldos	Viekirax + dasabuvir	↔ es- citalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Ingen dosjustering krävs för escitalopram.	
		↑ S- Desmetyl citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA		
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)		
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)		
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)		
	Viekirax utan dasabuvir	↓ es- citalopram	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.				
		↔ S- Desmetyl citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	NA		
		↔ ombitasvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir					
	Duloxetin 60 mg enkeldos	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)		NA
↔ ombitasvir			0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)		
↓ paritaprevir			0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)		
↔ dasabuvir			0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)		
Viekirax utan dasabuvir		↔ duloxetin	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.				
		↔ ombitasvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)		
Trazodon Mekanism: CYP3A4- hämmning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ trazodon				Trazodon ska användas med försiktighet och en lägre dos av trazodon kan övervägas.	
ANTIDIURETISK HORMON							
Konivaptan Mekanism: CYP3A4/P- gp-hämmning av konivaptan och paritaprevir/ ritonavir/om bitasvir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ konivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Samtidig användning är kontraindicerad (avsnitt 4.3).	
ANTIMYKOTIKA							
Ketokonazol		↑ keto- konazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA		

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
400 mg en gång dagligen Mekanism: CYP3A4/P-gp-hämning av ketokonazol och paritaprevir/ritonavir/ombitasvir.	Viekirax med dasabuvir	↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA	Samtidig användning är kontraindicerad (avsnitt 4.3).
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA	
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
	Viekirax utan dasabuvir	↑ keto-konazol	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	NA	
Itrakonazol Posakonazol Mekanism: CYP3A4 och/eller P-gp-hämning av itraconazol, posakonazol och paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax + dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ itraconazol ↑ posakonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
	Viekirax utan dasabuvir					
Vorikonazol Mekanism: CYP2C19-induktion och CYP3A4-hämning av ritonavir	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas hos snabba CYP2C19-metaboliserare: ↓ vorikonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir Ej studerats. Förväntas hos långsamma CYP2C19-metaboliserare: ↑ vorikonazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
ANTIGIKT						
Kolkicin Mekanism: CYP3A4- hämmning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ kolkicin				Hos patienter med normal njur- eller leverfunktion rekommenderas en minskning i doseringen av kolkicin eller ett behandlingsavbrott av kolkicin om behandling med Viekirax med eller utan dasabuvir krävs. Hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion är användning av kolkicin med Viekirax med eller utan dasabuvir kontraindicerad (se avsnitt 4.3 och 4.4).
ANTIISTAMINER						
Astemizol Terfenadin Mekanism: CYP3A4- hämmning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ astemizol/terfenadin				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Fexofenadin Mekanism: OATP1B1- hämmning av paritaprevir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ fexofenadin				Försiktighet ska iaktas när fexofenadin administreras samtidigt med Viekirax med eller utan dasabuvir.
LIPIDSÄNKANDE MEDEL						
Gemfibrozil 600 mg två gånger dagligen	Paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	Samtidig användning med Viekirax med dasabuvir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	
Mekanism: Ökning i exponering av dasabuvir beror möjligen på CYP2C8-hämmning. Ökning av paritaprevir beror möjligen på OATP1B1-hämmning av gemfibrozil.	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerats: Ingen interaktion när gemfibrozil används i kombination med Viekirax utan dasabuvir förväntas.				Ingen dosjustering krävs för gemfibrozil. Ingen dosjustering krävs för Viekirax.

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
Lomitapid Mekanism: CYP3A4- hämmning orsakad av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ lomitapid				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
ANTIMYKOBAKTERIELLA LÄKEMEDEL						
Rifampicin Mekanism: CYP3A4- induktion av rifampicin.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
ANTIPSYKOTIKA						
Lurasidon Pimozid Quetiapin Mekanism: CYP3A4- hämmning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ pimozid ↑ quetiapin ↑ lurasidon				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMARE						
Ticagrelor Mekanism: CYP3A4- hämmning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ ticagrelor				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
ORALA ANTIHYPERGLYKEMISKA BIGUANIDER						
Metformin 500 mg enkeldos	Viekirax + dasabuvir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Ingen dosjustering krävs för metformin vid samtidig administrering med Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat. Liknande effekt som observerats för Viekirax + dasabuvir förväntas.				
KALCIUMKANALBLOCKERARE						
Amlodipin 5 mg enkeldos Mekanism: CYP3A4- hämmning av ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipin	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Sänk dosen amlodipin med 50 % och kontrollera patienter för klinisk effekt.
		↔ 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 utan dasabuvir	Ej studerats: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				
Diltiazem Verapamil	Viekirax med eller	Ej studerats. Förväntas: ↑ diltiazem, verapamil				Försiktighet bör iakttas pga. förväntad ökning i paritaprevirexponeringen.

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
Mekanism: CYP3A4/P- gp hämning	utan dasabuvir	↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir				Dosminskning och klinisk övervakning av kalciumkanalblockerare rekommenderas vid samtidig användning med Viekirax med eller utan dasabuvir.
Nifedipin Mekanism: CYP3A4- hämning	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ nifedipin				Dosminskning och klinisk övervakning av kalciumkanalblockerare rekommenderas vid samtidig användning med Viekirax med eller utan dasabuvir.
PREVENTIVMEDEL						
Etinylestradiol/ norgestimat 0,035/0,25 mg en gång dagligen. Mekanism: Troligtvis UGT- hämning av paritaprevir, ombitasvir och dasabuvir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	↔ etinylestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Etinylestradiol- innehållande orala preventivmedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.4).
		Norgestimat metaboliter:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ nor- elgestromin	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88- 1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30- 0,95)	
Noretisteron (minipiller) 0,35 mg en gång dagligen	Viekirax + dasabuvir	↔ noretisteron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Ingen dosjustering krävs för noretisteron eller Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				
DIURETIKA						
Furosemid 20 mg enkeldos Mekanism: Troligtvis UGT1A1 hämning av paritaprevir, ombitasvir och dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Patienter ska kontrolleras för klinisk effekt. En sänkning av furosemiddosen upp till 50 % kan krävas. Ingen dosjustering krävs för Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
ERGOTALKALOIDER						
Ergotamin Dihydroergo tamin Ergonovin Metylergo- metrin Mekanism: CYP3A4- hämmning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ ergotderivat				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
GLUKOKORTIKOIDER (INHALERADE)						
Flutikason Mekanism: CYP3A4- hämmning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ flutikason				Samtidig användning av flutikason kan öka den systemiska exponeringen av flutikason. Samtidig användning av Viekirax och flutikason, framförallt långtidsanvändning, bör endast initieras om den potentiella nyttan av behandlingen överväger risken för systemiska, kortikosteroida effekter (se avsnitt 4.4).
GASTROINTESTINALA PRODUKTER (FRAMÅTDRIVANDE)						
Cisaprid Mekanism: CYP3A4- hämmning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ cisaprid				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
HCV ANTIVIRALA MEDEL						
Sofosbuvir 400 mg en gång dagligen Mekanism: BCRP- och P-gp- hämmning av paritaprevir, ritonavir och dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Ingen dosjustering krävs för sofosbuvir vid administrering med Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
	Viekirax utan dasabuvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.				
VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL						
Johannesört (<i>hypericum perforatum</i>) Mekanism: CYP3A4- induktion av johannesört	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HIV: PROTEASHÄMMARE						

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
För allmän kommentar på behandling inklusive diskussion angående olika antiretrovirala regimer som kan användas hos patienter med samtidig HIV-infektion, se avsnitt 4.4 (Behandling av patienter med samtidig HIV-infektion).						
Atazanavir 300 mg en gång dagligen (som ges vid samma tidpunkt) Mekanism: Ökning av paritaprevir-exponering kan bero på att atazanavir hämmar OATP1B1/B3 och CYP3A.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Rekommenderad dos av atazanavir är 300 mg, utan ritonavir i kombination med Viekirax och dasabuvir. Atazanavir måste administreras vid samma tidpunkt som Viekirax och dasabuvir. Ritonavirdosen i Viekirax kommer att öka farmakokinetiken av atazanavir. Ingen dosjustering krävs för Viekirax med dasabuvir. Behandlingen med atazanavir + Viekirax utan dasabuvir rekommenderas inte (↑ paritaprevir). Kombinationen atazanavir och Viekirax + dasabuvir ökar bilirubinnivåerna, framför allt när ribavirin är del av hepatit C-regimen (se avsnitt 4.4 och 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 utan dasabuvir	↔ atazanavir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
↔ ombitasvir		Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.				
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg en gång dagligen (administrerats 12 timmar emellan) Mekanism: Ökning av paritaprevir-exponering kan bero på OATP1B1/B3- och CYP3A-hämningen av atazanavir och CYP3A-hämning av ytterligare ritonavirdos.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				
		↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Den rekommenderade dosen av darunavir är 800 mg en gång dagligen,
		↔	0,86	0,86	0,87	

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
Darunavir 800 mg en gång dagligen (som ges vid samma tidpunkt) Mekanism: okänd	Viekirax + dasabuvir	ombitasvir	(0,77-0,95)	(0,79-0,94)	(0,82-0,92)	utan ritonavir, när det ges vid samma tidpunkt som Viekirax + dasabuvir (ritonavirdosen i Viekirax kommer att ge en förhöjning av darunavirs farmakokinetik). Denna regim kan användas hos patienter med avsaknad av omfattande PI resistens (dvs. brist på darunavir associerad RAM), se även avsnitt 4.4.
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax utan dasabuvir	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ ombitasvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
	↑ paritaprevir	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)		
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen Mekanism: okänd	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	Ingen dosjustering krävs för Viekirax med dasabuvir. Darunavir kombinerat med Viekirax + dasabuvir rekommenderas inte hos patienter med omfattande PI resistens. Behandling med darunavir + Viekirax utan dasabuvir rekommenderas inte (↑ paritaprevir).
		↓ 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 utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gång dagligen (administ- rerat 12 timmar emellan) Mekanism: okänd	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 utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				
Lopinavir/ ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen ¹ Mekanism: Ökning av paritaprevir- exponering kan bero på hämning av CYP3A/ efflux transpor-	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 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 utan dasabuvir	↔ lopinavir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
	↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30- 20,84)		

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
törer av lopinavir och högre dos av ritonavir.						
Indinavir Saquinavir Tipranavir Mekanism: CYP3A4- hämmning av proteas- hämmare.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ paritaprevir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HIV: ICKENUKLEOSIDER, HÄMMARE AV OMVÄNT TRANSKRIPTAS						
Rilpivirin ² 25 mg en gång dagligen administ- rerat på morgonen med föda	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Samtidig användning av Viekirax med rilpivirin en gång dagligen ska endast övervägas hos patienter utan känd QT-förlängning eller utan samtidig andra QT-förlängande läkemedel. Om kombinationen används, bör upprepande EKG- övervakning göras, se avsnitt 4.4. Ingen dosjustering krävs för Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
Mekanism: CYP3A4- hämmning av ritonavir.	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir- disoproxil- fumarat 600/300/200 mg en gång dagligen Mekanism: möjlig CYP3A4- inducering av efavirenz.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Samtidig användning av efavirenz (enzyminducerare) baserade behandlingsregimer med paritaprevir/ritonavir + dasabuvir resulterade i en ALAT-stegring och därför avbröts studien.				Samtidig användning med efavirenz är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Nevirapin Etravirin	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HIV: INTEGRASHÄMMARE						
		↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
Dolute- gravir 50 mg en gång dagligen Mekanism: Troligen på grund av UGT1A1- hämning av paritaprevir, dasabuvir och ombitasvir samt CYP3A4- hämning av ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	Ingen dosjustering krävs för dolutegravir vid samtidig administrering med Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↔ 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 utan dasabuvir	Ej studerat. Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				
Raltegravir 400 mg två gångar dagligen Mekanism: Ökning av raltegravir- exponering kan bero på UGT1A1- hämning av paritaprevir, ombitasvir och dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Ingen dosjustering krävs för raltegravir eller Viekirax med eller utan dasabuvir.
		Inga kliniska relevanta förändringar av dasabuvir, paritaprevir och ombitasvirexponering (baserat på jämförelse av historiska data) observerades vid samtidig användning.				
	Viekirax utan dasabuvir	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Inga kliniska relevanta förändringar av dasabuvir, paritaprevir och ombitasvirexponering (baserat på jämförelse av historiska data) observerades vid samtidig användning.				
VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HIV: NUKLEOSIDHÄMMARE						
	Viekirax + dasabuvir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Ingen dosjustering krävs för abakavir eller

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
Abakavir/ lamivudin 600/300 mg en gång dagligen	Viekirax utan dasabuvir	↓ lamivudin	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	lamivudin vid samtidig administrering med Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
	Ej studerat. Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.					
Em- tricitabin/ tenofovir 200 mg en gång dagligen/ 300 mg en gång dagligen	Viekirax + dasabuvir	↔ em- tricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Ingen dosjustering krävs emtricitabin/tenofovir och Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax utan dasabuvir	↔ em- tricitabin	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ ombitasvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)	
	VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HIV: FARMAKOKINETISKA FÖRSTÄRKARE					
Kobicistat- innehållande regimer Mekanism: CYP3A4- hämmning av kobicistat	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir			Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).	
HMG CoA REDUKTASHÄMMARE						
Rosuva- statin 5 mg en gång dagligen Mekanism: OATP1B1 hämmning av paritaprevir och BCRP- hämmning av paritaprevir, ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maximal daglig dos av rosuvastatin bör vara 5 mg (se avsnitt 4.4).
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	Ingen dosjustering krävs för Viekirax med dasabuvir.
		↑ 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 utan dasabuvir	↑ rosuvastatin	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	
↔ ombitasvir		Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			Ingen dosjustering krävs för Viekirax.	

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
eller dasabuvir.		↑ paritaprevir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	
Pravastatin 10 mg en gång dagligen. Mekanism: OATP 1B1- hämning av paritaprevir.	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Sänk dosen av pravastatin med 50 %.
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	Ingen dosjustering krävs för Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↔ 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 utan dasabuvir	↑ pravastatin	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
Fluvastatin Mekanism: OATP1B/B CRP hämning av paritaprevir Pitavastatin Mekanism: OATP1B- hämning av paritaprevir	Viekirax med eller utan dasabuvir	Inte studerats. Förväntad: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin			Samtidig användning med fluvastatin och pitavastatin rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Ett tillfälligt avbrott av fluvastatin och pitavastatin rekommenderas under behandling med Viekirax. Om statinbehandling krävs under behandlingsperioden, är ett byte till en minskad dos av pravastatin eller rosuvastatin möjlig.	
Lovastatin Simvastatin Atorvastatin Mekanism: CYP3A4/O ATP1B- hämning	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ lovastatin, simvastatin, atorvastatin			Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).	
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL						
Ciklosporin 30 mg en gång dagligen, enkel dos ³ Mekanism: Påverkan på ciklosporin beror på CYP3A4- hämning av ritonavir och	Viekirax + dasabuvir	↑ ciklosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8- 18,09)	När en kombinationsbehandling med Viekirax startas, ge en femtedel av den totala dagliga dosen ciklosporin en gång dagligen med Viekirax. Övervaka ciklosporinnivåerna och justera dosen och/eller dosfrekvensen vid behov.
		↔ 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 utan dasabuvir	↑ ciklosporin	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	Ingen dosjustering krävs för Viekirax med eller utan dasabuvir.

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
ökning av paritaprevir exponering kan bero på OATP/BCR P/P-gp-hämning av ciklosporin.		↔ ombitasvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med 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 enkeldos Mekanism: Påverkan på everolimus beror på CYP3A4-hämning av ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) ⁴	Användning av Viekirax tillsammans med everolimus rekommenderas inte på grund av en betydande ökning av exponeringen för everolimus, vilken inte kan dosjusteras på lämpligt sätt med de styrkor som finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				
Sirolimus 0,5 mg enkeldos ⁵ Mekanism: Påverkan på sirolimus beror på CYP3A4-hämning av ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) ⁶	Användning av Viekirax och dasabuvir tillsammans med sirolimus rekommenderas inte om inte fördelarna överväger riskerna (se avsnitt 4.4). Om sirolimus används med Viekirax + dasabuvir, administrera 0,2 mg sirolimus två gånger per vecka (var 3:e eller 4:e dag på samma två dagar varje vecka). Blodkoncentrationen av sirolimus ska kontrolleras var 4:e till 7:e dag till dess att 3 dalvärden i följd visat på en stabil koncentration av sirolimus. Dosen och/eller doseringsfrekvensen av sirolimus ska justeras vid behov. 5 dagar efter avslutad behandling med Viekirax + dasabuvir ska den dos och doseringsfrekvens av sirolimus som användes innan Viekirax sattes in återupptas, liksom den
		↔ 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 utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dal} värde	Klinisk kommentar
						rutinmässiga övervakningen av koncentrationen sirolimus i blod.
Takrolimus 2 mg enkeldos ⁷ Mekanism: Påverkan på takrolimus beror på CYP3A4- hämning av ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Användning av takrolimus tillsammans med Viekirax och dasabuvir rekommenderas inte om inte fördelarna överväger riskerna (se avsnitt 4.4). Om takrolimus används tillsammans med Viekirax och dasabuvir, ska takrolimus inte ges den dag behandlingen med Viekirax och dasabuvir inleds. Med start dagen efter behandlingen med Viekirax och dasabuvir inleddes, återinsätt en reducerad dos takrolimus baserad på koncentrationen takrolimus i helblod. Den rekommenderade dosen takrolimus är 0,5 mg var 7:e dag. Helblodskoncentrationen av takrolimus ska kontrolleras vid inledning och under hela perioden av samtidig administrering med Viekirax och dasabuvir. Dosen samt doseringsfrekvensen ska justeras vid behov. När behandlingen med Viekirax och dasabuvir avslutats, ska lämplig dos och doseringsfrekvens av takrolimus fastställas utifrån en bedömning av blodkoncentrationen av takrolimus.
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
	Viekirax utan dasabuvir	↑ takrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	
		↔ ombitasvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
		↓ paritaprevir				
	INHALERADE BETA-AGONISTER					
Salmeterol Mekanism: CYP3A4- hämning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ salmeterol				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
INSULINSEKRETAGOGER						
Repaglinid Mekanism: OATP1B1- hämmning av paritaprevir	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ repaglinid				Försiktighet bör iakttas och dosminskning av repaglinid kanske behövs vid samtidig administrering med Viekirax med eller utan dasabuvir.
MUSKELRELAXANTIA						
Karisopro- dol 250 mg enkeldos Mekanism: CYP2C19- induktion av ritonavir.	Viekirax med dasabuvir	↓ karisopro- dol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Ingen dosjustering krävs för karisopro- dol. Öka dosen om det är kliniskt indicerat.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat. Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				
Cyklo- bensaprin 5 mg enkeldos Mekanism: Minskning möjligen på grund av CYP1A2- induktion av ritonavir.	Viekirax med dasabuvir	↓ cyklo- bensaprin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Ingen dosjustering krävs för cyklobensaprin. Öka dosen om det är kliniskt indicerat.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat. Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				
NARKOTISKA ANALGETIKA						
Paracetamol (given som en fast kombination hydrokodon/ paraceta- mol) 300 mg enkeldos	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Ingen dosjustering krävs för paracetamol vid administrering med Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat. Liknande effekt som observerats för Viekirax + dasabuvir förväntas.				
Hydrokodon (given som en fast kombination hydrokodon/ paraceta- mol)	Viekirax + dasabuvir	↑ hydrokodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	En minskning av hydrokodondosen med 50 % och/eller klinisk övervakning bör övervägas vid administrering med Viekirax med eller utan dasabuvir.
	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat. Liknande effekt som observerats för Viekirax + dasabuvir förväntas.				

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
5 mg enkeldos Mekanism: CYP3A4- hämning av ritonavir						
OPIOIDER						
Metadon 20-120 mg en gång dagligen ⁸	Viekirax + dasabuvir	↔ R- Metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Ingen dosjustering krävs för metadon och Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↔ S- Metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (baserat på korsvis jämförelse av studier)				
	Viekirax utan dasabuvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.				
Buprenorfin/ naloxon 4-24 mg/1-6 mg en gång dagligen ⁸ Mekanism: CYP3A4- hämning av ritonavir och UGT- hämning av paritaprevir, ombitasvir och dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ bu- prenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Ingen dosjustering krävs för buprenorfin/ naloxon och Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↑ norbu- prenorfin	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)	NA	
		↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (baserat på korsvis jämförelse av studier)				
	Viekirax utan dasabuvir	↑ bu- prenorfin	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	
		↑ norbu- prenorfin	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
↔ naloxon		↔ ombitasvir/paritaprevir (baserat på korsvis jämförelse av studier)				
FOSFODIESTERAS-(PDE-5)-HÄMMARE						
Sildenafil (när det används för behandling av pulmonell hyper- tension) Mekanism: CYP3A4- hämning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ sildenafil				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
PROTONPUMPSHÄMMARE						
Omeprazol 40 mg en gång dagligen Mekanism: CYP2C19-induktion av ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Högre doser av omeprazol bör användas om det är kliniskt indicerat.
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	Ingen dosjustering krävs för Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax utan dasabuvir	↓ omeprazol	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NA	
		↔ ombitasvir	Omfattningen av interaktionen liknar den som observerats med Viekirax + dasabuvir.			
↔ paritaprevir						
Esomeprazol Lansoprazol Mekanism: CYP2C19-induktion av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↓ esomeprazol, lansoprazol				Högre doser av esomeprazol/lansoprazol bör användas om det är kliniskt indicerat.
SÖMNMEDEL OCH LUGNANDE MEDEL						
Zolpidem 5 mg enkeldos	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Ingen dosjustering krävs för zolpidem.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	Ingen dosjustering krävs för Viekirax med eller utan dasabuvir.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.				
Alprazolam 0,5 mg enkeldos Mekanism: CYP3A4-hämning av ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	
↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)			
↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	Ingen dosjustering krävs för Viekirax med eller utan dasabuvir		
↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)			
Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.					

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
Oral midazolam Triazolam Mekanism: CYP3A4- hämmning av ritonavir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ midazolam eller triazolam				Samtidig användning är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Om parenteral midazolam administreras samtidig med Viekirax med eller utan dasabuvir, bör klinisk övervakning av andningsdepression och/eller förlängd sedering utövas och dosjustering bör övervägas.
Diazepam 2 mg enkeldos Mekanism: CYP2C19- induktion av ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Ingen dosjustering krävs för diazepam. Öka dosen om det är kliniskt indicerat.
		↓ nor- diazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
Viekirax utan dasabuvir	Ej studerat: Liknande effekt som observerats med Viekirax + dasabuvir förväntas.					

SKÖLDKÖRTELHORMONER

Levotyroxin Mekanism: UGT1A1- hämmning av paritaprevir, ombitasvir och dasabuvir.	Viekirax med eller utan dasabuvir	Ej studerats. Förväntas: ↑ levotyroxin				Klinisk övervakning och dosjustering av levotyroxin kan krävas.
--	--	---	--	--	--	---

- Lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gång dagligen (administrerat på kvällen) var också administrerat med Viekirax med eller utan dasabuvir. Effekten på C_{max} och AUC på direktverkande antivirala och lopinavir liknade den som observerats när lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen administrerades med Viekirax med eller utan dasabuvir.
- Rilpivirin var också administrerat på kvällen med föda och på natten 4 timmar efter middag med Viekirax + dasabuvir i två andra armar i studien. Effekten på rilpivirinoxponeringen liknade den som observerats då rilpivirin administrerats på morgonen med föda med Viekirax + dasabuvir (ses i tabellen ovan).
- Ciklosporin 100 mg ensamt, 10 mg administrerat med Viekirax och 30 mg administrerat med Viekirax + dasabuvir. Dosnormaliserad ciklosporinratio visas för interaktion med Viekirax med eller utan dasabuvir.
- C₁₂ = koncentration 12 timmar efter en enkeldos everolimus.

Läkemedel/ Möjlig interaktions mekanism	GIVEN MED	EFFEKT	C _{max}	AUC	C _{dalvärde}	Klinisk kommentar
<p>5. Sirolimus 2 mg ensamt, 0,5 mg administrerat med Viekirax + dasabuvir. Dosnormaliserad sirolimusratio visas för interaktionen med Viekirax + dasabuvir.</p> <p>6. C₂₄ = koncentration 24 timmar efter en enkeldos ciklosporin, takrolimus eller sirolimus.</p> <p>7. Takrolimus 2 mg ensamt, 0,5 mg administrerat med Viekirax och 2 mg administrerat med Viekirax + dasabuvir. Dosnormaliserad takrolimusratio visas för interaktion med Viekirax med eller utan dasabuvir.</p> <p>8. Dosnormaliserade parametrar rapporterad för metadon, buprenorfin och naloxon.</p> <p>Observera: Doser som användes för Viekirax och dasabuvir var: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, en gång dagligen och dasabuvir 400 mg två gånger dagligen eller 250 mg två gånger dagligen. Exponeringen av dasabuvir var liknande för 400 mg beredningsformen och 250 mg tablett. Viekirax med eller utan dasabuvir administrerades i upprepade doser i alla läkemedelsinteraktionsstudier förutom läkemedelsinteraktionsstudier med karbamazepin, gemfibrozil, ketokonazol och sulfametoxazol/trimetoprim.</p>						

Pediatrik population

Läkemedelsinteraktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Extrem försiktighet måste iaktas för att undvika graviditet hos kvinnliga patienter och hos kvinnliga partners till manliga patienter när Viekirax tas i kombination med ribavirin. Signifikanta teratogena och/eller embryocidala effekter har visats hos alla djurarter som exponerats för ribavirin och därför är ribavirin kontraindicerat hos gravida kvinnor och hos manliga partners till gravida kvinnor. Se produktresumén för ribavirin för ytterligare information.

Kvinnliga patienter: Kvinnor i fertil ålder ska inte ta ribavirin utan att använda en effektiv preventivmetod under behandling med ribavirin och under 4 månader efter avslutad behandling. Etinylestradiol är kontraindicerat i kombination med Viekirax (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Manliga patienter och deras kvinnliga partners: Manliga patienter eller deras kvinnliga partners i fertil ålder måste använda en effektiv preventivmetod under behandling med ribavirin och under 7 månader efter behandling.

Graviditet

Det finns mycket begränsad data från användning av Viekirax i gravida kvinnor. Djurstudier med ombitasvir och paritaprevir/ritonavir har visat på missbildning (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Viekirax ska inte användas under graviditet eller hos fertila kvinnor som inte använder ett effektivt preventivmedel.

Om ribavirin ges samtidigt med Viekirax, gäller kontraindikationerna vid användning av ribavirin under graviditet (se även produktresumén för ribavirin).

Amning

Det är okänt om paritaprevir/ritonavir eller ombitasvir och deras metaboliter utsöndras i bröstmjölks. Tillgänglig farmakokinetisk djurdata har visat att aktiv substans och dess metaboliter utsöndras i mjölk

(se avsnitt 5.3). Eftersom det finns en risk att läkemedlet orsakar biverkningar hos det ammande barnet, måste ett beslut fattas om att avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Viekirax efter att hänsyn tagits gällande fördelen med behandling för modern. För patienter som samtidigt ges ribavirin, se produktresumén för ribavirin.

Fertilitet

Data för Viekirax effekt på fertilitet hos människa saknas. Inga effekter på fertiliteten observerades i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Viekirax har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör informeras om att trötthet har rapporterats vid behandling med Viekirax i kombination med dasabuvir och ribavirin (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna (mer än 20 % av patienterna) hos personer som fick Viekirax och dasabuvir med ribavirin var trötthet och illamående. Andelen patienter som permanent avbröt behandlingen på grund av biverkningar var 0,2 % (5/2044) och 4,8 % (99/2044) av patienterna fick sänkt ribavirindos på grund av biverkningar.

Biverkningar i tabellform

Sammanfattningen av säkerhetsprofilen baseras på sammanslagna data från de kliniska fas 2 och 3 studierna hos patienter som fick Viekirax och dasabuvir med eller utan ribavirin.

Merparten av biverkningarna som anges i Tabell 3 hade svårhetsgrad 1 vid behandlingen med Viekirax och dasabuvir.

Biverkningarna anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3. Biverkningar identifierade med Viekirax i kombination med dasabuvir, med och utan ribavirin

Frekvens	Viekirax + dasabuvir + ribavirin* N = 2044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		
Vanliga	Anemi	
<i>Immunsystemet</i>		
Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion	Anafylaktisk reaktion
<i>Metabolism och nutrition</i>		
Mindre vanliga	Dehydrering	
<i>Psykiska störningar</i>		
Mycket vanliga	Insomnia	
<i>Magtarmkanalen</i>		
Mycket vanliga	Illamående, diarré	
Vanliga	Kräkning	
<i>Lever och gallvägar</i>		
Ingen känd frekvens	Leverdekompensation och leversvikt	Leverdekompensation och leversvikt
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		
Mycket vanliga	Pruritus	
Vanliga		Pruritus
Sällsynta	Angioödem	Angioödem
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		
Mycket vanliga	Asteni Trötthet	

* Datauppsättningen inkluderar alla genotyp 1-infekterade patienter i fas 2 och 3 studier, inklusive patienter med cirros.

Observera: för avvikande laboratorievärden, se Tabell 4.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Jämfört med patienter utan cirros hade patienter med kompenserad cirros förhöjda nivåer av okonjugerad hyperbilirubinemi när ribavirin var en del av behandlingen.

Avvikande laboratorievärden

Förändringar i utvalda laboratorievärden beskrivs i Tabell 4. En tabulering (sida vid sida) visas för att förenkla presentationen. Direkt jämförelse mellan studier bör inte göras på grund av att de har olika design.

Tabell 4. Behandlingsrelaterade laboratorievärden

Laboratorievärden	SAPPHIRE I och II	PEARL II, III, och IV	TURQUOISE II (patienter med cirros)
	Viekirax och dasabuvir + ribavirin 12 veckor N = 770 n (%)	Viekirax och dasabuvir 12 veckor N = 509 n (%)	Viekirax och dasabuvir + ribavirin 12 eller 24 veckor N = 380 n (%)
ALAT			
>5-20 × ULN* (grad 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
>20 × ULN (grad 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hemoglobin			
<100-80 g/l (grad 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
<80-65 g/l (grad 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
<65 g/l (grad 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Total bilirubin			
>3-10 × ULN (grad 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
>10 × ULN (grad 4)	1/765 (0,1 %)	0	0
*ULN: (Upper Limit of Normal) Övre gräns för normalvärdet enligt riktlinjer.			

ALAT-stegring i serum

I sammanslagna analyser av kliniska studier med Viekirax och dasabuvir med och utan ribavirin uppvisade 1 % av patienterna serum ALAT-stegringar efter påbörjad behandling som var större än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN). Eftersom incidensen av denna stegring skedde hos 26 % av kvinnor som samtidigt använde ett etinylestradiol-innehållande läkemedel är sådana läkemedel kontraindicerade med Viekirax med eller utan dasabuvir. Ingen ökning i incidensen av ALAT-stegring observerades med andra typer av östrogener som ofta används vid hormonersättningsbehandling (t.ex. estradiol eller konjugerade östrogener). Stegningarna i ALAT var vanligen asymtomatiska och uppträdde i regel under de första 4 veckorna av behandlingen (medeltid 20 dagar, intervall 8-57 dagar) och var i de flesta fall övergående under pågående behandling. Två patienter avslutade behandlingen med Viekirax och dasabuvir på grund av stegring i ALAT, inklusive en som använde etinylestradiol. Tre patienter avbröt behandlingen med Viekirax och dasabuvir i en till sju dagar, inklusive en patient som använde etinylestradiol. Merparten ALAT-stegringar var övergående och bedömdes vara läkemedelsrelaterat. Stegning i ALAT förknippades i allmänhet inte med förhöjning i bilirubin. Cirros är inte en riskfaktor för förhöjt ALAT (se avsnitt 4.4).

Förhöjning av serumbilirubin

Övergående förhöjningar av serumbilirubin (främst okonjugerat) observerades hos patienter som fick Viekirax och dasabuvir med ribavirin, pga. hämning av bilirubintransportörer OATP1B1/1B3 av paritaprevir och ribavirin-inducerad hemolys. Förhöjning av bilirubin uppkom efter påbörjad behandling, med sin topp i studievecka 1, och var i allmänhet övergående under pågående behandling. Förhöjt bilirubin förknippades inte med förhöjning av aminotransferas. Frekvensen av förhöjningar av okonjugerat bilirubin var lägre bland patienter som inte fick ribavirin.

Levertransplanterade patienter

Den övergripande säkerhetsprofilen för HCV-infekterade transplanterade patienter som fick Viekirax och dasabuvir och ribavirin (i tillägg till deras immunosuppressiva läkemedel) liknade den för patienter som behandlats med Viekirax och dasabuvir och ribavirin i fas 3 kliniska studier, även om vissa biverkningar förekom i högre frekvens. 10 patienter (29,4 %) hade minst ett laboratorievärde

under pågående behandling för hemoglobin som var lägre än 10 g/dl. 10 av 34 patienter (29,4 %) fick dosen av ribavirin justerad pga. hemoglobinminskning och 2,9 % (1/34) gjorde ett uppehåll med ribavirin. Ändringarna i ribavirindosen påverkade inte SVR resultaten. 5 patienter behövde erytropoietin, alla av dessa hade en startdos av ribavirin på 1000 till 1200 mg dagligen. Ingen patient behövde blodtransfusion.

Samtidig infektion med HIV/HCV

Den övergripande säkerhetsprofilen hos patienter med samtidig HCV/HIV-infektion liknar den som observerats hos HCV-monoinfekterade patienter. Övergående förhöjning i total bilirubin > 3 x ULN (främst okonjugerat) uppträdde hos 17 (27,0 %) patienter; 15 av dessa patienter fick atazanavir. Ingen patient med hyperbilirubinemi hade samtidig förhöjning i aminotransferas.

Patienter infekterade med GT1, med eller utan cirros, med gravt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursvikt (end-stage renal disease, ESRD)

Viekirax och dasabuvir med eller utan ribavirin utvärderades hos 68 patienter med eller utan cirros, infekterade med genotyp 1 och som hade grav njurfunktionsnedsättning eller ESRD (se avsnitt 5.1). Den övergripande säkerhetsprofilen hos patienter med grav njurfunktionsnedsättning liknade den som setts i tidigare fas 3-studier med patienter utan grav njurfunktionsnedsättning, förutom att en större andel patienter behövde behandling på grund av minskning i serumhemoglobin förknippad med ribavirin. Medelvärdet för hemoglobin vid studiestart var 121 g/l och medelsänkningen i hemoglobin hos patienter som tagit RBV var 12 g/l vid avslutad behandling. Trettionio av de 50 patienterna som fick ribavirin var tvungna att avsluta sin ribavirinbehandling och 11 av dessa patienter behandlades även med erytropoietin. Fyra patienter uppvisade hemoglobinnivåer < 80 g/l. Två patienter fick blodtransfusion. Inga biverkningsfall av anemi rapporterades hos de 18 patienter med GT1b-infektion som inte behandlades med ribavirin. Viekirax med eller utan dasabuvir utvärderades även utan ribavirin hos 18 GT1a- och GT4-infekterade patienter, inga biverkningsfall av anemi rapporterades hos dessa patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet för Viekirax för barn och ungdomar < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*.

4.9 Överdoser

Den högsta dokumenterade engångsdosen till friska frivilliga försökspersoner var 400 mg paritaprevir (med 100 mg ritonavir), 200 mg ritonavir (med 100 mg paritaprevir) och 350 mg ombitasvir. Inga studierelaterade biverkningar med paritaprevir, ritonavir eller ombitasvir observerades. Övergående ökning av okonjugerat bilirubin observerades vid de högsta doserna av paritaprevir/ritonavir. Vid överdosering rekommenderas att patienten övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar eller effekter och att lämplig symtomatisk behandling sätts in omedelbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk; virushämmande medel, direktverkande, ATC-kod: J05AP53

Verkningsmekanism

Samtidig administrering av Viekirax med dasabuvir, kombinerar tre direktverkande antivirala läkemedel med olika verkningsmekanismer och icke-överlappande resistensprofil för att angripa HCV vid flera steg i virus livscykel. I produktresumén för dasabuvir finns mer information om dess farmakologiska egenskaper.

Ritonavir

Ritonavir är inte verksamt mot HCV. Ritonavir är en CYP3A-hämmare som ökar den systemiska exponeringen av CYP3A-substratet paritaprevir.

Ombitasvir

Ombitasvir är en hämmare av HCV NS5A som är nödvändig för virusreplikation.

Paritaprevir

Paritaprevir är en hämmare av HCV NS3/4A-proteas som är nödvändigt för proteolytisk klyvning av det nybildade HCV-polyproteinet (till mogna former av NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- och NS5B-proteiner) och är väsentligt för viral replikation.

Aktivitet i cellkultur och/eller biokemiska studier

Ombitasvir

EC₅₀ för ombitasvir mot genotyp 1a-H77 och 1b-Con1 stammar i HCV replikoncellanalysen var 14,1 pM respektive 5 pM. Aktiviteten hos ombitasvir minskade 11- till 13-faldigt i närvaro av 40 % humanplasma. Medelvärdet EC₅₀ för ombitasvir mot replikoner innehållande NS5A från en panel av behandlingsnaiva genotyp 1a- och 1b-isolat i HCV replikoncellsanalysen var 0,66 pM (intervall 0,35-0,88 pM, n = 11) respektive 1,0 pM (intervall 0,74-1,5 pM, n = 11). Ombitasvir har EC₅₀ värden på 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2 och 366 pM mot replikoncellinjer skapade med NS5A från isolat med genotyperna 2a, 2b, 3a, 4a, 5a respektive 6a.

Paritaprevir

EC₅₀ för paritaprevir mot genotyp 1a-H77 och 1b-CON1 stammar i HCV replikoncellanalysen var 1,0 pM respektive 0,21 nM. Aktiviteten av paritaprevir minskade 24- till 27-faldigt i närvaro av 40 % humanplasma. Medelvärdet EC₅₀ för paritaprevir mot replikoner innehållande NS3 från en panel av behandlingsnaiva genotyp 1a- och 1b-isolat i HCV replikoncellanalysen var 0,86 nM (intervall 0,43-1,87 nM, n = 11) respektive 0,06 nM (intervall 0,03-0,09 nM, n = 9). Paritaprevir hade ett EC₅₀-värde på 5,3 nM mot 2a-JFH replikoncellinjen, och EC₅₀-värden på 19, 0,09 och 0,68 nM mot replikoncellinjer innehållande NS3 från isolat med genotyperna 3a, 4a respektive 6a.

Ritonavir visade inte en direkt antiviral effekt på replikation av HCV subgenoma replikoner, och närvaron av ritonavir påverkade inte den antivirala aktiviteten av paritaprevir *in vitro*.

Resistens

I cellkultur

Genotyp 1

Resistens mot paritaprevir och ombitasvir för varianter av NS3 respektive NS5A, som valts ut i cellkultur eller som identifierats i kliniska fas 2b och 3 studier bestämdes fenotypiskt av lämpliga genotyp 1a och 1b replikoner.

I genotyp 1a minskade substitutioner F43L, R155K, A156T och D168A/F/H/V/Y i HCV NS3 känsligheten för paritaprevir. I genotyp 1a replikonen, minskade aktiviteten av paritaprevir 20-, 37-, och 17-faldigt av substitutioner F43L, R155K och A156T. Aktiviteten av paritaprevir minskade 96-faldigt av D168V, och 50- till 219-faldigt genom övriga enskilda D168 substitutioner. Aktiviteten av

paritaprevir i genotyp 1a påverkades inte signifikant (mindre än eller lika med 3-faldigt) av enstaka substitutioner V36A/M, V55I, Y56H, Q80K eller E357K. Dubbla varianter inklusive kombinationer av V36LM, F43L, Y56H, Q80K eller E357K med R155K eller med en D168 substitution minskade aktiviteten av paritaprevir med ytterligare 2 till 3 gånger i förhållande till enskild R155K eller D168 substitution. I genotyp 1b replikon minskade aktiviteten av paritaprevir 76- och 159- och 337-faldigt genom D168A, D168H, D168V och D168Y. Enskild Y56H kunde inte utvärderas på grund av dålig replikationskapacitet, men kombinationen Y56H och D168A/V/Y minskade aktiviteten av paritaprevir 700- till 4118-faldigt.

I genotyp 1a minskade substitutioner M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N, och M28V + Q30R i HCV NS5A känsligheten för ombitasvir. I genotyp 1a replikonen, minskade aktiviteten av ombitasvir 896-, 58- och 243-faldigt av substitutioner M28T/V och H58D, och 1326-, 800- och 1675- till 66740-faldigt av substitutioner Q30E/R, L31V och Y93C/H/N. Y93H, Y93N eller M28V i kombination med Q30R minskade aktiviteten av ombitasvir med mer än 42802 gånger. I genotyp 1b minskade substitutioner L28T, L31F/V, samt Y93H enskilt eller i kombination med L28M, R30Q, L31F/M/V eller P58S i HCV NS5A känsligheten för ombitasvir. I genotyp 1b replikon minskade aktiviteten av ombitasvir mindre än 10-faldigt av varianter vid aminosyrarpositionerna 30 och 31. Aktiviteten av ombitasvir minskade 661-, 77-, 284- och 142-faldigt mot genotyp 1b-substitutioner L28T, Y93H, R30Q i kombination med Y93H och L31M i kombination med Y93H. Alla andra dubbla substitutioner av Y93H i kombination med substitutioner vid positionerna 28, 31, eller 58 minskade aktiviteten av ombitasvir mer än 400-faldigt.

Genotyp 4

I genotyp 4a bestämdes fenotypiskt resistens mot paritaprevir eller ombitasvir av varianter i NS3 eller NS5A som valts ut i cellkultur. Substitutioner R155C, A156T/V, och D168H/V i HCV NS3 minskade känsligheten för paritaprevir 40- till 323-faldigt. Substitution L28V i HCV NS5A minskade känsligheten för ombitasvir 21-faldigt.

Effekt på behandlingssvaret av HCV- substitutioner/polymorfismer vid baslinjen

En sammanslagen analys av patienter med genotyp 1 HCV-infektion, som behandlades med ombitasvir, paritaprevir och dasabuvir (en icke-nukleosid NS5B hämmare) med eller utan ribavirin i kliniska fas 2b och 3 studier genomfördes för att undersöka sambandet mellan NS3/4A, NS5A eller NS5B substitutioner/polymorfism vid baslinjen och behandlingssvar vid rekommenderade behandlingsregimer.

Fler än 500 genotyp 1a baslinjeprover har analyserats och de mest frekvent observerade resistensassocierade varianterna var M28V (7,4 %) i NS5A och S556G (2,9 %) i NS5B. Q80K ger minimal resistens mot paritaprevir trots hög prevalens av polymorfism i NS3 (41,2 % av proverna). Resistensassocierade varianter vid aminosyrarpositioner R155 och D168 i NS3 observerades sällan (mindre än 1 %) vid baslinjen. Fler än 200 genotyp 1b baslinjeprover har analyserats och de mest frekvent observerade resistensassocierade varianterna var Y93H (7,5 %) i NS5A och C316N (17,0 %) och S556G (15 %) i NS5B. Med tanke på den låga frekvensen av virologisk svikt som observerats med rekommenderade behandlingsregimer för HCV genotyp 1a-och 1b-infekterade patienter, verkar förekomsten av baslinjevarianter att ha liten inverkan på sannolikheten att uppnå SVR.

Kliniska studier

Av de 2510 HCV genotyp 1-infekterade patienter som behandlades med regimer innehållande ombitasvir, paritaprevir och dasabuvir med eller utan ribavirin (i 8, 12 eller 24 veckor) i kliniska fas 2b och 3 studier, upplevde totalt 74 patienter (3 %) virologisk svikt (främst recidiv efter behandling). Nyuppkomna varianter i samband med behandling och deras prevalens i dessa populationer med virologisk svikt visas i Tabell 5. Av de 67 genotyp 1a-infekterade patienterna, observerades NS3 varianter hos 50 patienter, NS5A varianter hos 46 patienter, NS5B varianter hos 37 patienter, och nyuppkomna varianter i samband med behandling mot alla 3 läkemedelsklasser förekom hos 30 patienter. Av 7 genotyp 1b-infekterade patienterna observerades nyuppkomna varianter i samband med behandling i NS3 hos 4 patienter, i NS5A hos 2 patienter, och i både NS3 och NS5A hos 1

patient. Ingen genotyp 1b-infekterad patient hade nyuppkomna varianter i samband med behandling mot alla 3 läkemedelsklasserna.

Tabell 5. Nyuppkomna aminosyrasubstitutioner i samband med behandling från sammanslagna analyser av Viekirax och dasabuvir med eller utan ribavirin regimer i de kliniska Fas 2b- och Fas 3-studier (N=2510)

Target	Nyuppkomna aminosyrasubstitutioner ^a	Genotyp 1a N=67 ^b % (n)	Genotyp 1b N=7 % (n)
NS3	V55I ^c	6 (4)	--
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5 %	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V ^e	9 (6)	--
	Q30R ^e	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 %	--

- Observerades hos minst 2 patienter av samma subgenotyp.
- N=66 för målparametern NS5B.
- Substitutioner observerades i kombination med andra nyuppkomna substitutioner vid NS3 position R155 eller D168
- Observerades i kombination hos genotyp 1b-infekterade patienter.
- Observerades i kombination hos 6 % (4/67) av patienterna.

Observera: Följande varianter valdes ut i cellkultur men var inte nyuppkomna i samband med behandling: NS3 varianter A156T hos genotyp 1a och R155Q och D168H hos genotyp 1b; NS5A varianter Y93C/H hos genotyp 1a och L31F/V eller Y93H i kombination med L28M, L31F/V eller P58S hos genotyp 1b; och NS5B varianter Y448H hos genotyp 1a och M414T och Y448H hos genotyp 1b.

Persistens för resistensassocierade substitutioner

Persistensen för paritaprevir, ombitasvir och dasabuvir resistensassocierade aminosyrasubstitutioner i NS3, NS5A och NS5B, utvärderades hos genotyp 1a-infekterade patienter i fas 2b-studier. Nyuppkomna paritaprevir-varianter i samband med behandling var V36A/M, R155K eller D168V i NS3 hos 47 patienter. Nyuppkomna ombitasvir-varianter i samband med behandling var M28T, M28V eller Q30R i NS5A hos 32 patienter. Dasabuvir nyuppkomna varianter i samband med behandling M414T, G554S, S556G, G558R eller D559G/N i NS5B observerades hos 34 patienter.

NS3 varianterna V36A/M och R155K och NS5B varianterna M414T och S556G förblev detekterbara 48 veckor efter avslutad behandling, medan NS3 variant D168V och alla andra NS5B varianter inte observerades 48 veckor efter avslutad behandling. Samtliga nyuppkomna NS5A-varianter i samband med behandling förblev detekterbara 48 veckor efter avslutad behandling. På grund av höga SVR-frekvenser hos genotyp 1b, kunde inte trender i persistens för nyuppkomna varianter i samband med behandling i denna genotyp fastställas.

Att virus med resistantassocierade substitutioner inte kunde detekteras innebär inte att det resistenta viruset inte längre är närvarande i kliniskt signifikanta nivåer. Den långsiktiga kliniska betydelsen av nyuppkomst eller persistens av virus som innehåller Viekirax- och dasabuvir-resistensassocierade substitutioner för framtida behandling är okänd.

Korsresistens

Korsresistens förväntas bland NS5A-hämmare, NS3/4A-proteashämmare och icke-nukleosid NS5B-hämmare inom respektive läkemedelsklass. Hur behandlingen med ombitasvir, paritaprevir eller dasabuvir påverkar effekten av andra NS5A-hämmare, NS3/4A-proteashämmare eller NS5B-hämmare har inte studerats.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier på patienter med HCV-infektion genotyp 1

Effekt och säkerhet för Viekirax i kombination med dasabuvir med eller utan ribavirin utvärderades i åtta kliniska fas 3-studier, däribland två studier enbart hos patienter med cirros (Child-Pugh A), på över 2360 patienter med kronisk HCV-infektion genotyp 1 som sammanfattas i Tabell 6.

Tabell 6. Fas 3 globala multicenter studier med Viekirax och dasabuvir med eller utan ribavirin (RBV).

Studie	Antal behandlade patienter	HCV genotyp (GT)	Sammanfattning av studiedesign
Behandlingsnaiva, utan cirros			
SAPPHIRE I	631	GT1	Arm A: Viekirax och dasabuvir + RBV Arm B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Arm A: Viekirax och dasabuvir + RBV Arm B: Viekirax och dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Arm A: Viekirax och dasabuvir + RBV Arm B: Viekirax och dasabuvir
GARNET (öppen)	166	GT1b	Viekirax och dasabuvir (8 veckor)
Peginterferon + ribavirin behandlingserfarna, utan cirros			
SAPPHIRE II	394	GT1	Arm A: Viekirax och dasabuvir + RBV Arm B: Placebo
PEARL II (öppen)	179	GT1b	Arm A: Viekirax och dasabuvir + RBV Arm B: Viekirax och dasabuvir
Behandlingsnaiva och peginterferon + ribavirin behandlingserfarna, med kompenserad cirros			
TURQUOISE II (öppen)	380	GT1	Arm A: Viekirax och dasabuvir + RBV (12 veckor) Arm B: Viekirax och dasabuvir + RBV (24 veckor)
TURQUOISE III (öppen)	60	GT1b	Viekirax och dasabuvir (12 veckor)

I alla åtta fas 3-studierna var dosen för Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg en gång dagligen och dosen för dasabuvir 250 mg två gånger dagligen. För patienter som fick ribavirin var dosen 1000 mg ribavirin per dag för patienter som vägde mindre än 75 kg och 1200 mg per dag för patienter som vägde 75 kg eller mer.

Kvarstående virologiskt svar (Sustained Viral Response, [SVR]) var det primära effektmåttet för att bestämma utläkningsfrekvens för HCV i fas 3-studierna och definierades som okvantifierbart eller odetekterbart HCV-RNA 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12). Behandlingslängden var fastställd i varje studie och inte styrd av patienternas HCV RNA-nivåer (dvs. ej responsstyrd terapi). Plasmavärden för HCV-RNA- uppmättes under de kliniska studierna med COBAS TaqMan HCV-test (version 2.0), för användning med High Pure System (förutom GARNET där COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test v2.0 användes). High Pure System analysen hade en nedre gräns för kvantifiering (LLOQ) på 25 IE per ml och AmpliPrep analysen hade en LLOQ på 15 IE per ml.

Kliniska studier på behandlingsnaiva vuxna

SAPPHIRE I – genotyp 1, behandlingsnaiva, utan cirros

Design: randomiserad, global multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad
 Behandling: Viekirax och dasabuvir med viktbaserad ribavirin i 12 veckor

Behandlade patienter (N = 631) hade en medianålder på 52 år (intervall: 18 -70); 54,5 % var män; 5,4 % var svarta; 15,2 % hade en anamnes av depression eller bipolär sjukdom; 79,1 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE/ml; 15,4 % hade portal fibros (F2) och 8,7 % hade septal fibros (F3); 67,7 % hade HCV-infektion genotyp 1a; 32,3 % hade HCV-infektion genotyp 1b.

Tabell 7. SVR12 för genotyp 1-infekterade behandlingsnaiva patienter i SAPPHIRE I

Behandlingsresultat	Viekirax och dasabuvir med RBV i 12 veckor		
	n/N	%	95 % KI
Totalt SVR12	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV genotyp 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV genotyp 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
Utfall för patienter utan SVR12			
VS ^a under behandling	1/473	0,2	
Recidiv	7/463	1,5	
Övriga ^b	9/473	1,9	

a. Bekräftat HCV \geq 25 IE/ml efter HCV RNA $<$ 25 IE/ml under behandling, bekräftad ökning 1 log₁₀ IE/ml av HCV RNA från nadir, eller HCV RNA konsekvent \geq 25 IE/ml med minst 6 veckors behandling.

b. Övriga inkluderar tidigt utsättande av läkemedel som inte beror på virologisk svikt och avsaknad av HCV RNA värden i SVR12 fönstret.

Inga patienter med HCV-infektion genotyp 1b upplevde virologisk svikt under behandling men en patient med HCV-infektion genotyp 1b fick recidiv.

PEARL III – genotyp 1b, behandlingsnaiva, utan cirros

Design: randomiserad, global multicenter, dubbelblind, behandlingskontrollerad
 Behandling: Viekirax och dasabuvir utan ribavirin eller med viktbaserad ribavirin i 12 veckor

Behandlade patienter (N = 419) hade en medianålder på 50 år (intervall: 19-70), 45,8 % var män; 4,8 % var svarta; 9,3 % hade en anamnes av depression eller bipolär sjukdom; 73,3 % hade baslinjenivåer av HCV-RNA på minst 800000 IE/ml; 20,3 % hade portal fibros (F2) och 10,0 % hade septal fibros (F3).

Tabell 8. SVR12 för genotyp 1b-infekterade behandlingsnaiva patienter i PEARL III

Behandlingsresultat	Viekirax och dasabuvir i 12 veckor					
	Med RBV			Utan RBV		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
Totalt SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Utfall för patienter utan SVR12						
VS under behandling	1/210	0,5		0/209	0	
Recidiv	0/210	0		0/209	0	
Övriga	0/210	0		0/209	0	

PEARL IV – genotyp 1a, behandlingsnaiva, utan cirros

Design: randomiserad, global multicenter, dubbelblind, behandlingskontrollerad
 Behandling: Viekirax och dasabuvir utan ribavirin eller med viktbaserad ribavirin i 12 veckor

Behandlade patienter (N = 305) hade en medianålder på 54 år (intervall: 19-70); 65,2 % var män; 11,8 % var svarta; 20,7 % hade en anamnes av depression eller bipolär sjukdom; 86,6 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE/ml; 18,4 % hade portal fibros (F2) och 17,7 % hade septal fibros (F3).

Tabell 9. SVR12 för genotyp 1a-infekterade behandlingsnaiva patienter i PEARL IV

Behandlingsresultat	Viekirax och dasabuvir i 12 veckor					
	Med RBV			Utan RBV		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
Totalt SVR12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Utfall för patienter utan SVR12						
VS under behandling	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidiv	1/98	1,0		10/194	5,2	
Övriga	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – Genotyp 1b, behandlingsnaiva utan cirros.

Design: öppen, enarmad, global multicenter
 Behandling: Viekirax och dasabuvir i 8 veckor

Behandlade patienter (N = 166) hade en medianålder på 53 år (intervall: 22-82); 56,6 % var kvinnor; 3,0 % var asiater; 0,6 % var svarta; 7,2 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 6 000 000 IE/ml; 9 % hade avancerad fibros (F3) och 98,2 % hade HCV genotyp 1b infektion (en patient vardera hade genotyp 1a, 1d och 6 infektion).

Tabell 10. SVR12 för genotyp 1b-infekterade, behandlingsnaiva patienter utan cirros

	Viekirax och dasabuvir i 8 veckor n/N (%)
SVR ₁₂	160/163 (98,2)
95% KI ^a	96,1, 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. Beräknad med hjälp av normal uppskattning av binomialfördelning.

b. 1 patient avbröt på grund av bristande följsamhet

c. Recidiv hos 2/15 patienter (bekräftat HCV RNA \geq 15 IE/ml efter behandling före eller under SVR12 fönstret bland patienter med HCV RNA < 15 IE/ml vid sista observationen efter minst 51 dagars behandling).

Kliniska studier på peginterferon + ribavirin erfarna vuxna

SAPPHIRE II – genotyp 1, pegIFN + RBV – erfarna, utan cirros

Design: randomiserad, global multicenter, dubbelblind, placebokontrollerad

Behandling: Viekirax och dasabuvir med viktbaserad ribavirin i 12 veckor

Behandlade patienter (N = 394) hade en medianålder på 54 år (intervall: 19-71); 49,0 % hade tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV; 21,8 % hade tidigare partiell respons med pegIFN/RBV, och 29,2 % hade tidigare recidiv med pegIFN/RBV; 57,6 % var män; 8,1 % var svarta; 20,6 % hade en anamnes av depression eller bipolär sjukdom; 87,1 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE per ml; 17,8 % hade portal fibros (F2) och 14,5 % hade septal fibros (F3); 58,4 % hade HCV-infektion genotyp 1a; 41,4 % hade HCV-infektion genotyp 1b.

Tabell 11. SVR12 för genotyp 1-infekterade peginterferon + ribavirin erfarna patienter i SAPPHIRE II

Behandlingsresultat	Viekirax och dasabuvir med RBV i 12 veckor		
	n/N	%	95 % KI
Totalt SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
HCV genotyp 1a	166/173	96,0	93,0, 98,9
Tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Tidigare partiell respons med pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Tidigare recidiv med pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
HCV genotyp 1b	119/123	96,7	93,6, 99,9
Tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Tidigare partiell respons med pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Tidigare recidiv med pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
Utfall för patienter utan SVR12			
VS under behandling	0/297	0	
Recidiv	7/293	2,4	
Övriga	4/297	1,3	

Inga patienter med HCV-infektion genotyp 1b upplevde virologisk svikt under behandling men 2 patienter med HCV-infektion genotyp 1b fick återfall.

PEARL II – genotyp 1b, pegIFN + RBV-erfarna, utan cirros

Design: randomiserad, global multicenter, öppen
Behandling: Viekirax och dasabuvir utan ribavirin eller med viktbaserad ribavirin i 12 veckor

Behandlade patienter (N = 179) hade en medianålder på 57 år (intervall: 26-70); 35,2 % hade tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV; 28,5 % hade tidigare partiell respons med pegIFN/RBV, och 36,3 % hade tidigare recidiv med pegIFN/RBV; 54,2 % var män; 3,9 % var svarta; 12,8 % hade en anamnes av depression eller bipolär sjukdom; 87,7 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE/ml; 17,9 % hade portal fibros (F2) och 14,0 % hade septal fibros (F3).

Tabell 12. SVR12 för genotyp 1b-infekterade peginterferon + ribavirin erfarna patienter i PEARL II

Behandlingsresultat	Viekirax och dasabuvir i 12 veckor					
	Med RBV			Utan RBV		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
Totalt SVR12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Tidigare partiell respons med pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Tidigare recidiv med pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Utfall för patienter utan SVR12						
VS under behandling	0/88	0		0/91	0	
Recidiv	0/88	0		0/91	0	
Övriga	2/88	2,3		0/91	0	

Kliniska studier på patienter med kompenserad cirros

TURQUOISE II – behandlingsnaiva eller pegIFN + RBV-erfarna med kompenserad cirros

Design: randomiserad, global multicenter, öppen
Behandling: Viekirax och dasabuvir med viktbaserad ribavirin i 12 eller 24 veckor

Behandlade patienter (N = 380) hade en medianålder på 58 år (intervall: 21-71); 42,1 % var behandlingsnaiva, 36,1 % hade tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV; 8,2 % hade tidigare partiell respons med pegIFN/RBV, 13,7 % hade tidigare recidiv pegIFN/RBV; 70,3 % var män; 3,2 % var svarta; 14,7 % hade trombocytantal under $90 \times 10^9/l$; 49,7 % hade ett albuminvärde under 40 g/l; 86,1 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE/ml; 24,7 % hade en anamnes av depression eller bipolär sjukdom; 68,7 % hade HCV genotyp 1a, 31,3 % hade HCV genotyp 1b.

Tabell 13. SVR12 för genotyp 1-infekterade patienter med kompenserad cirros som var behandlingsnaiva eller som tidigare behandlats med pegIFN/RBV

Behandlingsresultat	Viekirax och dasabuvir med RBV					
	12 veckor			24 veckor		
	n/N	%	KI ^a	n/N	%	KI ^a
Totalt SVR12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
HCV genotyp 1a	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Behandlingsnaiva	59/64	92,2		53/56	94,6	
Tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Tidigare partiell respons med pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Tidigare recidiv med pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV genotyp 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Behandlingsnaiva	22/22	100		18/18	100	
Tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Tidigare partiell respons med pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Tidigare recidiv med pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Utfall för patienter utan SVR12						
VS under behandling	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidiv	12/203	5,9		1/164	0,6	
Övriga	4/208	1,9		2/172	1,2	

a. 97,5 % konfidensintervall används för de primära effektmåten (total SVR12-frekvens); 95 % konfidensintervall används för sekundära effektmått (SVR12-frekvenser för patienter med HCV-infektion genotyp 1a och 1b).

Recidivfrekvensen hos GT1a cirrotiska patienter utifrån laboratorievärden innan behandlingsstart presenteras i Tabell 14.

Tabell 14. TURQUOISE II: Recidivfrekvensen utifrån laboratorievärden innan behandlingsstart efter 12 och 24 veckor vid behandling av patienter med genotyp 1a-infektion och kompenserad cirros

	Viekirax och dasabuvir med RBV 12-veckor arm	Viekirax och dasabuvir med RBV 24-veckor arm
Antalet med virologiskt svar vid behandlingsslut	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombocyter ≥ 90 x 10 ⁹ /l, OCH albumin ≥ 35 g/l innan behandling		
Ja (för alla tre parametrar som anges ovan)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Nej (för någon av parametrarna som anges ovan)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP= serum alfa-fetoprotein		

Hos patienter med alla tre fördelaktiga laboratorievärden (AFP <20 ng/ml, trombocyter ≥ 90 x 10⁹/l, och albumin ≥ 35 g/l) innan behandlingsstart, vars recidivfrekvens var liknande hos patienter som behandlades i 12 eller 24 veckor.

TURQUOISE III: behandlingsnaiva eller pegIFN + RBV-erfarna med kompenserad cirros

Design: global multicenter, öppen
 Behandling: Viekirax och dasabuvir utan ribavirin i 12 veckor

60 patienter randomiserades och behandlades och 60/60 (100 %) uppnådde SVR12. Övergripande demografisk data visas nedan.

Tabell 15. Övergripande demografisk data i TURQUOISE III

Demografisk data	N = 60
Medianålder (intervall)	60,5 (26-78)
Manligt kön, n (%)	37 (61)
Tidigare HCV behandling:	
naiva, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Baslinje albumin, median g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Baslinje trombocytantal, median ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Sammanlagda analyser av kliniska studier

Hållbarheten av det virologiska svaret

Sammantaget 660 patienter i de kliniska fas 2 och 3 studierna hade HCV RNA resultat för både SVR12 och SVR24 tidpunkterna. Bland dessa patienter var det positiva prediktiva värdet 99,8 % för SVR12 på SVR24

Samlad effektanalys

I kliniska fas 3-studier fick 1075 patienter (inklusive 181 med kompenserad cirros) med HCV-infektion genotyp 1 den rekommenderade behandlingsregimen (se avsnitt 4.2). Tabell 16 visar SVR-resultaten för dessa patienter.

Hos patienter som fått den rekommenderade behandlingsregimen uppnådde totalt 97 % SVR (varav 181 patienter med kompenserad cirros där 97 % uppnådde SVR), medan 0,5 % visade virologiskt svikt och 1,2 % fick recidiv efter avslutad behandling.

Tabell 16. SVR12-frekvenser för rekommenderade behandlingsregimer per patientgrupp

Behandlingslängd	HCV Genotyp 1b Viekirax och dasabuvir		HCV Genotyp 1a Viekirax och dasabuvir med RBV	
	Utan cirros	Med kompenserad cirros	Utan cirros	Med kompenserad cirros
	12 veckor	12 veckor	12 veckor	24 veckor
Behandlingsnaiva	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
pegIFN+RBV erfarna	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Tidigare recidiv	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Tidigare partiell respons	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Tidigare utebliven respons	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Andra patienter med misslyckad pegIFN/RBV- behandling	0	100 % (18/18) ⁺	0	0
TOTAL	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+ Andra patienter med misslyckad pegIFN/RBV-behandling inkluderar mindre väldokumenterade fall med uteblivet behandlingssvar, återfall/genombrott eller misslyckad pegIFN-behandling.

Viekirax utan ribavirin och utan dasabuvir var också utvärderad hos genotyp 1b-infekterade patienter i fas 2 studierna M13-393 (PEARL I) och M12-536. PEARL I utfördes i USA och Europa, M12-536 i Japan. Behandlingserfarna patienter som ingick var främst pegIFN/RBV med utebliven respons. Doserna för ombitasvir, paritaprevir, ritonavir var 25 mg, 150 mg, 100 mg en gång dagligen i PEARL I, medan dosen för paritaprevir var 100 mg eller 150 mg i studien M12-536. Behandlingslängden var 12 veckor för behandlingsnaiva, 12-24 veckor för behandlingserfarna patienter och 24 veckor hos patienter med cirros. Totalt uppnåddes SVR12 efter 12-24 veckors behandling för 107 av 113 patienter utan cirros och 147 av 155 patienter med cirros.

Viekirax med ribavirin och utan dasabuvir utvärderades i 12 veckor hos behandlingsnaiva med genotyp 1 och behandlingserfarna icke-cirrotiska patienter i en fas 2 studie M11-652 (AVIATOR). Doserna var för paritaprevir 100 mg och 200 mg och ombitasvir 25 mg. Dosen för ribavirin var viktbaserad (1000 mg – 1200 mg per dag). Totalt uppnåddes SVR efter 12 veckors behandling för 72 av 79 behandlingsnaiva patienter (45 av 52 GT1a och 27 av 27 GT1b) och 40 av 45 behandlingserfarna patienter (21 av 26 GT1a och 19 av 19 GT1b).

Effekter på sannolikheten för SVR vid dosjustering av ribavirin

I kliniska fas 3-studier, krävdes ingen dosjusteringar av ribavirin under behandlingen för 91,5 % av patienterna. Hos de 8,5 % av patienterna som fick dosjusteringar av ribavirin under behandlingen var SVR-resultatet (98,5 %), vilket är jämförbart med patienter som bibehöll sin startdos med ribavirin under hela behandlingen.

TURQUOISE I: behandlingsnaiva eller pegIFN + RBV-erfarna med HCV GT1 eller GT4 och samtidig HIV-1-infektion, utan cirros eller med kompenserad cirros

Design: randomiserad, global multicenter, öppen
 Behandling: Viekirax med eller utan dasabuvir samadministrerad med eller utan viktbaserad ribavirin i 12 eller 24 veckor

Se avsnitt 4.2 för doseringsrekommendationer för patienter med samtidig HCV/HIV-1-infektion. De HCV GT1- eller 4-infekterade patienterna med samtidig HIV-1 hade en stabil HIV-1 antiretroviral behandlingsregim som inkluderade ritonavir-höjande atazanavir, raltegravir, dolutegravir (endast del 2), eller darunavir (endast del 1b och del 2 GT4) och samtidig tilläggsadministrering med emtricitabin eller lamivudin.

Del 1 av studien var en fas 2 pilot kohort som bestod av 2 delar, del 1a (63 patienter) och del 1b (22 patienter). Del 2 var en fas 3-kohort med 233 patienter.

I del 1a fick alla patienter Viekirax och dasabuvir tillsammans med ribavirin i 12 eller 24 veckor. Behandlade patienter (N = 63) hade en medianålder på 51 år (intervall 31-69); 24 % var svarta; 19 % hade kompenserad cirros; 67 % var behandlingsnaiva; 33 % hade misslyckats med tidigare behandling med pegIFN/RBV; 89 % hade en HCV genotyp 1a-infektion.

I del 1b, fick alla patienter Viekirax och dasabuvir tillsammans med ribavirin i 12 veckor. Behandlade patienter (N=22) hade en medianålder på 54 år (intervall 34-68); 41% var svarta; 14% hade kompenserad cirros; 86% var HCV-behandlingsnaiva; 14% hade misslyckats med tidigare behandling med pegIFN/RBV; 68% hade en HCV genotyp 1a-infektion.

I del 2 fick patienter med HCV GT1 Viekirax och dasabuvir med eller utan ribavirin i 12 eller 24 veckor. Patienter med HCV GT4 fick Viekirax med ribavirin i 12 eller 24 veckor. Behandlade patienter (N=233) hade en medianålder på 49 år (intervall 26-69); 10 % var svarta; 12 % hade kompenserade cirros; 66 % var behandlingsnaiva; 32 % hade misslyckats med tidigare behandling med pegIFN/RBV; 2 % hade misslyckats med tidigare behandling med sofosbuvir.

Tabell 17 visar den primära effektanalysen av SVR12 för HCV GT1-patienter med samtidig HIV-1-infektion som fick de rekommenderade behandlingsregimerna i del 2 av TURQUOISE-I studien.

Tabell 17. Primär SVR12-bedömning för del 2 patienter med HCV GT1 och samtidig HIV-1-infektion i TURQUOISE 1

Effektmått	Viekirax och dasabuvir med/utan ribavirin under 12 eller 24 veckor N = 200 ^a
SVR12, n/N (%) [95 % KI]	194/200 (97,0) [93,6, 98,6]
Utfall för patienter utan SVR12	
Virologisk svikt under behandling	1
Recidiv efter behandling	1
Övrigt ^b	4

- a. Inkluderar alla HCV GT1-patienter i del 2 exklusive patienter i arm G som inte fick den rekommenderade behandlingsregimen.
- b. Inkluderar patienter som avslutade behandlingen på grund av biverkningar, utebliven uppföljning, avhoppade patienter och patienter med återinfektion.

Effektanalyser av andra delar av studien visar liknande höga SVR12-resultat. I del 1a, uppnåddes SVR12 av 29/31 (93,5%) patienter i 12-veckorsarmen (95 % KI: 79,3 %, 98,2 %) och av 29/32 (90,6 %) patienter i 24-veckorsarmen (95 % KI: 75,8 %-96,8 %). Det förekom 1 recidiv i 12-veckorsarmen och 1 patient fick virologisk svikt under behandling i 24-veckorsarmen. I del 1b, uppnådde 22/22 (100 %) patienter SVR12 (95 % KI: 85,1 %, 100 %). I del 2 uppnåddes SVR12 av 27/28 (96,4 %) patienter med HCV GT4 och samtidig HIV-infektion (95% KI: 82,3 %, 99,4%) utan något fall av virologiskt misslyckande.

SVR12-resultatet hos HCV/HIV-1 patienterna överensstämde med SVR12-resultatet hos monoinfekterade patienter i fas 3 studierna.

CORAL I: behandlingsnaiva eller pegIFN- + RBV-erfarna, minst 3 månader efter levertransplantation eller 12 månader efter njurtransplantation

Design: randomiserad, global multicenter, öppen
Behandling: Viekirax och dasabuvir i 12 eller 24 veckor med eller utan ribavirin (prövarebestämdd dos) mot GT1- och GT4-infektion

Levertransplanterade patienter utan cirros och GT1-infektion fick Viekirax och dasabuvir i 12–24 veckor med eller utan ribavirin. Levertransplanterade patienter med cirros fick Viekirax och dasabuvir med ribavirin (GT1a i 24 veckor [n=4], GT1b i 12 veckor [n=2]). Njurtransplanterade patienter utan cirros administrerades i 12 veckor (med ribavirin för GT1a [n=9], utan ribavirin för GT1b [n=3]). Levertransplanterade patienter med GT4-infektion fick Viekirax med ribavirin (utan cirros i 12 veckor [n=2] och med cirros i 24 veckor [n=1]). Ribavirindosen bestämdes av ansvarig prövare, där de flesta patienter fick 600 till 800 mg per dag som startdos, och de flesta patienter fick också 600 till 800 mg per dag vid slutet av behandlingen.

Totalt 129 patienter behandlades, 84 med GT1a, 41 med GT1b, 1 med annan GT1, 3 med GT4-infektion. Sammanlagt hade 61 % fibros grad F0-F1, 26 % F2, 9 % F3 och 4 % F4. 61 % hade behandlats för HCV före transplantation. Som immunosuppressivt läkemedel tog de flesta patienter takrolimus (81%) och de resterade tog cyklosporin.

Bland alla levertransplanterade patienter med GT1, uppnådde 111/114 (97,4 %) SVR12; med 2 recidiv efter behandlingen och 1 virologisk svikt under behandlingen. Bland alla njurtransplanterade patienter med GT1, uppnådde 9/12 (75 %) SVR12; dock utan virologisk svikt. Alla 3 (100%) levertransplanterade patienter med GT4-infektion uppnådde SVR12.

Kliniska studier hos patienter som får ersättningsbehandling med opioider

I en fas 2, multicenter, öppen, enkelarm studie, erhöill 38 behandlingsnaiva eller pegIFN/RBV behandlingserfarna, icke-cirrotiska patienter med genotyp 1-infektion som var stabila på doser av metadon (N=19) eller buprenorfin +/- naloxon (N=19) 12 veckors behandling av Viekirax och dasabuvir med ribavirin. Behandlade patienter hade en medianålder på 51 år (intervall: 26-64); 65,8 % var män och 5,3 % var svarta. Merparten (86,8 %) hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE/ml och merparten (84,2 %) hade genotyp 1a-infektion; 15,8 % hade portal fibros (F2) och 5,3 % hade septal fibros (F3); och 94,7 % var naiva till tidigare HCV behandling.

Sammanlagt, 37 av 38 (97,4 %) patienter uppnådde SVR12. Ingen patient uppvisade virologisk svikt under behandling eller fick recidiv.

RUBY-I: behandlingsnaiva eller pegIFN + RBV-erfarna, med eller utan cirros och med gravt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursvikt (ESRD)

Design: multicenter, öppen
Behandling: Viekirax och dasabuvir med eller utan RBV i 12 eller 24 veckor

Grav njurfunktionsnedsättning eller ESRD inkluderar CKD-stadie 4 definierat som eGFR <30–15 ml/min/1,73 m² eller CKD-stadie 5 definierat som <15 ml/min/1,73 m² eller behov av dialys. De behandlade patienterna (N=68) hade en medianålder på 58 år (intervall: 32–77 år), 83,8 % var män, 58,8 % var svarta, 73,5 % var infekterade med HCV GT1a, 75,0 % hade CKD-stadie 5 och 69,1 % stod på hemodialys.

Sextiofyra av 68 (94,1 %) av patienterna uppnådde SVR12. En patient fick recidiv 4 veckor efter avslutad behandling, 2 patienter avslutade behandlingen i förtid och för en patient saknades SVR12-data.

Se även avsnitt 4.8 för diskussion om säkerhetsinformationen i RUBY-I.

I en annan öppen fas 3b-studie som utvärderade 12 veckors behandling med Viekirax med eller utan dasabuvir och utan RBV hos icke-cirrotiska, behandlingsnaiva GT1a- och GT4-patienter med CKD-stadie 4 eller 5 (RUBY II), var andelen SVR12 94,4 % (17/18). Ingen patient uppvisade virologisk svikt under behandlingen eller recidiv.

Kliniska studier på patienter med HCV-infektion genotyp 4

PEARL I – genotyp 4, behandlingsnaiva eller pegIFN + RBV-erfarna utan cirros

Design: randomiserad, global multicenter, öppen
 Behandling: behandlingsnaiva: Viekirax utan ribavirin eller med viktbaserad ribavirin i 12 veckor
 pegIFN + RBV-erfarna: Viekirax med viktbaserad ribavirin i 12 veckor

Patienterna (N = 135) hade en medianålder på 51 år (intervall: 19 -70); 63,7 % var behandlingsnaiva, 17,0 % hade tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV, 6,7 % hade tidigare partiell respons med pegIFN/RBV, 12,6 % hade tidigare recidiv med pegIFN/RBV; 65,2 % var män; 8,9 % var svarta, 69,6 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE/ml; 6,7 % hade septal fibros (F3).

Tabell 18. SVR12 för genotyp 4-infekterade, behandlingsnaiva patienter eller tidigare behandlade med pegIFN/RBV i PEARL I

Behandlingsresultat	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* i 12 veckor					
	Behandlingsnaiva		Behandlingsnaiva		pegIFN + RBV-erfarna	
	Med RBV		Utan RBV		Med RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Totalt SVR12	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %
Utfall för patienter utan SVR12						
VS under behandling	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0
Recidiv	0/42	0	2/44	4,5 %	0/49	0
Övrigt	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0

* Ombitasvir tabletter, paritaprevir tabletter och ritonavir kapslar administreras separat.

AGATE 1 – behandlingsnaiva eller pegIFN + RBV-erfarna patienter med kompenserad cirros

Design: randomiserad, global multicenter, öppen
 Behandling: Viekirax med viktbaserad ribavirin i 12 eller 16 veckor

Patienterna hade en medianålder på 56 år (intervall: 32 till 81); 50 % var behandlingsnaiva, 28 % hade tidigare utebliven respons med pegIFN/RBV, 10 % hade tidigare partiell respons med pegIFN/RBV, 13 % hade tidigare recidiv med pegIFN/RBV; 70 % var män; 17 % var svarta; 73 % hade baslinjenivåer av HCV RNA på minst 800000 IE per ml; 17 % hade trombocytantal under $90 \times 10^9/l$; och 4 % hade ett albuminvärde under 35 mg/l.

Tabell 19. SVR12 för HCV genotyp 4-infekterade patienter med kompenserad cirros

	Ombitasvir + Paritaprevir+ Ritonavir med RBV	
	12 veckor	16 veckor
SVR12, % (n/N)	97 % (57/59)	98 % (60/61)
Utfall för patienter utan SVR12		
Virologisk svikt under behandling	2 (1/59)	0 (0/61)
Recidiv efter behandling	0 (0/57)	0 (0/59)
Övriga	2 (1/59)	2 (1/61)

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Viekirax för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av kronisk hepatit C (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för kombinationen av Viekirax med dasabuvir har utvärderats på friska vuxna försökspersoner och hos patienter med kronisk hepatit C. Tabell 20 visar genomsnittligt C_{max} och AUC för Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg en gång dagligen med dasabuvir 250 mg två gånger dagligen efter upprepade doser tillsammans med föda hos friska frivilliga.

Tabell 20. Geometriska medelvärde C_{max} , AUC vid upprepade doser av Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg en gång dagligen med dasabuvir 250 mg två gånger dagligen tillsammans med föda hos friska frivilliga

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

Absorption

Ombitasvir, paritaprevir och ritonavir absorberades efter oral administrering med medel T_{max} på cirka 4 till 5 timmar. Ombitasvirexponeringen ökade dosproportionellt, medan paritaprevir och ritonavirexponeringen ökade mer än dosproportionellt. Ackumulering är minimal för ombitasvir och cirka 1,5 till 2-faldig för ritonavir och paritaprevir. Farmakokinetisk steady state för kombinationen uppnås efter cirka 12 dagars dosering.

Den absoluta biotillgängligheten för ombitasvir och paritaprevir administrerat som Viekirax med föda var ca 50 %.

Effekt av paritaprevir/ritonavir på ombitasvir och dasabuvir

I närvaro av paritaprevir/ritonavir minskade exponeringen av dasabuvir med ca 50 -60 % medan exponeringen av ombitasvir ökade med 31-47 %.

Effekt av ombitasvir på paritaprevir/ritonavir och dasabuvir

I närvaro av ombitasvir var exponeringen av paritaprevir minimalt påverkad (5-27 % förändring) medan exponeringen av dasabuvir ökade med ca 30 %.

Effekt av dasabuvir på paritaprevir/ritonavir och ombitasvir

I närvaro av dasabuvir ökade exponeringen av paritaprevir med 50-65 % medan det inte var någon förändring i exponeringen av ombitasvir.

Effekt av föda

Ombitasvir, paritaprevir och ritonavir bör ges med föda. I alla kliniska studier med ombitasvir, paritaprevir och ritonavir har administrering skett med föda.

Föda ökade exponeringen (AUC) för ombitasvir, paritaprevir och ritonavir med upp till 82 %, 211 % och 49 % i jämfört med fasta. Den ökade exponeringen var likartad oberoende av typ av måltid (t.ex. hög fetthalt kontra måttlig fetthalt) eller kaloriinnehåll (ca 600 kcal kontra ca 1000 kcal). För att maximera absorptionen bör Viekirax tas tillsammans med föda oberoende av fett- eller kaloriinnehåll.

Distribution

Ombitasvir, paritaprevir och ritonavir är i hög grad bundet till plasmaproteiner. Plasmaproteinbindningen ändras inte i relevant utsträckning hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Förhållandet blod/plasma i människa varierade från 0,6 till 0,8 vilket indikerar att ombitasvir och paritaprevir företrädesvis distribuerades i plasmakompartiment i helblod. Ombitasvir var bundet i cirka 99,9 % till humana plasmaproteiner. Paritaprevir var bundet ungefär i 97-98,6 % till humana plasmaproteiner. Ritonavir var bundet i mer än 99 % till humana plasmaproteiner.

In vitro data tyder på att paritaprevir är ett substrat för de humana upptagstransportörerna i levern, OATP1B1 och OATP1B3.

Biotransformation

Ombitasvir

Ombitasvir metaboliseras via amidhydrolys följt av oxidativ metabolism. Efter en 25 mg engångsdos av ¹⁴C-märkt ombitasvir givet ensamt, svarade oförändrad moderssubstans för 8,9 % av den totala radioaktiviteten i plasma; totalt 13 metaboliter identifierades i human plasma. Dessa metaboliter förväntas inte ha antiviral aktivitet eller annan farmakologisk aktivitet.

Paritaprevir

Paritaprevir metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP3A5. Efter administrering av en oral engångsdos av 200 mg/100 mg ¹⁴C-märkt paritaprevir/ritonavir till människa var moderssubstansen den huvudsakliga cirkulerande komponenten, och stod för cirka 90 % av radioaktiviteten i plasma. Minst 5 mindre metaboliter av paritaprevir har identifierats i cirkulationen, och stod för cirka 10 % av radioaktiviteten i plasma. Dessa metaboliter förväntas inte ha antiviral aktivitet.

Ritonavir

Ritonavir metaboliseras främst av CYP3A och i mindre utsträckning, av CYP2D6. Nästan hela radioaktiviteten i plasma efter en engångsdos med 600 mg ¹⁴C-märkt ritonavir oral lösning till människa tillskrevs oförändrat ritonavir.

Elimination

Ombitasvir

Efter dosering av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir, var medelvärdet för plasmahalveringstiden för ombitasvir cirka 21 till 25 timmar. Efter en dos med 25 mg ¹⁴C-ombitasvir återfanns cirka 90 % av radioaktiviteten i feces och 2 % i urinen. Oförändrad moderssubstans motsvarade 88 % av totala radioaktiviteten som återfanns i feces, vilket tyder på att utsöndring via gallan är den största elimineringsvägen för ombitasvir.

Paritaprevir

Efter dosering av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir var medelvärdet för halveringstiden i plasma för paritaprevir cirka 5,5 timmar. Efter en dos med 200 mg ¹⁴C-paritaprevir med 100 mg ritonavir, återfanns cirka 88 % av radioaktiviteten i feces med begränsad radioaktivitet i urinen (8,8 %). Metabolism samt biliär utsöndring av moderssubstansen bidrar till eliminering av paritaprevir.

Ritonavir

Efter dosering av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, var medelvärdet för plasmahalveringstiden av ritonavir cirka 4 timmar. Efter en dos med 600 mg ¹⁴C-ritonavir oral lösning, återfanns 86,4 % av radioaktiviteten i feces och 11,3 % av dosen utsöndrades i urinen.

In vitro interaktionsdata

Ombitasvir och paritaprevir hämmar inte organiska anjontransportörer (OAT1) *in vivo* och förväntas inte hämma organiska katjontransportörer (OCT1 och OCT2), organiska anjontransportörer (OAT3) eller multisubstans- och toxinutdrivande-transportörer (MATE1 och MATE2K) vid kliniskt relevanta koncentrationer. Ritonavir hämmar inte OAT1 och förväntas inte hämma OCT2, OAT3, MATE1 och MATE2K vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Särskilda populationer

Äldre

Baserat på populationsfarmakokinetiska dataanalyser från fas 3 kliniska studier, skulle en 10 årig ökning eller sänkning i ålder från 54 år (medianålder i fas 3-studierna) resultera i ungefär 10 % ändring i ombitasvirexponeringen och en ≤ 20 % ändring i paritaprevirexponeringen. Det finns ingen farmakokinetisk information hos patienter > 75 år.

Kön eller kroppsvikt

Baserat på populationsfarmakokinetiska dataanalyser från fas 3 kliniska studier, skulle kvinnliga patienter ha ca 55 % högre, 100 % högre och 15 % högre exponering av ombitasvir, paritaprevir och ritonavir än manliga patienter. En dosjustering pga. kön krävs dock inte. En 10 kg ändring i kroppsvikt från 76 kg (median vikten i fas 3 studier) skulle resultera i en < 10 % ändring i ombitasvirexponeringen och ingen ändring i paritaprevirexponering. Kroppsvikt är inte en signifikant prediktor för ritonavirexponeringen.

Ras eller etnicitet

Baserat på populationsfarmakokinetiska dataanalyser från fas 3 kliniska studier, hade asiatiska patienter 18 % till 21 % högre ombitasvir exponering och 37 % till 39 % högre paritaprevirexponering jämfört med icke-asiatiska patienter. Ritonavirexponeringen var jämförbara mellan asiater och icke-asiater.

Nedsatt njurfunktion

Förändringarna i ombitasvir-, paritaprevir- och ritonavirexponering hos patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion anses inte vara kliniskt signifikant. Även hos patienter med kronisk njursvikt (end-stage renal disease) visar begränsad data på att förändringar i exponering inte är kliniskt signifikanta. Ingen dosjustering krävs för Viekirax med eller utan dasabuvir hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursvikt (end-stage renal disease) som får dialys (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetik för kombinationen ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg och ritonavir 100 mg, med eller utan dasabuvir 400 mg utvärderades hos patienter med lätt (kreatininutsöndring: 60-89 ml/min), måttligt (kreatininutsöndring: 30-59 ml/min) och gravt (kreatininutsöndring: 15 till 29 ml/min) nedsatt njurfunktion.

Efter administrering av Viekirax och dasabuvir

Jämfört med patienter med normal njurfunktion, exponeringen av ombitasvir var jämförbar med patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion. Jämfört med patienter med normal njurfunktion, var C_{\max} för paritaprevir jämförbara, men AUC var 19 %, 33 % och 45 % högre vid lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion. Plasmakoncentrationerna av ritonavir ökade när njurfunktionen var nedsatt: C_{\max} och AUC värden var 26 till 42 % högre, 48 % till 80 % högre och 66 % till 114 % högre hos patienter med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion.

Efter administrering av Viekirax

Efter administrering av Viekirax var förändringarna i exponeringen av ombitasvir, paritaprevir, och ritonavir hos patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt njurfunktion liknande de som observerats när Viekirax administrerades med dasabuvir, och anses inte vara kliniskt signifikant.

Nedsatt leverfunktion

Efter administrering av Viekirax och dasabuvir

Farmakokinetiken för kombinationen ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg och ritonavir 100 mg, med dasabuvir 400 mg utvärderades hos patienter utan HCV-infektion med lätt (Child-Pugh A), måttligt (Child-Pugh B) och gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion.

Hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion minskade medelvärdet för C_{\max} , och AUC värden för paritaprevir, ritonavir och ombitasvir med 29 till 48 %, 34 till 40 % respektive upp till 8 %, jämfört med personer med normal leverfunktion.

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion minskade medelvärdet för C_{\max} och AUC värden för ombitasvir och ritonavir med 29 % till 30 % respektive 30 % till 33 %, och medan medelvärdet för C_{\max} och AUC värden för paritaprevir ökade med 26 % till 62 % jämfört med personer med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ökade medelvärdet för C_{\max} och AUC värden för paritaprevir med 3,2 till 9,5 gånger; medelvärdet för C_{\max} var 35 % lägre och AUC värden var 13 % högre för ritonavir och medelvärdet för C_{\max} och AUC värden för ombitasvir minskade med 68 % respektive 54 % jämfört med personer med normal leverfunktion. Viekirax får därför inte användas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hos patienter med HCV-infektion, i jämförelse med de utan cirros, ökade AUC för paritaprevir 2.2-till 2.4-faldigt hos de med kompenserad cirros (Child-Pugh A) och 3- till 4-faldigt hos de med Child-Pugh B cirros.

Efter administrering av Viekirax

Farmakokinetiken för kombinationen ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg och ritonavir 100 mg har inte utvärderats hos patienter med lätt (Child-Pugh A), måttligt (Child-Pugh B) och gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion. Resultaten från den farmakokinetiska utvärderingen av kombinationen ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg och ritonavir 100 mg, med dasabuvir 400 mg kan extrapoleras till kombinationen ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg och ritonavir 100 mg.

Pediatrik population

Farmakokinetiken för Viekirax i pediatrika patienter har inte fastställts (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ombitasvir

Ombitasvir och dess större inaktiva humana metaboliter (M29, M36) visade ingen genotoxicitet i en serie *in vitro*- och *in vivo*-analyser, inklusive bakteriell mutagenitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och mikrokärns-tester i möss.

Ombitasvir visade ingen carcinogenitet i en 6-månaders studie på transgena möss upp till den högsta dos som testades (150 mg/kg/dag), vilket ger exponering av ombitasvir AUC cirka 26 gånger högre än de hos människa, vid den rekommenderade kliniska dosen på 25 mg.

Likaså var ombitasvir inte carcinogent i en 2-års studie på råttor upp till den högsta dos som testades (30 mg/kg/dag), vilket ger exponering av ombitasvir ca 16 gånger högre än de hos människa vid den rekommenderade dosen på 25 mg.

Ombitasvir har visat missbildning i kanin vid högsta möjliga exponering 4 gånger högre än AUC exponeringen vid rekommenderade kliniska doser. Missbildningar med låg incidens observerades huvudsakligen i ögon (mikroftalmi) och tänder (frånvarande incisiver). Hos möss, en ökad incidens av öppna ögonlock observerades i foster till honor som administrerades ombitasvir; förhållandet med behandling med ombitasvir är dock osäker. De största, inaktiva humana metaboliterna av ombitasvir var inte teratogena hos möss vid exponeringar cirka 26 gånger högre än hos människa vid den rekommenderade kliniska dosen. Ombitasvir hade ingen effekt på fertiliteten när det utvärderades i möss.

Oförändrad ombitasvir var den dominerande komponenten som observerades i mjölken hos lakterande råttor utan effekt på diande ungar. Ombitasvir och dess metaboliter passerade minimalt placentan hos dräktiga råttor.

Paritaprevir/ritonavir

Paritaprevir var positivt i ett test för humana kromosomavvikelser. Paritaprevir var negativt i analys av bakteriell mutagenitet och i två genotoxiska analyser *in vivo* (benmärgmikrokärns-test på råttor och Comet-test på råttlever).

Paritaprevir/ritonavir visade ingen carcinogenitet i en 6-månaders studie på transgena möss upp till den högsta dos som testades (300 mg/30 mg/kg/dag), vilket ger en exponering av paritaprevir AUC cirka 38 gånger högre än den hos människa vid den rekommenderade dosen på 150 mg. Inte heller paritaprevir/ritonavir visade carcinogenitet i en 2-årsstudie på råttor upp till den högsta dos som testades (300 mg/30 mg/kg/dag), vilket ger en AUC-exponering av paritaprevir ungefär 8 gånger högre än den hos människa vid dosen 150 mg.

Paritaprevir/ritonavir visade missbildningar (öppna ögonlock) med låg incidens hos möss vid exponering som var 32/8 gånger högre än exponering i människa vid rekommenderade kliniska doser. Paritaprevir/ritonavir hade ingen effekt på embryofetal utveckling eller på fertilitet när det

utvärderades på råttor vid exponering 2 till 8 gånger högre än exponering i människa vid rekommenderade kliniska doser.

Paritaprevir och dess hydrolysisprodukt (M13) var de dominerande komponenterna som observerats i mjölken hos lakterande råttor utan effekt på diande ungar. Paritaprevir och dess metaboliter passerade minimalt placentan hos dräktiga råttor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kopovidon
Tokofersolan
Propylenglykolmonolaurat
Sorbitanmonolaurat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551)
Natriumstearylfumarat

Filmdragering

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Makrogol (3350)
Talk (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PCTFE aluminiumfolie blister.
Förpackningsstorlek om 56 tabletter (multipack kartong innehållande 4 innerkartonger med vardera 14 tabletter).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/982/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 januari 2015
Datum för senaste förnyade godkännandet: 19 september 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
TYSKLAND

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter (PSUR)

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- ### • Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att utvärdera recidiv av hepatocellulärt karcinom förknippat med Viekirax, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten från en prospektiv säkerhetsstudie med data från en väldefinierad patientgrupp, i enlighet med ett överenskommet protokoll. Den slutliga studierapporten ska lämnas in senast:	sista september 2021

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong för multipack innehållande 56 filmdragerade tabletter (4 förpackningar à 14 filmdragerade tabletter)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir och 50 mg ritonavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipack: 56 (4 förpackningar à 14) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning
Ta två tabletter på morgonen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/982/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

viekirax

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Innerförpackning av multipack med 14 filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir och 50 mg ritonavir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter
Del av ett multipack; kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning
Ta två tabletter på morgonen.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/982/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

viekirax

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie (logga)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Viekirax är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Viekirax
3. Hur du tar Viekirax
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Viekirax ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Viekirax är och vad det används för

Viekirax innehåller de aktiva substanserna ombitasvir, paritaprevir och ritonavir. Det är ett virushämmande läkemedel som används för att behandla vuxna med kronisk (långvarig) hepatit C (en infektionssjukdom som drabbar levern, orsakat av hepatit C-virus).

Den kombinerade effekten av de tre aktiva substanserna stoppar hepatit C-virus från att föröka sig och infektera nya celler, vilket så småningom avlägsnar virus ur blodet. Ombitasvir och paritaprevir blockerar två proteiner som är viktiga för att virus ska föröka sig. Ritonavir agerar som en förstärkare och förlänger effekten av paritaprevir i kroppen.

Viekirax tabletter tas ofta tillsammans med andra virushämmande läkemedel såsom dasabuvir och ribavirin. Din läkare kommer att berätta för dig vilka av dessa läkemedel du ska ta tillsammans med Viekirax.

Det är mycket viktigt att du även läser bipacksedlarna för de andra virushämmande läkemedel som du tar med Viekirax. Om du har några frågor om läkemedlet, fråga läkare eller apotekspersonal.

2. Vad du behöver veta innan du tar Viekirax

Ta inte Viekirax:

- Om du är allergisk mot ombitasvir, paritaprevir, ritonavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- Om du har måttlig till svår leversjukdom utöver hepatit C.
- Om du tar något av de läkemedel som anges i följande tabell. Detta då allvarliga eller livshotande biverkningar kan uppkomma när Viekirax tas med dessa läkemedel. Dessa läkemedel kan påverka hur Viekirax fungerar och Viekirax kan påverka hur dessa läkemedel fungerar.

Läkemedel du inte får ta med Viekirax	
Läkemedel eller aktiv substans	Syfte med läkemedlet
alfuzosin	mot förstorad prostata
amiodaron, disopyramid, dronedaron	används för att motverka oregelbundna hjärtslag
astemizol, terfenadin	mot allergiska symtom. Dessa läkemedel kan finnas tillgängliga receptfritt.
atorvastatin, lovastatin, simvastatin, lomitapid	för att sänka blodkolesterol
karbamazepin, fenytoin, fenobarbital	mot epilepsi
cisaprid	för lindring av vissa magproblem
klaritromycin, fusidinsyra, rifampicin, telitromycin	mot bakteriella infektioner
kolkicin hos patienter med svår lever- eller njursjukdom	för behandling av giktanfäll
konivaptan	gör så att natriumnivån i blodet blir normal
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, nevirapin, indinavir, kobicistat	mot HIV-infektion
apalutamid, enzalutamid	mot prostatacancer
ergotamin, dihydroergotamin	mot migränhuvudvärk
ergonovin, metylergometrin	används vid förlossning
etinylestradiol–innehållande läkemedel såsom de som finns i de flesta p-piller eller vaginalringar som används som preventivmedel	preventivmedel
itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	mot svampinfektioner
midazolam, triazolam (vid intag via munnen)	mot oro och sömnsvårigheter
mitotan	mot symtom från elakartade tumörer i binjurarna
pimozid, lurasidon	mot schizofreni
quetiapin	mot schizofreni, bipolär sjukdom och svår depression
kinidin	mot onormal hjärtrytm eller malaria
ranolazin	mot kronisk kärlkramp (bröstmärta)
salmeterol	mot astma
sildenafil	när det används för att behandla en hjärt- och lungsjukdom kallad ”pulmonell arteriell hypertension”
johannesört (<i>hypericum perforatum</i>)	ett växtbaserat läkemedel mot lätt nedstämdhet och lindrig oro. Detta läkemedel finns tillgängligt receptfritt.
ticagrelor	motverkar blodet från att klumpa sig

Ta inte Viekirax om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Viekirax.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Viekirax om du:

- har en leversjukdom utöver hepatit C;
- har eller tidigare har haft en infektion med hepatit B-virus, eftersom läkaren då kan vilja följa upp dig mer noggrant.
- har diabetes. Dina blodsockernivåer kan behöva kontrolleras noggrannare och/eller justering av dina diabetesläkemedel kan behövas efter att du har börjat ta Viekirax. Hos vissa diabetespatienter

har blodsockernivåerna sjunkit (hypoglykemi) efter att behandling med läkemedel så som Viekirax har påbörjats.

När du tar Viekirax tillsammans med dasabuvir, berätta för läkare om du får följande symtom eftersom det kan vara tecken på försämring av leverproblem:

- illamående, kräkningar eller tappat din aptit
- får guldfärgad hud eller guldfärgade ögon
- din urin är mörkare än vanligt
- förvirring
- märker av svullnad av magområdet

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Viekirax.

Berätta för läkare om du tidigare varit deprimerad eller psykiskt sjuk. Depression med självmordstankar och självmordsbeteende har rapporterats av vissa patienter som tagit detta läkemedel, särskilt av de som tidigare varit deprimerade eller psykiskt sjuka, eller av de som tagit ribavirin tillsammans med detta läkemedel. Du eller din vårdgivare ska även omedelbart berätta för läkare om ditt beteende eller humör förändras och om du får självmordstankar.

Blodprover

Din läkare kommer att ta blodprover före, under och efter din behandling med Viekirax. Detta för att din läkare ska kunna:

- Besluta vilka andra läkemedel du ska ta tillsammans med Viekirax och hur länge.
- Bekräfta att behandlingen har fungerat och att du inte längre bär på hepatit C-virus.
- Upptäcka biverkningar av Viekirax eller andra virushämmande läkemedel (såsom ”dasabuvir” och ”ribavirin”) som din läkare har ordinerat att du ska använda tillsammans med Viekirax.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år. Användning av Viekirax hos barn och ungdomar har ännu inte studerats.

Andra läkemedel och Viekirax

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det finns vissa läkemedel som du **inte får ta** med Viekirax – se föregående tabell ”Läkemedel du inte får ta med Viekirax”.

Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du tar Viekirax, om du använder något av följande läkemedel i tabellen nedan. Din läkare kan behöva ändra dosen av dessa läkemedel. Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du tar Viekirax om du också använder hormonella preventivmedel. Se avsnittet om preventivmedel nedan.

Läkemedel som du måste berätta för din läkare om innan du tar Viekirax	
Läkemedel eller aktiv substans	Syfte med läkemedlet
alprazolam, diazepam	mot ångest, panikattacker och sömnproblem
ciklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus	för att hämma immunförsvaret
cyklobensaprin, karisoprodol	mot muskelkramper
kolkicin hos patienter med normal njur- och leverfunktion	för behandling av giktanfäll eller familjär medelhavsfeber
digoxin, amlodipin, nifedipin, valsartan, diltiazem, verapamil, kandesartan, losartan	mot hjärtproblem eller högt blodtryck
enkorafenib	mot hudcancer
furosemid	mot vätskeansamling i kroppen
fostamatinib	mot lågt antal blodplättar
hydrokodon	mot smärta
levotyroxin	mot sköldkörtelproblem
rilpivirin, darunavir, atazanavir	mot HIV-infektion
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	mot magsår eller andra magproblem
ibrutinib, imatinib	för behandling av vissa typer av blodcancer
fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	för att sänka blodkolesterol
dabigatran	för att förtunna blodet
fexofenadin	mot hösnuva
s-mefenytin	mot epilepsi
sulfasalazin	mot inflammatoriska magsjukdomar
repaglinid	för att sänka blodsockret
erytromycin	mot bakteriella infektioner
steroid eller kortikosteroid läkemedel (t.ex. flutikason)	mot många olika sjukdomar bland annat allvarliga sjukdomar och allergier
trazodon	mot ångest och depression
warfarin och andra liknande läkemedel så kallade vitamin K-antagonister*	för att förtunna blodet

* Din läkare kan behöva ta blodprov från dig oftare för att se hur bra ditt blod leverar sig.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Viekirax.

Graviditet och preventivmedel

Effekten av Viekirax på graviditet är inte känd. Viekirax ska inte användas under graviditet eller av kvinnor i fertil ålder som inte använder effektiv preventivmetod.

- Du eller din partner måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen. Preventivmedel som innehåller etinylestradiol kan inte användas tillsammans med Viekirax. Fråga din läkare vilken preventivmetod som är bäst för dig.

Extrem försiktighet krävs om Viekirax tas tillsammans med ribavirin. Ribavirin kan orsaka allvarliga fosterskador. Ribavirin finns kvar i kroppen under en längre tid efter att behandlingen har avslutats och en effektiv preventivmetod krävs både under behandlingen och en tid efteråt.

- Det finns risk för fosterskador när ribavirin används av kvinnliga patienter som blir gravida.
- Det finns också risk för fosterskador om ribavirin används av en manlig patient, vars kvinnliga partner blir gravid.

- Läs avsnittet om preventivmetod i bipacksedeln för ribavirin mycket noga. Det är viktigt att både män och kvinnor läser informationen.
- Om du eller din partner blir gravid under behandling med Viekirax och ribavirin eller under de månaderna som följer, kontakta din läkare omedelbart.

Amning

Du ska inte amma under behandlingen med Viekirax. Det är inte känt om de aktiva substanserna i Viekirax (ombitasvir, paritaprevir och ritonavir) går över i bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Några patienter har rapporterat trötthet vid användning av Viekirax med andra läkemedel mot hepatit C-infektion. Om du känner dig trött, kör inte eller använd inte maskiner.

3. Hur du tar Viekirax

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Viekirax tabletter tas vanligen med andra virushämmande läkemedel såsom ”dasabuvir” och ”ribavirin”.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är två tabletter som tas tillsammans på morgonen.

Hur du ska ta

- Ta tabletterna på morgonen med mat. Typen av mat är inte viktig.
- Svälj tabletterna hela med vatten.
- Tabletterna ska inte tuggas, krossas eller delas eftersom de kan ha en bitter smak.

Hur länge du ska använda Viekirax

Du kommer att ta Viekirax i 8, 12 eller 24 veckor. Din läkare kommer att tala om för dig hur länge din behandling ska pågå. Sluta inte ta Viekirax om inte din läkare säger till dig. Det är viktigt att du fullföljer hela behandlingen. Detta kommer att ge läkemedlen den bästa chansen att bota hepatit C-virusinfektionen.

Om du har tagit för stor mängd av Viekirax

Om du av misstag tar mer än den rekommenderade dosen, ska du omedelbart kontakta läkare eller närmaste sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen så att du enkelt kan beskriva vad du har tagit.

Om du har glömt att ta Viekirax

Det är viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel. Om du missar en dos och det är:

- **mer än 12 timmar** till nästa dos – ta den missade dosen med mat så snart som möjligt.
- **mindre än 12 timmar** till nästa dos – ta inte den missade dosen, ta din nästa dos som vanligt, med mat.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Sluta att ta Viekirax och kontakta omedelbart läkare eller sök vård om något av följande händer:

Biverkningar när Viekirax används med eller utan dasabuvir och med eller utan ribavirin:

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

- Allvarlig allergisk reaktion som kan inkludera tecken som:
 - Svårighet att andas eller svälja
 - Yrsel eller berusningskänsla som kan bero på lågt blodtryck
 - Svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals
 - Utslag och klåda i huden
- Förvärrade leverproblem. Symptom inkluderar:
 - Illamående, kräkningar eller förlorad aptit
 - Gulfärgning av hud eller ögon
 - Din urin är mörkare än normalt
 - Förvirring
 - Noterad svullnad av ditt magområde

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du upplever någon av följande biverkningar.

Biverkningar när Viekirax används med dasabuvir:

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Klåda

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

- Svullnad av hudlager som kan påverka alla delar av kroppen inklusive ansikte, tunga eller svalg och kan göra det svårt att svälja eller andas (angioödem)

Biverkningar när Viekirax används med dasabuvir och ribavirin:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Känsla av trötthet
- Illamående
- Klåda
- Sömnproblem (insomnia)
- Känsla av svaghet eller energilöshet (asteni)
- Diarré

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Anemi (lågt antal av röda blodkroppar)
- Kräkning

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- Uttorkning

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

- Svullnad av hudlager som kan påverka alla delar av kroppen inklusive ansikte, tunga eller svalg och kan göra det svårt att svälja eller andas (angioödem)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Viekirax ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- En tablett innehåller 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir och 50 mg ritonavir.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: kopovidon, tokofersolan, propylenglykolmonolaurat, sorbitanmonolaurat, kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551), natriumstearylfumarat.
 - Tablettfilmdragering: poly(vinylalkohol) (E 1203), makrogol (3350), talk (E 553b), titandioxid (E 171) och röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Viekirax tabletter är rosa, avlånga filmdragerade tabletter med dimensioner 18,8 mm x 10,0 mm, präglade med 'AV1'.

Viekirax tabletter förpackas i blister innehållande 2 tabletter. En kartong innehåller 56 tabletter (multipackkartong med 4 innerkartonger med vardera 14 tabletter).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.