

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exviera 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg dasabuviiria (natriummonohydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 44,94 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Beige, soikeahko, kalvopäällysteinen tabletti, joka on kooltaan 14,0 mm x 8,0 mm ja jossa on toisella puolella kaiverrus ”AV2”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Suosittelun dasabuviiriannos on 250 mg (yksi tabletti) kahdesti vuorokaudessa (aamulla ja illalla).

Exvieraa ei saa antaa monoterapiana. Exvieraa on käytettävä yhdessä muiden HCV:n hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 5.1). Tutustu Exvieran kanssa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Samanaikaisesti annettavia lääkevalmisteita ja Exviera-yhdistelmähoidon kestoa koskevat suositukset ilmoitetaan taulukossa 1.

Taulukko 1. Samanaikaisesti annettavia lääkevalmisteita ja Exviera-hoidon kestoa koskevat suositukset potilaspopulaatioittain

Potilaspopulaatio	Hoito*	Kesto
Genotyyppi 1b (ei kirroosia tai kompensoitunut kirroosi)	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri	12 viikkoa
Genotyyppi 1a (ei kirroosia)	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri + ribaviriini*	12 viikkoa
Genotyyppi 1a (kompensoitunut kirroosi)	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri + ribaviriini*	24 viikkoa (ks. kohta 5.1.)
* Huom. Jos potilaalla on tuntematon genotyyppi 1:n alatyyppejä tai sekamuotoinen genotyyppi 1 -infektio, noudatetaan genotyyppiä 1a koskevia suosituksia.		

Väliin jääneet annokset

Jos Exviera-annos jää väliin, määrätty annos voidaan ottaa 6 tunnin kuluessa. Jos Exviera-annoksen tavanomaisesta ottoajasta on kulunut yli 6 tuntia, väliin jäänyttä annosta EI saa ottaa ja potilaan on otettava seuraava annos tavanomaisen ottoaikataulun mukaisesti. Potilasta on neuvottava olemaan ottamatta kaksinkertaista annosta.

Erityisryhmät

Samanaikainen HIV-1-infektio

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

Maksasiirteiden saaneet potilaat

Exviera ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yhdessä ribaviriinin kanssa suositellaan 24 viikoksi maksasiirteiden saaneille potilaille. Pienempi ribaviriiniannos saattaa olla asianmukainen hoidon alkuvaiheessa. Maksansiirron jälkeisessä tutkimuksessa ribaviriinin annostelu oli yksilöllistä. Useimmat tutkitavista saivat 600–800 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Kalsineuriinin estäjien samanaikaista annostelua koskevat suositukset, ks. kohta 4.5.

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Exviera-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A). Exviera ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Exviera ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Jos Exvieraa käytetään samanaikaisesti voimakkaasti tai kohtalaisen voimakkaasti entsyymien indusoivien lääkevalmisteiden kanssa, on todennäköistä, että plasman dasabuviiripitoisuus pienenee ja sen terapeutinen vaikutus heikentyy (ks. kohta 4.5). Jäljempänä on esimerkkejä vasta-aiheisista induktoreista.

Entsyymiä indusovia lääkevalmisteita:

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

Exvieran kanssa ei saa käyttää samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka ovat voimakkaita CYP2C8:n estäjiä, sillä nämä saattavat suurentaa dasabuviirin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5). Jäljempänä on esimerkkejä vasta-aiheisista CYP2C8:n estäjistä.

CYP2C8 estäjä:

- gemfibrotsiili

Exviera annetaan ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa. Vasta-aiheista ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa katso valmisteyhteenvedo.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Exvieran käyttö monoterapiana ei ole suositeltavaa, vaan sitä on käytettävä yhdessä muiden hepatiitti C -infektion hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.2 ja 5.1).

Maksan dekompensointi ja maksan vajaatoiminnan riski kirroosipotilailla

Maksan dekompensointi ja maksan vajaatoimintaa, mukaanlukien maksansiirtoja tai kuolemantapauksia, on ilmoitettu markkinoilletulon jälkeen potilailla, jotka ovat käyttäneet Exviera ja ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman. Valtaosalla potilaista, joilla esiintyi kyseisiä vaikeita seurauksia, oli näyttöä pitkälle edenneestä tai dekompensoituneesta

kirroosista ennen hoidon aloittamista. Syy-yhteyden osoittaminen on vaikeaa pitkälle edenneen maksaan liittyvän perussairauden takia, mutta mahdollista riskiä ei voida sulkea pois.

Exviera ei suositella potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B). Exviera ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Kirroosipotilaat:

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

ALAT-arvon kohoaminen

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

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

Jos potilas käyttää etinyyliestradiolia sisältävää valmistetta (useimmat yhdistelmäehkäisytabletit tai ehkäisyrenkaat), hänen on siirryttävä muuhun ehkäisyvälineeseen (esim. pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet tai ei-hormonaaliset menetelmät) ennen Exviera- ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviirihoitoa aloittamista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

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

Raskaus ja ribaviriinin samanaikainen käyttö

Ks. myös kohta 4.6.

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

Genotyyppispesifinen aktiivisuus

Eri HCV-genotyyppien suositellut hoidot, ks. kohta 4.2. Genotyyppispesifinen virologinen ja kliininen aktiivisuus, ks. kohta 5.1.

Dasabuviirin tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on jokin muu HCV-genotyyppi kuin 1. Exviera-hoitoa ei pidä käyttää potilailla, joilla on jokin muu genotyyppi kuin 1.

Muiden virukseen vaikuttavien HCV-lääkkeiden samanaikainen käyttö

Exvieran turvallisuus ja teho on varmistettu yhdistelmänä ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa yhdessä ribaviriinin kanssa ja ilman. Exvieran käyttöä yhdessä muiden viruslääkkeiden kanssa ei ole tutkittu, eikä käyttöä voida näin ollen suositella.

Uusintahoido

Dasabuviirin tehoa ei ole osoitettu potilailla, jotka ovat altistuneet aiemmin dasabuviirille tai todennäköisesti ristiresistenteille lääkevalmisteille.

Käyttö statiinien kanssa

Rosuvastatiini

Dasabuviiri yhdessä ombitasviirin/paritapreviiri/ritonaviirin kanssa suurentaa rosuvastatiinialtistuksen todennäköisesti yli 3-kertaiseksi. Jos rosuvastatiinihoito on tarpeen hoitajakson aikana, rosuvastatiinin vuorokausiannos saa olla enintään 5 mg (ks. kohta 4.5, taulukko 2).

Pitavastatiini ja fluvastatiini

Yhteisvaikutuksia pitavastatiinin ja fluvastatiinin kanssa ei ole tutkittu. Teoriassa dasabuviiri yhdessä ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa suurentaa todennäköisesti pitavastatiini- ja fluvastatiinialtistusta. Pitavastatiini/fluvastatiinihoito on suositeltavaa keskeyttää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviirihoidon ajaksi. Jos statiinihoito on tarpeen hoitajakson aikana, vaihto pienempään pravastatiini/rosuvastatiiniannokseen on mahdollista (ks. kohta 4.5, taulukko 2).

Hoito potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio

Exvieran käyttöä suositellaan yhdessä paritapreviirin/ombitasviirin/ritonaviirin kanssa, ja ritonaviiri saattaa selekoida proteaasimestäjäresistenssiä potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio eikä meneillään olevaa retroviruslääkitystä. Dasabuviiri-hoitoa ei pidä käyttää potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio eikä suppressiivista retroviruslääkitystä.

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

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

Darunaviiria (annostus 800 mg kerran vuorokaudessa), jos annostellaan samanaikaisesti ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa, voidaan käyttää jos voimakasta proteaasimestäjäresistenssiä ei ilmene (pienentynyt darunaviirialtistus). On huomioitava, että darunaviiri on otettava ilman ritonaviiria, sillä ritonaviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) sisältyy kiinteäannoksiseen ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmävalmisteeseen.

Muiden HIV-proteaasimestäjien kuin atatsanaviiria ja darunaviiria katso ombitasviirin/ paritapreviirin/ ritonaviirin valmisteyhteenveto.

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

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

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

Hepatiitti B -viruksen uudelleenaktivoituminen

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

Pediatriset potilaat

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

Laktoosi

Exviera sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dasabuviiri on annettava aina yhdessä ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa. Valmisteet vaikuttavat toisiinsa, kun niitä annetaan yhdessä (ks. kohta 5.2). Tästä syystä yhdisteiden yhteisvaikutusprofiilia on ajateltava yhdistelmänä.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö entsyymi-induktorien kanssa saattaa suurentaa haittavaikutusten ja ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. taulukko 2).

Etinyyliestradiolin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa ALAT-arvon kohoamisen riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Vasta-aiheet entsyymi-induktorit on ilmoitettu kohdassa 4.3.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Exvieran mahdolliset vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

In vivo -yhteisvaikutustutkimuksissa arvioitiin ritonaviiria sisältävän yhdistelmähoidon nettovaikutusta. Seuraavassa kappaleessa kuvataan spesifiset kuljettajat ja metaboloivat entsyymit, joihin dasabuviiri vaikuttaa, kun sitä käytetään yhdessä ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa. Taulukossa 2 on ohjeet koskien mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ja Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin yhdistelmän annostelusuositukset.

CYP3A4-välitteisesti metaboloituvat lääkeaineet

Tarkemmat tiedot, ks. ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin valmisteyhteenveto (ks. myös taulukko 2).

OATP-perheen kuljettamat lääkeaineet

Tarkemmat tiedot OATP1B1:n, OATP1B3:n ja OATP2B1:n substraateista, ks. ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin valmisteyhteenveto (ks. myös taulukko 2).

BCRP:n kuljettamat lääkeaineet

Dasabuviiri on BCRP:n estäjä *in vivo*. Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö BCRP:n substraatteina toimivien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa näiden kuljettajasubstraattien pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa vaatia annoksen muuttamista/kliinistä seurantaa. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. sulfasalatsiini, imatinibi ja jotkin statiinit (statiinit, ks. taulukko 2). Yhteisvaikutustutkimuksessa arvioitua rosuvastatiinia koskevat spesifiset neuvot, ks. myös taulukko 2.

P-gp:n suolistossa kuljettamat lääkeaineet

Dasabuviiri on P-gp:n estäjä *in vitro*, mutta altistuksessa digoksiinille (P-gp:n substraatti) ei havaittu merkitsevää muutosta, kun sitä annettiin Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa. Dasabuviiri saattaa suurentaa dabigatranieteksilaatin systeemistä altistusta, mikä johtuu P-gp:n estosta suolistossa.

Glukuronidaation välityksellä metaboloituvat lääkeaineet

Dasabuviiri on UGT1A1:n estäjä *in vivo*. Jos dasabuviiria käytetään samanaikaisesti pääasiallisesti UGT1A1-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa, tällaisten lääkevalmisteiden pitoisuus plasmassa suurenee. Rutiinomaista kliinistä seurantaa suositellaan käytettäessä lääkevalmisteita, joilla on kapea terapeutinen leveys (levotyroksiini). Yhteisvaikutustutkimuksissa arvioituja raltegraviiria ja buprenorfiinia koskevat spesifiset neuvot, ks. myös taulukko 2. Dasabuviirin on havaittu olevan myös UGT1A4:n, 1A6:n ja suoliston UGT2B7:n estäjä *in vitro* ja *in vivo* merkityksellisinä pitoisuuksina.

CYP2C19-välitteisesti metaboloituvat lääkeaineet

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

CYP2C9-välitteisesti metaboloituvat lääkeaineet

Dasabuviiri ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa ei vaikuttanut CYP2C9:n substraatti varfariinin altistukseen. Muiden CYP2C9:n substraattien (NSAID-lääkkeet [esim. ibuprofeeni], diabeteslääkkeet [esim. glimepiridi, glipitsidi]) annosta ei todennäköisesti tarvitse muuttaa.

CYP2D6- tai CYP1A2-välitteisesti metaboloituvat lääkeaineet

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

Kuljettajaproteiinien välityksellä munuaisteitse erittyvät lääkeaineet

Dasabuviiri ei estä orgaanisten anionien kuljettajaa (OAT1) *in vivo*, minkä osoittaa yhteisvaikutuksen puuttuminen tenofoviirin kanssa (OAT1:n substraatti). *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että dasabuviiri ei estä orgaanisten kationien kuljettajia (OCT2), orgaanisten anionien kuljettajia (OAT3) eikä monilääke- ja toksiinipoistajaproteiineja (MATE1 ja MATE2K) kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina.

Täten dasabuviiri ei todennäköisesti vaikuta lääkevalmisteisiin, jotka eliminoituvat pääasiassa munuaisteitse näiden kuljettajien kautta (ks. kohta 5.2).

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset dasabuviirin farmakokinetiikkaan

CYP2C8-entsyymiä estävät lääkeaineet

Jos dasabuviiria annetaan yhdessä CYP2C8:aa estävien lääkevalmisteiden (esim. teriflunomidi, deferasiroksi) kanssa, dasabuviirin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua. Voimakkaat CYP2C8:n estäjät ovat vasta-aiheisia dasabuviirin kanssa (ks. kohta 4.3 ja taulukko 2).

Entsyymi-induktorit

Jos dasabuviiria käytetään samanaikaisesti kohtalaisen voimakkaasti tai voimakkaasti entsyymi-indusoivien lääkevalmisteiden kanssa, on todennäköistä, että plasman dasabuviiripitoisuus pienenee ja sen terapeutinen vaikutus heikentyy. Vasta-aiheet entsyymi-induktorit on ilmoitettu kohdassa 4.3 ja taulukossa 2.

Dasabuviiri on P-gp:n ja BCRP:n substraatti ja sen päämetaboliitti M1 on OCT1:n substraatti *in vitro*. P-gp:n ja BCRP:n esto ei todennäköisesti suurena dasabuviirialtistusta kliinisesti merkittävästi (taulukko 2).

Dasabuviirin M1-metaboliitti kvantifioitiin kaikissa yhteisvaikutustutkimuksissa. Metaboliitin altistusmuutokset olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia dasabuviirialtistusten kanssa. Tämä ei kuitenkaan koske CYP2C8:n estäjä gemfibrosiilia koskevia tutkimuksia, joissa metaboliitin altistus pieneni enintään 95 %, eikä CYP3A-indusori karbamatsepiinia koskevia tutkimuksia, joissa metaboliitin altistus pieneni enintään vain 39 %.

Potilaat, joita hoidetaan K-vitamiiniantagonistilla

Koska maksan toiminta voi muuttua Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin yhteiskäytön aikana, potilaan INR-arvoja suositellaan seurattavan huolellisesti.

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimukset

Suosituksia Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin yhteisannostelusta muiden lääkevalmisteiden kanssa on listattu taulukossa 2.

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

Jos samanaikaisten lääkitysten annosta muutetaan Exviera- ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviirihoidon takia, annoksia on muutettava uudestaan Exviera- ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviirihoidon päätyttyä.

Taulukossa 2 ilmoitetaan vaikutus (pienimmän neliösumman keskiarvojen suhde, 90 % luottamusväli) dasabuviirin ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin pitoisuuteen ja samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden pitoisuuteen.

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

Luettelo ei ole täysin kattava. Exviera otetaan yhdessä ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa. Katso yhteisvaikutukset ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin valmisteyhteenvedosta.

Taulukko 2. Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri -yhdistelmän ja muiden lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Lääkevalmiste/ Mahdollinen vaikutusmekanismi	SAMAN-AIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
AMINOSALISYYLIHAPPO						
Sulfasalatsiini Mekanismi: paritapreviirin, ritonaviirin ja dasabuviirin aiheuttama BCRP: esto	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ sulfasalatsiini				Varovaisuutta on noudatettava kun sulfasalatsiini annetaan samanaikaisesti Exvieran + ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET						
Digoksiini 0,5 mg kerta-annos Mekanismi: dasabuviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin aiheuttama P-gp:n esto.	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri	↔ digoksiini	1,15 (1,04–1,27)	1,16 (1,09–1,23)	1,01 (0,97–1,05)	Digoksiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen, mutta seerumin digoksiinipitoisuuden asianmukainen seuranta on suositeltavaa. Exvieran + ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↔ dasabuviiri	0,99 (0,92–1,07)	0,97 (0,91–1,02)	0,99 (0,92–1,07)	
		↔ ombitasviiri	1,03 (0,97–1,10)	1,00 (0,98–1,03)	0,99 (0,96–1,02)	
		↔ paritapreviiri	0,92 (0,80–1,06)	0,94 (0,81–1,08)	0,92 (0,82–1,02)	
ANTIBIOOTIT (SYSTEEMINEN ANTO)						
Sulfametoksatsoli, trimetopriimi 800/160 mg kahdesti vuorokaudessa Mekanismi: trimetopriimin aiheuttamasta CYP2C8:n estosta mahdollisesti johtuva dasabuviiritaltistuksen suurenen	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri	↑ Sulfametoksatsoli	1,21 (1,15–1,28)	1,17 (1,14–1,20)	1,15 (1,10–1,20)	Exvieran + ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↑ trimetopriimi	1,17 (1,12–1,22)	1,22 (1,18–1,26)	1,25 (1,19–1,31)	
		↑ dasabuviiri	1,15 (1,02–1,31)	1,33 (1,23–1,44)	Ei oleellinen	
		↔ ombitasviiri	0,88 (0,83–0,94)	0,85 (0,80–0,90)	Ei oleellinen	
		↓ paritapreviiri	0,78 (0,61–1,01)	0,87 (0,72–1,06)	Ei oleellinen	

Lääke- valmiste/ Mah- dollinen vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
SYÖPÄLÄÄKKEET						
Entsaluta- midi Mitotaani Mekanismi: Entsaluta- midin tai mitotaanin aiheuttama CYP3A4- induktio.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ dasabuviiri ↓ ombitasviiri ↓ paritapreviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Imatinibi Mekanismi: parita- previirin, ritonaviirin ja dasa- buviirin aiheuttama BCRP:n esto.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ imatinibi				Kliininen seuranta ja imatinibi-annoksen pieneminen on suositeltua
ANTIKOAGULANTIT						
Varfariini 5 mg kerta- annos ja muut K- vitamiini- antagonistit	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔	1,05 (0,95–1,17)	0,88 (0,81–0,95)	0,94 (0,84–1,05)	Vaikka varfariinin farmakokinetiikan ei odoteta muuttuvan, huolellinen INR-arvon seuranta on suositeltavaa kaikkien K- vitamiiniantagonistien käytön yhteydessä. Syyinä tähän on maksan toiminnan muutos Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri/ritonaviiri -hoidon aikana.
		R-varfariini	0,96 (0,85–1,08)	0,88 (0,81–0,96)	0,95 (0,88–1,02)	
		S-varfariini	0,97 (0,89–1,06)	0,98 (0,91–1,06)	1,03 (0,94–1,13)	
		dasabuviiri	0,94 (0,89–1,00)	0,96 (0,93–1,00)	0,98 (0,95–1,02)	
		ombitas- viiri	0,98 (0,82–1,18)	1,07 (0,89–1,27)	0,96 (0,85–1,09)	
Dabigatraani -eteksilaatti Mekanismi: parita- previirin ja ritonaviirin aiheuttama P-gp:n esto suolistossa.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ dabigatraanieteksilaatti				Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri /ritonaviiri voi nostaa dabigatraanieteksilaatti- pitoisuuksia. Käytä varoen.
EPILEPSIALÄÄKKEET						
Karba- matsepiini 200 mg kerran vuoro-	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔	1,10 (1,07–1,14)	1,17 (1,13–1,22)	1,35 (1,27–1,45)	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
		↓ karbamatsep- iini-10,11- epoksidi	0,84 (0,82–0,87)	0,75 (0,73–0,77)	0,57 (0,54–0,61)	

Lääke- valmiste/ Mah- dollinen vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
kaudessa ja sen jälkeen 200 mg kahdesti vuoro- kaudessa Mekanismi: karba- matsepiinin aiheuttama CYP3A4- induktio.		↓ dasabuviiri	0,45 (0,41–0,50)	0,30 (0,27–0,33)	Ei oleellinen	
		↓ ombitasviiri	0,69 (0,61–0,78)	0,69 (0,64–0,74)	Ei oleellinen	
		↓ parita- previiri	0,34 (0,25–0,48)	0,30 (0,23–0,38)	Ei oleellinen	
Fenobarbi- taali Mekanismi: fenobarbi- taalin aiheuttama CYP3A4- induktio.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ dasabuviiri ↓ paritapreviiri ↓ ombitasviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Fenytoiini Mekanismi: fenytoinin aiheuttama CYP3A4- induktio.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ dasabuviiri ↓ paritapreviiri ↓ ombitasviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
S- mefenytoiini Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP2C19 induktio.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ S-mefenytoiini				Seuranta ja S- mefenytoiinin annoksen muutos voi olla tarpeen.
MASENNUSLÄÄKKEET						
Essitalo- praami 10 mg kerta- annos	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔ essitalopraa- mi	1,00 (0,96–1,05)	0,87 (0,80–0,95)	Ei oleellinen	Essitalopraamin tai annosta ei tarvitse muuttaa.
		↑ S- desmetyyli- sitalopraami	1,15 (1,10–1,21)	1,36 (1,03–1,80)	Ei oleellinen	
		↔ dasabuviiri	1,10 (0,95–1,27)	1,01 (0,93–1,10)	0,89 (0,79–1,00)	
		↔ ombitasviiri	1,09 (1,01–1,18)	1,02 (1,00–1,05)	0,97 (0,92–1,02)	
		↔ parita- previiri	1,12 (0,88–1,43)	0,98 (0,85–1,14)	0,71 (0,56–0,89)	
Duloksetiini 60 mg kerta- annos	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↓ duloksetiini	0,79 (0,67–0,94)	0,75 (0,67–0,83)	Ei oleellinen	Duloksetiinin annosta ei tarvitse muuttaa. Exvieran + ombitasviirin/
		↔ dasabuviiri	0,94 (0,81–1,09)	0,92 (0,81–1,04)	0,88 (0,76–1,01)	

Lääkevalmiste/ Mahdollinen vaikutusmekanismi	SAMAN-AIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
		↔ ombitasviiri	0,98 (0,88–1,08)	1,00 (0,95–1,06)	1,01 (0,96–1,06)	paritapreviirin/ ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↓ paritapreviiri	0,79 (0,53–1,16)	0,83 (0,62–1,10)	0,77 (0,65–0,91)	
SIENILÄÄKKEET						
Keto-konatsoli 400 mg kerran vuorokaudessa Mekanismi: keto-konatsolin ja paritapreviirin/ ritonaviirin/ ombitasviirin aiheuttama CYP3A4:n / P-gp:n esto.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri	↑ keto-konatsoli	1,15 (1,09–1,21)	2,17 (2,05–2,29)	Ei oleellinen	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheinen (ks. ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin valmisteyhteenveto).
		↑ dasabuviiri	1,16 (1,03–1,32)	1,42 (1,26–1,59)	Ei oleellinen	
		↔ ombitasviiri	0,98 (0,90–1,06)	1,17 (1,11–1,24)	Ei oleellinen	
		↑ paritapreviiri	1,37 (1,11–1,69)	1,98 (1,63–2,42)	Ei oleellinen	
HYPERLIPIDEMIALÄÄKKEET						
Gemfibrosiili 600 mg kahdesti vuorokaudessa Mekanismi: dasabuviiri-altistuksen suureminen johtuu gemfibrosiilin aiheuttamasta CYP2C8:n estosta ja paritapreviiri-altistuksen suureminen mahdollisesti gemfibrosiilin aiheuttamasta OATP1B1:n estosta.	Exviera + paritapreviiri/ ritonaviiri	↑ dasabuviiri	2,01 (1,71–2,38)	11,25 (9,05–13,99)	Ei oleellinen	Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
		↑ paritapreviiri	1,21 (0,94–1,57)	1,38 (1,18–1,61)	Ei oleellinen	
			--	--	--	

Lääke- valmiste/ Mah- dollinen vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET						
Rifampisiini Mekanismi: rifampisiinin aiheuttama CYP3A4/C YP2C8:n induktio.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	Ei tutkittu: Oletettavasti: ↓ dasabuviiri ↓ ombitasviiri ↓ paritapreviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
BIGUANIDIRYHMÄN TABLETTIMUOTOISET DIABETESLÄÄKKEET						
Metformiini 500 mg kerta-annos	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↓ metformiini ↔ dasabuviiri ↔ ombitasviiri ↓ paritapreviiri	0,77 (0,71–0,83) 0,83 (0,74–0,93) 0,92 (0,87–0,98) 0,63 (0,44–0,91)	0,90 (0,84–0,97) 0,86 (0,78–0,94) 1,01 (0,97–1,05) 0,80 (0,61–1,03)	Ei oleellinen 0,95 (0,84–1,07) 1,01 (0,98–1,04) 1,22 (1,13–1,31)	Metformiinin annosta ei tarvitse muuttaa, kun Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiriä käytetään samanaikaisesti.
KALSIUMINESTÄJÄT						
Amlodipiini 5 mg kerta-annos Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↑ amlodipiini ↔ dasabuviiri ↔ ombitasviiri ↓ paritapreviiri	1,26 (1,11–1,44) 1,05 (0,97–1,14) 1,00 (0,95–1,06) 0,77 (0,64–0,94)	2,57 (2,31–2,86) 1,01 (0,96–1,06) 1,00 (0,97–1,04) 0,78 (0,68–0,88)	Ei oleellinen 0,95 (0,89–1,01) 1,00 (0,97–1,04) 0,88 (0,80–0,95)	Amlodipiiniannos on puolitettava ja potilasta on seurattava kliinisten vaikutusten varalta.
EHKÄISYVALMISTEET						
Etinyyli- estradioli/ nor- gestimaatti 0,035/0,25 mg kerran vuoro- kaudessa Mekanismi: mahdollisesti paritapreviirin, ombitasviirin ja dasabuviirin aiheuttama UGT:n esto.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔ etinyyli- estradioli ↑ norgestreeli ↑ norel- gestromiini ↓ dasabuviiri ↔ ombitasviiri ↓ paritapreviiri	1,16 (0,90–1,50) 2,26 (1,91–2,67) 2,01 (1,77–2,29) 0,51 (0,22–1,18) 1,05 (0,81–1,35) 0,70 (0,40–1,21)	1,06 (0,96–1,17) 2,54 (2,09–3,09) 2,60 (2,30–2,95) 0,48 (0,23–1,02) 0,97 (0,81–1,15) 0,66 (0,42–1,04)	1,12 (0,94–1,33) 2,93 (2,39–3,57) 3,11 (2,51–3,85) 0,53 (0,30–0,95) 1,00 (0,88–1,12) 0,87 (0,67–1,14)	Etinyyliestradiolia sisältävät ehkäisytabletit ovat vasta-aiheisia (ks. kohta 4.3).
Noretisteroni (pelkkää progestiinia)	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔ noretisteroni ↔ dasabuviiri	0,83 (0,69–1,01) 1,01 (0,90–1,14)	0,91 (0,76–1,09) 0,96 (0,85–1,09)	0,85 (0,64–1,13) 0,95 (0,80–1,13)	Noretisteronin tai Exvieran + ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin annosta ei

Lääkevalmiste/ Mahdollinen vaikutusmekanismi	SAMANAIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
sisältävä tabletti) 0,35 mg kerran vuorokaudessa		↔ ombitasviiri	1,00 (0,93–1,08)	0,99 (0,94–1,04)	0,97 (0,90–1,03)	tarvitse muuttaa.
		↑ paritapreviiri	1,24 (0,95–1,62)	1,23 (0,96–1,57)	1,43 (1,13–1,80)	
DIUREETIT						
Furosemidi 20 mg kerta-annos Mekanismi: mahdollisesti paritapreviirin, ombitasviirin ja dasabuviirin aiheuttama UGT1A1:n esto.	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri	↑ furosemidi	1,42 (1,17–1,72)	1,08 (1,00–1,17)	Ei oleellinen	Potilaita on seurattava kliinisten vaikutusten varalta. Furosemidiannoksen pienentäminen jopa 50 %:lla saattaa olla tarpeen. Exvieran + ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
↔ dasabuviiri		1,12 (0,96–1,31)	1,09 (0,96–1,23)	1,06 (0,98–1,14)		
↔ ombitasviiri		1,14 (1,03–1,26)	1,07 (1,01–1,12)	1,12 (1,08–1,16)		
↔ paritapreviiri		0,93 (0,63–1,36)	0,92 (0,70–1,21)	1,26 (1,16–1,38)		
HCV-VIRUSLÄÄKKEET						
Sofosbuviiri 400 mg kerran vuorokaudessa Mekanismi: paritapreviirin, ritonaviirin ja dasabuviirin aiheuttama BCRP:n ja P-gp:n esto	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri	↑ sofosbuviiri	1,61 (1,38–1,88)	2,12 (1,91–2,37)	Ei oleellinen	Sofosbuviirin annosta ei tarvitse muuttaa, kun Exvieraa + ombitasviiriä/paritapreviiriä/ritonaviiriä käytetään samanaikaisesti.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90–1,16)	1,27 (1,14–1,42)	Ei oleellinen	
		↔ dasabuviiri	1,09 (0,98–1,22)	1,02 (0,95–1,10)	0,85 (0,76–0,95)	
		↔ ombitasviiri	0,93 (0,84–1,03)	0,93 (0,87–0,99)	0,92 (0,88–0,96)	
		↔ paritapreviiri	0,81 (0,65–1,01)	0,85 (0,71–1,01)	0,82 (0,67–1,01)	
ROHDOSVALMISTEET						
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>) Mekanismi: mäkikuisman aiheuttama CYP3A4:n induktio.	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ dasabuviiri ↓ ombitasviiri ↓ paritapreviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HIV-LÄÄKKEET: PROTEAASINESTÄJÄT						
Yleistietoa hoidosta potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio, sekä tietoa eri viruslääkitysten käytön mahdollisuuksista, ks. kohta 4.4 (Hoito potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio) ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin valmisteyhteenveto.						

Lääke- valmiste/ Mah- dollinen vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
Atatsanaviiri 300 mg kerran vuoro- kaudessa (otettuna kerralla) Mekanismi: parita- previiri- altistuksen suurene- minen saattaa johtua atatsana- viirin aiheutta- masta OATP:n estosta.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔ atatsanaviiri	0,91 (0,84–0,99)	1,01 (0,93–1,10)	0,90 (0,81–1,01)	Suositeltu atatsanaviiriannos on 300 mg, ilman ritonaviiria, yhdessä Exvieran + ombitasviirin/paritaprevii- rin/ritonaviirin kanssa. Atatsanaviiriannos on otettava samanaikaisesti Exvieran + ombitasviirin/paritaprevii- rin/ritonaviirin kanssa. Ombitasviirin/paritaprevii- rin/ritonaviirin sisältämä ritonaviiriannos tehostaa atatsanaviirin farmakokinetiikkaa Exvieran + ombitasviirin/paritaprevii- rin/ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↔ dasabuviiri	0,83 (0,71–0,96)	0,82 (0,71–0,94)	0,79 (0,66–0,94)	
		↓ ombitasviiri	0,77 (0,70–0,85)	0,83 (0,74–0,94)	0,89 (0,78–1,02)	
		↑ paritapreviiri	1,46 (1,06–1,99)	1,94 (1,34–2,81)	3,26 (2,06–5,16)	
Atatsanaviiri / ritonaviiri: 300/100 mg kerran vuoro- kaudessa. (anto illalla) Mekanismi: parita- previiri- altistuksen suurene- minen saattaa johtua atatsana- viirin aiheutta- masta OATP1B1/ B3:n ja CYP3A:n estosta ja ritonaviiri- lisäannoksen aiheutta- masta CYP3A:n estosta.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔ atatsanaviiri	1,02 (0,92–1,13)	1,19 (1,11–1,28)	1,68 (1,44–1,95)	Atatsanaviirin ja ombitasviirin/paritaprevii- rin/ritonaviirin + dasabuviirin yhdistelmä suurentaa bilirubiinipitoisuuksia, etenkin, jos ribaviriinia käytetään osana hepatiitti C:n hoitoa, ks. kohdat 4.4 ja 4.8.
		↔ dasabuviiri	0,81 (0,73–0,91)	0,81 (0,71–0,92)	0,80 (0,65–0,98)	
		↔ ombitasviiri	0,83 (0,72–0,96)	0,90 (0,78–1,02)	1,00 (0,89–1,13)	
		↑ paritapreviiri	2,19 (1,61–2,98)	3,16 (2,40–4,17)	11,95 (8,94–15,98)	
Darunaviiri	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↓ darunaviiri	0,92 (0,87–0,98)	0,76 (0,71–0,82)	0,52 (0,47–0,58)	Suositeltu dasabuviiriannos on 800 mg kerran vuorokaudessa, ilman
		↔ dasabuviiri	1,10 (0,88–1,37)	0,94 (0,78–1,14)	0,90 (0,76–1,06)	

Lääke- valmiste/ Mah- dollinen vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
800 mg kerran vuoro- kaudessa (annettuna samanaikais- esti) Mekanismi: tuntematon		↔ ombitasviiri	0,86 (0,77–0,95)	0,86 (0,79–0,94)	0,87 (0,82–0,92)	ritonaviiria, annosteltuna samanaikaisesti ombitasviirin/ paritapreviiriin/ ritonaviiriin + dasabuviiriin kanssa (ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri-valmisteen ritonaviiri-annos tehostaa darunaviiriin farmakokinetiikkaa). Tätä hoitoa voidaan käyttää, jos voimakasta proteasiinestäjä- resistenssiä ei ilmene (darunaviiri-resistenssiin liittyviä mutaatioita ei ilmene), ks. myös kohta 4.4.
		↑ paritapreviiri	1,54 (1,14–2,09)	1,29 (1,04–1,61)	1,30 (1,09–1,54)	
Darunaviiri/ ritonaviiri 600/100 mg kahdesti vuoro- kaudessa Mekanismi: tuntematon	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔ darunaviiri	0,87 (0,79–0,96)	0,80 (0,74–0,86)	0,57 (0,48–0,67)	Darunaviiria yhdessä ombitasviiriin/ paritapreviiriin/ ritonaviiriin + dasabuviiriin kanssa ei suositella potilaille, joilla on voimakas proteasiinestäjä- resistenssi. Exvieran + ombitasviiriin/ paritapreviiriin/ ritonaviiriin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↓ dasabuviiri	0,84 (0,67–1,05)	0,73 (0,62–0,86)	0,54 (0,49–0,61)	
		↓ ombitasviiri	0,76 (0,65–0,88)	0,73 (0,66–0,80)	0,73 (0,64–0,83)	
		↓ paritapreviiri	0,70 (0,43–1,12)	0,59 (0,44–0,79)	0,83 (0,69–1,01)	
Darunaviiri/ ritonaviiri 800/100 mg kerran vuoro- kaudessa (anto illalla) Mekanismi: tuntematon	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↑ darunaviiri	0,79 (0,70–0,90)	1,34 (1,25–1,43)	0,54 (0,48–0,62)	Darunaviiria yhdessä ombitasviiriin/ paritapreviiriin/ ritonaviiriin + dasabuviiriin kanssa ei suositella potilaille, joilla on voimakas proteasiinestäjä- resistenssi. Exvieran + ombitasviiriin/ paritapreviiriin/ ritonaviiriin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↓ dasabuviiri	0,75 (0,64–0,88)	0,72 (0,64–0,82)	0,65 (0,58–0,72)	
		↔ ombitasviiri	0,87 (0,82–0,93)	0,87 (0,81–0,93)	0,87 (0,80–0,95)	
		↓ paritapreviiri	0,70 (0,50–0,99)	0,81 (0,60–1,09)	1,59 (1,23–2,05)	
Lopinaviiri / ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuoro-	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔ lopinaviiri	0,87 (0,76–0,99)	0,94 (0,81–1,10)	1,15 (0,93–1,42)	Lopinaviiria/ritonaviiria 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa tai 800/200 mg kerran vuorokaudessa on vasta- aiheinen yhdessä
		↔ dasabuviiri	0,99 (0,75–1,31)	0,93 (0,75–1,15)	0,68 (0,57–0,80)	
		↔ ombitasviiri	1,14 (1,01–1,28)	1,17 (1,07–1,28)	1,24 (1,14–1,34)	

Lääkevalmiste/ Mahdollinen vaikutusmekanismi	SAMAN-AIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
kaudessa ¹ Mekanismi: Paritapreviiri-altistuksen suureneneminen saattaa johtua lopinaviirin ja suuremman ritonaviiriannoksen aiheuttamasta CYP3A:n/effluksikuljettajien estosta.		↑ paritapreviiri	2,04 (1,30–3,20)	2,17 (1,63–2,89)	2,36 (1,00–5,55)	dasabuviirin ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa paritapreviiri-altistusten suurenenemisen takia (ks. ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin valmisteyhteenveto).
HIV-LÄÄKKEET: EI-NUKLEOSIDIRAKENTEISET KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYYMIN ESTÄJÄT						
Rilpiviriini ² 25 mg kerran vuorokaudessa aamulla, ruokailun yhteydessä Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A:n esto.	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri	↑ rilpiviriini	2,55 (2,08–3,12)	3,25 (2,80–3,77)	3,62 (3,12–4,21)	Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä rilpiviriinin (kerran vuorokaudessa) kanssa voidaan harkita vain potilaille, joilla ei tiedetä olevan QT-ajan pidentymistä ja jotka eivät saa samanaikaisesti muuta QT-aikaa pidentävää lääkevalmistetta. Yhdistelmän käyttö edellyttää toistuvaa EKG-seurantaa, ks. kohta 4.4. Exvieran + ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↔ dasabuviiri	1,18 (1,02–1,37)	1,17 (0,99–1,38)	1,10 (0,89–1,37)	
		↔ ombitasviiri	1,11 (1,02–1,20)	1,09 (1,04–1,14)	1,05 (1,01–1,08)	
		↑ paritapreviiri	1,30 (0,94–1,81)	1,23 (0,93–1,64)	0,95 (0,84–1,07)	
Efavirentsi/emtrisi-tabiini/tenofoviiri-disoproksiili-fumaraatti 600/300/200 mg kerran vuorokaudessa	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri	Efavirentsi-pohjaisten (entsyymi-indukti) hoitojen samanaikainen anto paritapreviiri/ritonaviiri + dasabuviiri -hoidon kanssa suurensi ALAT-arvoja, ja tutkimus oli täten keskeytettävä ennenaikaisesti.			Efavirentsiä sisältävien hoitojen samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).	

Lääkevalmiste/ Mahdollinen vaikutusmekanismi	SAMAN-AIKAINEN LÄÄKITYS	VAIKUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
Mekanismi: efavirentsin mahdollisesti aiheuttama entsyymi-induktio.						
Nevirapiini Etraviriini	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ dasabuviiri ↓ ombitasviiri ↓ paritapreviiri				Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HIV-LÄÄKKEET: INTEGRAASISÄIKEEN SIIRRON ESTÄJÄ						
Dolutegraviiri 50 mg kerran vuorokaudessa Mekanismi: mahdollisesti paritapreviirin, dasabuviirin ja ombitasviirin aiheuttama UGT1A1:n esto ja ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↑ dolutegraviiri	1,22 (1,15–1,29)	1,38 (1,30–1,47)	1,36 (1,19–1,55)	Dolutegraviirin annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti Exvieran + ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa.
		↔ dasabuviiri	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasviiri	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritapreviiri	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Raltegraviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa Mekanismi: paritapreviirin, ombitasviirin ja dasabuviirin aiheuttama UGT1A1:n esto.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↑ raltegraviiri	2,33 (1,66–3,27)	2,34 (1,70–3,24)	2,00 (1,17–3,42)	Raltegraviirin tai Exvieran + ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
			Dasabuviiri-, paritapreviiri- ja ombitasviirialtistuksissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia samanaikaisen käytön aikana (verrattuna historiallisiin tietoihin).			

Lääke- valmiste/ Mah- dollinen vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
HIV-LÄÄKKEET: NUKLEOSIDIRAKENTEISET ESTÄJÄT						
Abakaviiri/ lamivudiini 600/300 mg kerran vuoro- kaudessa	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔ abakaviiri	0,87 (0,78–0,98)	0,94 (0,90–0,99)	Ei oleellinen	Abakaviirin tai lamivudiinin annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti Exvieran + ombitasviirin/ paritapreviirin/ ritonaviirin kanssa.
		↓ lamivudiini	0,78 (0,72–0,84)	0,88 (0,82–0,93)	1,29 (1,05–1,58)	
		↔ dasabuviiri	0,94 (0,86–1,03)	0,91 (0,86–0,96)	0,95 (0,88–1,02)	
		↔ ombitasviiri	0,82 (0,76–0,89)	0,91 (0,87–0,95)	0,92 (0,88–0,96)	
		↔ paritapre- viiri	0,84 (0,69–1,02)	0,82 (0,70–0,97)	0,73 (0,63–0,85)	
Emtrisi- tabiini/ tenofoviiri 200 mg kerran vuoro- kaudessa/ 300 mg kerran vuoro- kaudessa	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔ emtrisi- tabiini	1,05 (1,00–1,12)	1,07 (1,00–1,14)	1,09 (1,01–1,17)	Emtrisitabiinin/ tenofoviirin ja Exvieran + ombitasviirin/ paritapreviirin/ ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↔ tenofoviiri	1,07 (0,93–1,24)	1,13 (1,07–1,20)	1,24 (1,13–1,36)	
		↔ dasabuviiri	0,85 (0,74–0,98)	0,85 (0,75–0,96)	0,85 (0,73–0,98)	
		↔ ombitasviiri	0,89 (0,81–0,97)	0,99 (0,93–1,05)	0,97 (0,90–1,04)	
		↓ paritapreviir i	0,68 (0,42–1,11)	0,84 (0,59–1,17)	1,06 (0,83–1,35)	
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT						
Rosu- vastatiini 5 mg kerran vuoro- kaudessa Mekanismi: paritapre- viirin aiheuttama OATP1B:n esto ja dasabuviirin, paritapre- viirin ja ritonaviirin aiheuttama BCRP:n esto.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↑ rosuva- statiini	7,13 (5,11–9,96)	2,59 (2,09–3,21)	0,59 (0,51–0,69)	Rosuvastatiinin enimmäisvuorokausi- annos on 5 mg (ks. kohta 4.4).
		↔ dasabuviiri	1,07 (0,92–1,24)	1,08 (0,92–1,26)	1,15 (1,05–1,25)	
		↔ ombitasviiri	0,92 (0,82–1,04)	0,89 (0,83–0,95)	0,88 (0,83–0,94)	Exvieran + ombitasviirin/paritaprevii rin/ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↑ paritapreviir i	1,59 (1,13–2,23)	1,52 (1,23–1,90)	1,43 (1,22–1,68)	

Lääke- valmiste/ Mah- dollinen vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
Pravastatiini 10 mg kerran vuoro- kaudessa Mekanismi: parita- previirin aiheuttama OATP1B1:n esto.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↑ pravastatiini	1,37 (1,11–1,69)	1,82 (1,60–2,08)	Ei oleellinen	Pravastatiiniannos puolitetaan. Exvieran + ombitasviirin/ paritapreviirin/ ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↔ dasabuviiri	1,00 (0,87–1,14)	0,96 (0,85–1,09)	1,03 (0,91–1,15)	
		↔ ombitasviiri	0,95 (0,89–1,02)	0,94 (0,89–0,99)	0,94 (0,89–0,99)	
		↔ paritapreviiri	0,96 (0,69–1,32)	1,13 (0,92–1,38)	1,39 (1,21–1,59)	
Fluvastatiini Mekanismi: paritapre- viirin aiheuttama OATP1B:n/ BCRP:n esto. Pitava- statiini Mekanismi: paritapre- viirin aiheuttama OATP1B:n esto.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ fluvastatiini ↑ pitavastatiini ↔ dasabuviiri ↔ ombitasviiri ↔ paritapreviiri				Samanaikaista käyttöä fluvastatiinin ja pitavastatiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Fluvastatiini- ja pitavastatiinihoito on suositeltavaa keskeyttää hoidon ajaksi. Jos statiinihoito on tarpeen hoitojakson aikana, pravastatiini- tai rosuvastatiiniannos voidaan vaihtaa pienempään. Exvieran + ombitasviirin/ paritapreviirin/ ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääke- valmiste/ Mah- dollinen vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
IMMUNOSUPPRESSANTIT						
Siklosporiini 30 mg kerran vuoro- kaudessa kerta-annos ³ Mekanismi: siklo- sporiiniin kohdistuva vaikutus johtuu ritonaviirin aiheutta- masta CYP3A4:n estosta ja paritapreviir ialtistuksen suurene- minen saattaa johtua siklo- sporiinin aiheutta- masta OATP:n/BC RP:n/P-gp:n estosta.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↑ siklosporiini	1,01 (0,85–1,20)	5,82 (4,73–7,14)	15,8 (13,8–18,09)	Kun samanaikainen anto Exvieran ja ombitasviirin/ paritapreviirin/ ritonaviirin kanssa aloitetaan, siklosporiinin kokonaisvuorokausi- annoksesta annetaan yksi viidesosa kerran vuorokaudessa ombitasviiri/parita- previiri/ritonaviiri- hoidon kanssa. Siklosporiinipitoisuutta on seurattava ja annosta ja/tai antotiheyttä on muutettava tarvittaessa. Exvieran + ombitasviirin/ paritapreviirin/ ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↓ dasabuviiri	0,66 (0,58–0,75)	0,70 (0,65–0,76)	0,76 (0,71–0,82)	
		↔ ombitasviiri	0,99 (0,92–1,07)	1,08 (1,05–1,11)	1,15 (1,08–1,23)	
		↑ paritapreviiri	1,44 (1,16–1,78)	1,72 (1,49–1,99)	1,85 (1,58–2,18)	
Takrolimuusi 2 mg kerta- annos ⁴ Mekanismi: takrolimuusiin kohdistuva vaikutus johtuu ritonaviirin aiheutta- masta CYP3A4:n estosta.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↑ takrolimuusi	3,99 (3,21–4,97)	57,1 (45,5–71,7)	16,6 (13,0–21,2)	Kun samanaikainen anto dasabuviirin ja ombitasviirin/ paritapreviirin/ ritonaviirin kanssa aloitetaan, takrolimuusia annetaan 0,5 mg kerran viikossa. Takrolimuusipitoisuutta on seurattava ja annosta ja/tai antotiheyttä on muutettava tarvittaessa. Exvieran + ombitasviirin/ paritapreviirin/ ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↔ dasabuviiri	0,85 (0,73–0,98)	0,90 (0,80–1,02)	1,01 (0,91–1,11)	
		↔ ombitasviiri	0,93 (0,88–0,99)	0,94 (0,89–0,98)	0,94 (0,91–0,96)	
		↓ paritapreviiri	0,57 (0,42–0,78)	0,66 (0,54–0,81)	0,73 (0,66–0,80)	
RAUTAA KELATOIVAT LÄÄKEAINEET						
Deferasiroksi	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ dasabuviiri				Deferasiroksi saattaa suurentaa dasabuviirialtistuksia, joten sitä on käytettävä varoen.

Lääke- valmiste/ Mah- dollinen vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
MS-TAUTILÄÄKKEET						
Teriflunomidi	Exviera + ombitasviiri/ paritapre- viiri/riton- aviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ dasabuviiri				Teriflunomidi saattaa suurentaa dasabuviirialtistuksia, joten sitä on käytettävä varoen.
OPIOIDIT						
Metadoni 20–120 mg kerran vuoro- kaudessa ⁵	Exviera + ombitasviiri/ paritapre- viiri/ ritonaviiri	↔ R- metadoni	1,04 (0,98–1,11)	1,05 (0,98–1,11)	0,94 (0,87–1,01)	Metadonin ja Exvieran + ombitasviirin/ paritapre- viirin/ ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↔ S- metadoni	0,99 (0,91–1,08)	0,99 (0,89–1,09)	0,86 (0,76–0,96)	
		↔ ombitasviiri/paritapre- viiri ja dasabuviiri (perustuu tutkimusten ristikkäisvertailuun)				
Buprenorfiini/ naloksoni 4–24 mg/1– 6 mg kerran vuoro- kaudessa ⁵ Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto ja paritapre- viirin, ombitas- viirin ja dasabuviirin aiheuttama UGT:n esto.	Exviera + ombitasviiri/ paritapre- viiri/ ritonaviiri	↑ bupre- norfiini	2,18 (1,78–2,68)	2,07 (1,78–2,40)	3,12 (2,29–4,27)	Buprenorfiinin/ naloksonin ja Exvieran + ombitasviirin/ paritapre- viirin/ ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↑ norbuprenor- fiini	2,07 (1,42–3,01)	1,84 (1,30–2,60)	2,10 (1,49–2,97)	
		↑ naloksoni	1,18 (0,81–1,73)	1,28 (0,92–1,79)	Ei oleellinen	
		↔ ombitasviiri/paritapre- viiri ja dasabuviiri (perustuu tutkimusten ristikkäisvertailuun)				
LIHASRELAKSANTIT						
Karisopro- doli 250 mg kerta-annos Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP2C19- induktio.	Exviera + ombitasviiri/ paritapre- viiri/ ritonaviiri	↓ karisoprodol- i	0,54 (0,47–0,63)	0,62 (0,55–0,70)	Ei oleellinen	Karisoprodolin annosta ei tarvitse muuttaa; annosta suurennetaan, jos kliinisesti aiheellista.
		↔ dasabuviiri	0,96 (0,91–1,01)	1,02 (0,97–1,07)	1,00 (0,92–1,10)	
		↔ ombitasviiri	0,98 (0,92–1,04)	0,95 (0,92–0,97)	0,96 (0,92–0,99)	
		↔ paritapre- viiri	0,88 (0,75–1,03)	0,96 (0,85–1,08)	1,14 (1,02–1,27)	
Syklobentsa- priini 5 mg kerta- annos Mekanismi:	Exviera + ombitasviiri/ paritapre- viiri/ ritonaviiri	↓ syklobentsa- priini	0,68 (0,61–0,75)	0,60 (0,53–0,68)	Ei oleellinen	Syklobentsapriinin annosta ei tarvitse muuttaa; annosta suurennetaan, jos kliinisesti aiheellista.
		↔ dasabuviiri	0,98 (0,90–1,07)	1,01 (0,96–1,06)	1,13 (1,07–1,18)	
		↔ ombitasviiri	0,98 (0,92–1,04)	1,00 (0,97–1,03)	1,01 (0,98–1,04)	

Lääke- valmiste/ Mah- dollinen vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
mahdoli- sesti ritonaviirin aiheutta- masta CYP1A2:n induktiosta johtuva pienene- minen		↔ paritapreviiri	1,14 (0,99–1,32)	1,13 (1,00–1,28)	1,13 (1,01–1,25)	
EUFORISOIVAT KIPULÄÄKKEET						
Parasetamoli (kiinteä- annoksen hydrokodoni /paraseta- moli) 300 mg kerta-annos	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔ parasetamoli	1,02 (0,89–1,18)	1,17 (1,09–1,26)	Ei oleellinen	Parasetamolinnosta ei tarvitse muuttaa, kun Exvieraa + ombitasviiriä/paritaprevii- ria/ritonaviiriä käytetään samanaikaisesti.
		↔ dasabuviiri	1,13 (1,01–1,26)	1,12 (1,05–1,19)	1,16 (1,08–1,25)	
		↔ ombitasviiri	1,01 (0,93–1,10)	0,97 (0,93–1,02)	0,93 (0,90–0,97)	
		↔ paritapreviiri	1,01 (0,80–1,27)	1,03 (0,89–1,18)	1,10 (0,97–1,26)	
Hydro- kodoni (kiinteä- annoksen hydrokodoni /paraseta- moli) 5 mg kerta- annos Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↑ hydrokodoni	1,27 (1,14–1,40)	1,90 (1,72–2,10)	Ei oleellinen	Hydrokodoniannoksen puolittamista ja/tai kliinistä seuranta on harkittava, kun Exvieraa + ombitasviiriä/paritaprevii- ria/ritonaviiriä käytetään samanaikaisesti.
Dasabuviiriä, ombitasviiriä ja paritapreviiriä koskevat muutokset ovat samat kuin edellä parasetamolinn yhteydessä kuvatut.						
PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT						
Omepratsoli 40 mg kerran vuoro- kaudessa Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP2C19- induktio.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↓ omepratsoli	0,62 (0,48–0,80)	0,62 (0,51–0,75)	Ei oleellinen	Suurempia omepratsoliannoksia on käytettävä, jos kliinisesti aiheellista.
		↔ dasabuviiri	1,13 (1,03–1,25)	1,08 (0,98–1,20)	1,05 (0,93–1,19)	
		↔ ombitasviiri	1,02 (0,95–1,09)	1,05 (0,98–1,12)	1,04 (0,98–1,11)	Exvieran + ombitasviirin/ paritapreviirin/ ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↔ paritapreviiri	1,19 (1,04–1,36)	1,18 (1,03–1,37)	0,92 (0,76–1,12)	

Lääke- valmiste/ Mah- dollinen vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
Esome- pratsoli Lanso- pratsoli Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP2C19:n induktio.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ esomepratsoli, lansopratsoli				Suurempia esomepratsoli- /lansopratsoliannoksia on käytettävä, jos kliinisesti aiheellista.
SEDATIIVIT / UNILÄÄKKEET						
Tsolpideemi 5 mg kerta- annos	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↔ tsolpideemi	0,94 (0,76–1,16)	0,95 (0,74–1,23)	Ei oleellinen	Tsolpideemin ja Exvieran + ombitasviirin/ paritapreviirin/ ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↔ dasabuviiri	0,93 (0,84–1,03)	0,95 (0,84–1,08)	0,92 (0,83–1,01)	
		↔ ombitasviiri	1,07 (1,00–1,15)	1,03 (1,00–1,07)	1,04 (1,00–1,08)	
		↓ paritapreviiri	0,63 (0,46–0,86)	0,68 (0,55–0,85)	1,23 (1,10–1,38)	
Diatsepaami 2 mg kerta- annos Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP2C19:n induktio.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↓ diatsepaami	1,18 (1,07–1,30)	0,78 (0,73–0,82)	Ei oleellinen	Diatsepaamin annosta ei tarvitse muuttaa; annosta suurennetaan, jos kliinisesti aiheellista.
		↓ nor- diatsepaami	1,10 (1,03–1,19)	0,56 (0,45–0,70)	Ei oleellinen	
		↔ dasabuviiri	1,05 (0,98–1,13)	1,01 (0,94–1,08)	1,05 (0,98–1,12)	
		↔ ombitasviiri	1,00 (0,93–1,08)	0,98 (0,93–1,03)	0,93 (0,88–0,98)	
		↔ paritapreviiri	0,95 (0,77–1,18)	0,91 (0,78–1,07)	0,92 (0,82–1,03)	
Alpratsolaami 0,5 mg kerta-annos Mekanismi: ritonaviirin aiheuttama CYP3A4:n esto.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	↑ alpratsolaami	1,09 (1,03–1,15)	1,34 (1,15–1,55)	Ei oleellinen	Potilaiden kliininen seuranta on suositeltavaa. Alpratsolaamiannoksen pienentämistä voidaan harkita kliinisen vasteen perusteella.
		↔ dasabuviiri	0,93 (0,83–1,04)	0,98 (0,87–1,11)	1,00 (0,87–1,15)	
		↔ ombitasviiri	0,98 (0,93–1,04)	1,00 (0,96–1,04)	0,98 (0,93–1,04)	Exvieran + ombitasviirin/ paritapreviirin/ ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa.
		↔ paritapreviiri	0,91 (0,64–1,31)	0,96 (0,73–1,27)	1,12 (1,02–1,23)	

Lääke- valmiste/ Mah- dollinen vaikutus- mekanismi	SAMAN- AIKAINEN LÄÄ- KITYS	VAI- KUTUS	C _{max}	AUC	C _{trough}	Kliiniset kommentit
KILPIRAUHASHORMONIT						
Levo- tyroksiini Mekanismi: Paritapreviir in, ombitasviiri n ja dasabuviirin aiheuttama UGT1A1:n esto.	Exviera + ombitasviiri/ paritapreviiri /ritonaviiri	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ levotyroksiini				Seuranta ja levotyroksiinin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen
<ol style="list-style-type: none"> 1. Myös lopinaviiria/ritonaviiria annettiin 800/200 mg kerran vuorokaudessa (illalla) dasabuviirin ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa. Vaikutus virukseen vaikuttavien lääkeaineiden ja lopinaviirin C_{max}- ja AUC-arvoihin oli samaa luokkaa kuin lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa + dasabuviiri + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri -hoidossa. 2. Tutkimuksessa myös rilpiviriiniä annettiin illalla ruokailun yhteydessä ja 4 tunnin kuluttua päivällisestä yhdessä Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri -hoidon kanssa. Vaikutus rilpiviriinialtistuksiin oli samaa luokkaa kuin hoidossa, jossa rilpiviriiniä annettiin aamulla ruokailun yhteydessä yhdessä Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri -yhdistelmän kanssa. 3. 100 mg pelkkää siklosporiinia, 30 mg siklosporiinia yhdessä Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa. Siklosporiinin annosnormalisoitu suhde on ilmoitettu yhdessä Exvieran + ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa esiintyvien yhteisvaikutusten osalta. 4. Pelkkää takrolimuusia annosteltiin 2 mg ja 2 mg takrolimuusia annettiin yhdessä Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa. Takrolimuusin annosnormalisoitu suhde on ilmoitettu yhdessä Exvieran + ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa esiintyvien yhteisvaikutusten osalta. 5. Metadonille, buprenorfiinille ja naloksonille ilmoitetut annosnormalisoidut parametrit. <p>Huom. Exviera- ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiriannokset olivat: ombitasviiri 25 mg, paritapreviiri 150 mg, ritonaviiri 100 mg, kerran vuorokaudessa ja dasabuviiri 400 mg kahdesti vuorokaudessa tai 250 mg kahdesti vuorokaudessa. Dasabuviiri-altistukset 400 mg:n lääkemuodon ja 250 mg tabletin yhteydessä ovat samanlaiset. Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiria annettiin toistuvina annoksina kaikissa yhteisvaikutustutkimuksissa lukuun ottamatta niitä, joissa käytettiin karbamatsepiinia, gemfibrotsiilia, ketokonatsolia ja sulfametoksatsolia/trimetopriimia.</p>						

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

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

Naispotilaat: Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ei saa antaa ribaviriinia, elleivät he käytä tehokasta ehkäisy menetelmää ribaviriinihoidon aikana ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä.

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

Etinyyliestradioli on vasta-aiheinen yhdessä Exvieran kanssa (ks. kohta 4.3). Lisätietoa tietyistä hormonaalisista ehkäisyvalmisteista, ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

Raskaus

Exvieran käytöstä raskaana oleville naisille on vain hyvin vähän tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Exvieran käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Jos ribaviriinia käytetään yhdessä Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa, ribaviriinin raskaudenaikaisen käytön vasta-aiheet ovat voimassa (ks. myös ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö dasabuviiri ja metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet dasabuviirin ja metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Koska lääkevalmiste voi aiheuttaa imetettäville vauvoille haittavaikutuksia, on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Exviera-hoito ottaen huomioon hoidon tärkeys äidille. Ribaviriinia saavat potilaat, ks. myös ribaviriinin valmisteyhteenveto.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että Exvieran, ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin ja ribaviriinin yhdistelmän käytön aikana on ilmoitettu väsymystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuusyhteenveto perustuu yhdistettyihin vaiheen 2 ja 3 kliinisiin tutkimuksiin yli 2 600 tutkittavalla, jotka saivat Exviera ja ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman.

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

Exviera ja ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ilman ribaviriinia saaneilla tutkittavilla ribaviriiniin tyypillisesti liittyviä haittapahtumia (esim. pahoinvointia, unettomuutta, anemiaa) esiintyi vähemmän, eikä kukaan tutkittavista (0/588) lopettanut hoitoa pysyvästi haittavaikutusten takia.

Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri -hoidon turvallisuusprofiili oli samaa luokkaa potilailla, joilla ei ollut kirroosia, ja potilailla, joilla oli kompensoitunut kirroosi, lukuun ottamatta ohimenevän hyperbilirubinemian lisääntymistä, kun hoitoon kuului ribaviriini.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 luetellaan haittavaikutukset, joiden kohdalla ribaviriinia sisältävän tai sisältämättömän dasabuviiri + paritapreviiri/ombitasviiri/ritonaviiri -hoidon ja haittatapahtuman välisen syy-yhteyden mahdollisuus on vähintään kohtalainen. Useimpien taulukossa 3 mainittujen haittavaikutusten vaikeusaste oli 1 Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiriä sisältävissä hoidoissa.

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

Taulukko 3. Haittavaikutukset, jotka liittyivät Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri -hoitoon tai Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri + ribaviriini -hoitoon

Esiintymistiheys	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri + ribaviriini* N = 2 044	Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri N = 588
<i>Veri ja imukudos</i>		
Yleiset	Anemia	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
Hyvin yleiset	Unettomuus	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Hyvin yleiset	Pahoinvointi	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		
Hyvin yleiset	Kutina	
Yleiset		Kutina
Harvinaiset	Angioedeema	Angioedeema
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Hyvin yleiset	Astenia Väsytys	

*Tiedot sisältävät kaikki vaiheen 2 ja 3 tutkimusten tutkittavat, joilla oli genotyypin 1 infektiota (myös tutkittavat, joilla oli kirroosi). Huom. Laboratorioarvojen poikkeavuudet, ks. taulukko 4.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Poikkeavat laboratorioarvot

Valittujen laboratorioparametrien muutokset on kuvattu taulukossa 4. Rinnakkaistaulukoinnin tarkoituksena on yksinkertaistaa tietojen esittämistä. Tutkimuksia ei pidä vertailla suoraan, jos tutkimusasetelmat ovat erilaiset.

Taulukko 4. Valitut hoidon aikana ilmenneet laboratorioarvojen poikkeavuudet

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

Seerumin ALAT-arvon kohoaminen

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

Seerumin bilirubiiniarvon kohoaminen

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

Maksasiirteiden saaneet potilaat

Kokonaisturvallisuusprofiili siirteiden saaneilla, (immunosuppressantilääkevalmisteiden lisäksi) Exviera, ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiriä ja ribaviriinia käyttäneillä HCV-potilailla oli

samankaltainen kuin vaiheen 3 tutkimuksissa Exvieraa, ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja ribaviriinia käyttäneillä tutkittavilla. Joitain haittavaikutuksia esiintyi tosin useammin. 10 tutkittavalla (29,4 %) vähintään yksi hemoglobiiniarvo oli lähtötilanteen jälkeen alle 10 g/dl. Ribaviriiniannosta muutettiin hemoglobiiniarvon pienenemisen takia 10 tutkittavalla 34:stä (29,4 %) ja 2,9 %:lla (1/34) ribaviriinihoito keskeytettiin. Ribaviriiniannoksen muuttaminen ei vaikuttanut pitkäkestoisen virologisen vasteen prosenttimääriin. Erytropoietiinia tarvitsi 5 tutkittavaa, joista kaikilla ribaviriinihoidon aloitusannos oli 1 000–1 200 mg/vrk. Kenellekään tutkittavista ei tehty verensiirtoa.

Potilaat, joilla on samanaikainen HIV/HCV-infektio

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

Markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Maksa ja sappi: Maksan dekompensoitua ja maksan vajaatoimintaa on havaittu hoidon aikana, kun Exvieraa ja ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria on käytetty yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman (ks. kohta 4.4). Tapahtumien yleisyyttä ei tunneta.

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Suurin dokumentoitu terveille koehenkilöille annettu dasabuviirikerta-annos oli 2 g. Tutkimuslääkkeeseen liittyviä haittavaikutuksia tai kliinisesti merkitseviä laboratorioarvojen poikkeavuuksia ei havaittu. Yliannostustapauksissa suositellaan, että potilasta seurataan haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta ja asianmukainen oireenmukainen hoito aloitetaan viipymättä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AX16

Vaikutusmekanismi

Dasabuviiri on virusgenomin replikaation kannalta olennaisen NS5B:n geenin koodaaman HCV-RNA-riippuvaisen RNA-polymeraasin ei-nukleosidirakenteinen estäjä.

Yhdessä dasabuviirin kanssa annettu ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri sisältää kolmea virukseen vaikuttavaa lääkeainetta, joilla on erilaiset vaikutusmekanismit ja ei-päällekkäiset resistenssiprofiilit

HCV:n täsmähoitoon viruksen elinkaaren eri vaiheissa. Ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin farmakologiset ominaisuudet, ks. valmisteyhteenveto.

Aktiivisuus soluviljelmissä ja biokemiallisissa tutkimuksissa

HCV-replikonin soluviljelmämäärityksissä dasabuviirin EC₅₀-arvoksi saatiin genotyyppi 1a-H77 -kannalla 7,7 nM ja genotyyppi 1b-Con1 -kannalla 1,8 nM. Dasabuviirin aktiivisuus replikonissa heikentyi 12–13-kertaisesti 40-prosenttisessa ihmisen plasmassa. HCV-replikonin soluviljelmämäärityksissä dasabuviirin EC₅₀-keskiarvoksi saatiin NS5B:n sisältävillä replikoneilla aiemmin hoitamattomien genotyyppi 1a -isolaateissa 0,77 nM (vaihteluväli 0,4–2,1 nM; n = 11) ja aiemmin hoitamattomien genotyyppi 1b -isolaateissa 0,46 nM (vaihteluväli 0,2–2 nM; n = 10). Biokemiallisessa määrityksessä dasabuviiri esti genotyyppien 1a ja 1b polymeraaseja. IC₅₀-keskiarvo oli 4,2 nM (vaihteluväli 2,2–10,7 nM; n = 7).

HCV-replikonin soluviljelmämäärityksissä dasabuviirin M1-metaboliitin EC₅₀-arvoksi saatiin genotyyppi 1a-H77 -kannalla 39 nM ja genotyyppi 1b-Con1 -kannalla 8 nM. M1-metaboliitin aktiivisuus heikentyi 3–4-kertaisesti 40-prosenttisessa ihmisen plasmassa. Biokemiallisissa määrityksissä dasabuviirin aktiivisuus HCV-genotyyppien 2a, 2b, 3a ja 4a NS5B-polymeraaseja vastaan oli heikentynyt (IC₅₀-arvojen vaihteluväli: 900 nM – > 20 µM).

Resistenssi

Soluviljelmissä

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

Genotyypissä 1a C316Y-, M414T-, Y448H-, A553T-, G554S-, S556G/R- ja Y561H-substituutiot HCV:n NS5B-proteiinissa vähensivät herkkyyttä dasabuviirille. Genotyypin 1a replikonissa M414T-, S556G- tai Y561H-substituutiot heikensivät dasabuviirin aktiivisuutta 21–32-kertaisesti, A553T-, G554S- tai S556R-substituutiot 152–261-kertaisesti ja C316Y- ja Y448H-substituutiot 1 472- ja 975-kertaisesti. G558R- ja D559G/N-substituutioita tarkasteltiin hoidon aikana syntyneinä substituutioina, mutta dasabuviirin aktiivisuutta näitä variantteja vastaan ei voitu arvioida heikon replikaatiokyvyn takia. Genotyypissä 1b C316N-, C316Y-, M414T-, Y448H- ja S556G-substituutiot HCV:n NS5B-proteiinissa vähensivät herkkyyttä dasabuviirille. C316N-substituutio heikensi dasabuviirin aktiivisuutta 5-kertaisesti, S556G 11-kertaisesti, M414T tai Y448H 46-kertaisesti ja C316Y 1 569-kertaisesti genotyypin 1b replikonissa. Dasabuviirin täysi aktiivisuus säilyi nukleosidin sitoutumiskohdassa S282T-substituution sisältäviä replikoneja vastaan, alemmassa thumb-kohdassa M423T-substituution sisältäviä replikoneja vastaan ja ylemmässä thumb-kohdassa P495A/S-, P496S- tai V499A-substituution sisältäviä replikoneja vastaan.

Lähtötilanteen HCV-substituutioiden/polymorfismien vaikutus hoitovasteeseen

Lähtötilanteen NS3/4A-, NS5A- tai NS5B-substituutioiden/polymorfismien ja hoitotulosten välisen suhteen arvioimiseksi suositushoidoissa tehtiin yhdistetty analyysi tutkittavilla, jotka saivat dasabuviiria, ombitasviiria ja paritapreviiria ribaviriinin kanssa tai ilman vaiheen 2b ja 3 kliinisissä tutkimuksissa.

Tässä analyysissä yli 500:ssa lähtötilanteen genotyyppi 1a -näytteessä yleisimmin havaitut resistenssiin liittyvät variantit olivat M28V (7,4 %) NS5A:ssa ja S556G (2,9 %) NS5B:ssä. Vaikka Q80K-polymorfismia esiintyi runsaasti NS3:ssa (41,2 % näytteistä), sen tuottama paritapreviiriresistenssi on minimaalinen. NS3:n aminohappokohdissa R155 ja D168 resistenssiin liittyviä variantteja havaittiin lähtötilanteessa harvoin (alle 1 %). Tässä analyysissä yli 200:ssa lähtötilanteen genotyyppi 1b -näytteessä yleisimmin havaitut resistenssiin liittyvät variantit olivat Y93H (7,5 %) NS5A:ssa ja C316N (17,0 %) ja S556G (15 %) NS5B:ssä. Ottaen huomioon suositeltujen hoitojen virologisen epäonnistumisen pienen määrän HCV-genotyypin 1a ja 1b

infektiopotilailla, lähtötilanteen variantit näyttävät vaikuttavan vain vähän pitkäkestoisen virologisen vasteen saavuttamisen todennäköisyyteen.

Kliinisissä tutkimuksissa

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

Taulukko 5. Hoidon aikana syntyneet aminohapposubstituutiot Exvieraa ja ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviriinia yhdessä ribaviriinin kanssa ja ilman saaneiden tutkittavien poolatussa analyysissä vaiheen 2b ja vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa (N = 2 510)

Kohde	Syntyneet aminohapposubstituutiot ^a	Genotyyppi 1a N = 67 ^b % (n)	Genotyyppi 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 %	--

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

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

Resistenssiin liittyvien substituutioiden pysyvyys

Dasabuviirin (NS5B:ssä), ombitasviirin (NS5A:ssa) ja paritapreviirin (NS3:ssa) resistenssiin liittyvien aminohapposubstituutioiden pysyvyyttä arvioitiin HCV-genotyypin 1a infektiopotilailla vaiheen 2b tutkimuksissa. Dasabuviirihoitoon aikana syntyneitä variantteja M414T, G554S, S556G, G558R tai D559G/N havaittiin NS5B:ssä 34 tutkittavalla. Ombitasviiri-hoidon aikana syntyneitä variantteja

M28T, M28V tai Q30R havaittiin NS5A:ssa 32 tutkittavalla. Paritapreiviirihoidon aikana syntyneitä variantteja V36A/M, R155K tai D168V havaittiin NS3:ssa 47 tutkittavalla.

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

Vaikka resistenssiin liittyvän substituution sisältävää virusta ei havaita, tämä ei viittaa siihen, että resistenttiä virusta ei enää ole kliinisesti merkitsevässä määrin. Exviera- ja ombitasviiri/paritapreiviiri/ritonaviiri-resistenssiin liittyvän substituution sisältävän viruksen ilmaantumisen tai pysyvyyden pitkäaikaista kliinistä vaikutusta tulevaan hoitoon ei tunneta.

Ristiresistenssi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Taulukko 6. Vaiheen 3 maailmanlaajuiset monikeskustutkimukset, joissa arvioitiin Exviera ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman.

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

Kaikissa seitsemässä tutkimuksessa Exviera-annos oli 250 mg kahdesti vuorokaudessa ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiriannos 25/150/100 mg kerran vuorokaudessa. Ribaviriinia saaneilla tutkittavilla ribaviriiniannos oli 1 000 mg/vrk alle 75 kg painaville tai 1 200 mg/vrk vähintään 75 kg painaville.

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

Kliiniset tutkimukset aiemmin hoitamattomilla aikuisilla

SAPPHIRE-I – genotyyppi 1, aiemmin hoitamattomat

SAPPHIRE-I oli satunnaistettu, maailmanlaajuinen, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus 631:llä aiemmin hoitamattomalla aikuisella, joilla oli krooninen HCV-genotyyppi 1 infektiota mutta ei kirroosia. Exviera ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri annettiin 12 hoitoviikon ajan yhdessä ribaviriinin kanssa. Lumeryhmään satunnaistetut tutkittavat saivat lumetta

12 viikon ajan, minkä jälkeen he saivat avointa Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri -hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa 12 viikon ajan.

Hoidettujen tutkittavien (N = 631) mediaani-ikä oli 52 vuotta (vaihteluväli: 18–70), 54,5 % oli miehiä, 5,4 % oli mustaihoisia, 16,2 %:lla painoindeksi oli vähintään 30 kg/m², 15,2 %:lla oli anamneesissa masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö, 69,3 %:lla oli IL28B ei-CC -genotyyppi, 79,1 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 15,4 %:lla oli portaalinen fibroosi (F2) ja 8,7 %:lla bridging-tyyppinen fibroosi (F3), 67,7 %:lla oli HCV-genotyypin 1a infektio, 32,3 %:lla oli HCV-genotyypin 1b infektio.

Taulukossa 7 on ilmoitettu SVR12-prosentit aiemmin hoitamattomilla tutkittavilla, joilla oli genotyypin 1 infektio ja jotka saivat Exviera ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yhdessä ribaviriinin kanssa 12 viikon ajan SAPHIRE-I-tutkimuksessa.

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

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

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

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

PEARL-III – genotyyppi 1b, aiemmin hoitamattomat

PEARL-III oli satunnaistettu, maailmanlaajuinen, kaksoissokkoutettu, kontrolloitu monikeskustutkimus 419:llä aiemmin hoitamattomalla aikuisella, joilla oli krooninen HCV-genotyypin 1b infektio mutta ei kirroosia. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Exviera ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman 12 hoitoviikon ajan.

Hoidettujen tutkittavien (N = 419) mediaani-ikä oli 50 vuotta (vaihteluväli: 19–70), 45,8 % oli miehiä, 4,8 % oli mustaihoisia, 16,5 %:lla painoindeksi oli vähintään 30 kg/m², 9,3 %:lla oli anamneesissa masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö, 79,0 %:lla oli IL28B ei-CC -genotyyppi, 73,3 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 20,3 %:lla oli portaalinen fibroosi (F2) ja 10,0 %:lla bridging-tyyppinen fibroosi (F3).

Taulukossa 8 on ilmoitettu SVR12-prosentit aiemmin hoitamattomilla HCV-genotyypin 1b infektiopotilailla, jotka saivat Exviera ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman 12 viikon ajan PEARL III -tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ilman ribaviriinia -ryhmässä SVR12-prosentit olivat samaa luokkaa (100 %) kuin Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri + ribaviriini -ryhmässä (99,5 %).

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

Hoitotulos	Exviera ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri 12 viikon ajan					
	Ribaviriinin kanssa			Ilman ribaviriinia		
	n/N	%	95 % Iv	n/N	%	95 % Iv
Kokonais-SVR12	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	8,2; 100,0
Tulos potilailla, jotka eivät saaneet SVR12-vastetta						
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	1/210	0,5		0/209	0	
Relapsi	0/210	0		0/209	0	
Muu	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – genotyyppi 1a, aiemmin hoitamattomat

PEARL-IV oli satunnaistettu, maailmanlaajuinen, kaksoissokkoutettu, kontrolloitu monikeskustutkimus 305:llä aiemmin hoitamattomalla aikuisella, joilla oli krooninen HCV-genotyypin 1a infektio mutta ei kirroosia. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:2 saamaan Exviera ja ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman 12 hoitoviikon ajan.

Hoidettujen tutkittavien (N = 305) mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 19–70), 65,2 % oli miehiä, 11,8 % oli mustaihoisia, 19,7 %:lla painoindeksi oli vähintään 30 kg/m², 20,7 %:lla oli anamneesissa masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö, 69,2 %:lla oli IL28B ei-CC -genotyyppi, 86,6 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 18,4 %:lla oli portaalinen fibroosi (F2) ja 17,7 %:lla bridging-tyyppinen fibroosi (F3).

Taulukossa 9 on ilmoitettu SVR12-prosentit aiemmin hoitamattomilla HCV-genotyypin 1a infektiopotilailla, jotka saivat Exviera ja ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman 12 viikon ajan PEARL IV -tutkimuksessa. Exviera ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ilman ribaviriinia ei ollut huonompi kuin Exviera ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yhdessä ribaviriinin kanssa.

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

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

Kliiniset tutkimukset aiemmin peginterferonia + ribaviriinia saaneilla aikuisilla

SAPPHIRE-II – genotyyppi 1, aiemmin peginterferonia + ribaviriinia saaneet

SAPPHIRE-II oli satunnaistettu, maailmanlaajuinen, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus 394 tutkittavalla, joilla oli krooninen HCV-genotyypin 1 infektio mutta ei kirroosia ja jotka eivät olleet saaneet pitkäkestoista virologista vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon. Exviera ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiriä annettiin yhdessä ribaviriinin kanssa 12 hoitoviikon ajan. Lumeryhmään satunnaistetut tutkittavat saivat lumetta 12 viikon ajan, minkä jälkeen he saivat Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri -hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa 12 viikon ajan.

Hoidettujen tutkittavien (N = 394) mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 19–71), 49,0 % ei ollut saanut vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon, 21,8 % oli saanut osittaisen vasteen aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon ja 29,2 % oli saanut relapsin aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa, 57,6 % oli miehiä, 8,1 % oli mustaihoisia, 19,8 %:lla painoindeksi oli vähintään 30 kg/m², 20,6 %:lla oli anamneesissa masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö, 89,6 %:lla oli IL28B ei-CC -genotyyppi, 87,1 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 17,8 %:lla oli portaalinen fibroosi (F2) ja 14,5 %:lla bridging-tyyppinen fibroosi (F3), 58,4 %:lla oli HCV-genotyypin 1a infektio, 41,4 %:lla oli HCV-genotyypin 1b infektio.

Taulukossa 10 on ilmoitettu SVR12-prosentit aiemmin hoidetuilla tutkittavilla, joilla oli genotyypin 1 infektio ja jotka saivat Exviera ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiriä yhdessä ribaviriinin kanssa 12 viikon ajan SAPPHIRE-II-tutkimuksessa.

Taulukko 10. SVR12 aiemmin peginterferonia + ribaviriinia saaneilla HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla SAPPHERE-II-tutkimuksessa

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

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

PEARL-II – genotyyppi 1b, aiemmin peginterferonia + ribaviriinia saaneet

PEARL-II oli satunnaistettu, maailmanlaajuinen, avoin monikeskustutkimus 179 aikuisella, joilla oli krooninen HCV-genotyypin 1b infektio mutta ei kirroosia ja jotka eivät olleet saaneet pitkäkestoista virologista vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan Exvieraata ja ombitasviiriä/paritapreviiriä/ritonaviiriä yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman 12 hoitoviikon ajan.

Hoidettujen tutkittavien (N = 179) mediaani-ikä oli 57 vuotta (vaihteluväli: 26–70), 35,2 % ei ollut saanut vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon, 28,5 % oli saanut osittaisen vasteen aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon ja 36,3 % oli saanut relapsin aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa, 54,2 % oli miehiä, 3,9 % oli mustaihoisia, 21,8 %:lla painoindeksi oli vähintään 30 kg/m², 12,8 %:lla oli anamneesissa masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö, 90,5 %:lla oli IL28B ei-CC -genotyyppi, 87,7 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 17,9 %:lla oli portaallinen fibroosi (F2) ja 14,0 %:lla bridging-tyyppinen fibroosi (F3).

Taulukossa 11 on ilmoitettu SVR12-prosentit aiemmin hoidetuilla HCV-genotyypin 1b infektiopotilailla, jotka saivat Exvieraata ja ombitasviiriä/paritapreviiriä/ritonaviiriä yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman 12 viikon ajan PEARL II -tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ilman ribaviriinia -ryhmässä SVR12-prosentit (100 %) olivat samaa luokkaa kuin Exviera + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri + ribaviriini -ryhmässä (97,7 %).

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

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

Kliiniset tutkimukset tutkittavilla, joilla oli kompensoitunut kirroosi

TURQUOISE-II – genotyyppi 1, aiemmin hoitamattomat tai aiemmin peginterferonia + ribaviriinia saaneet tutkittavat, joilla oli kompensoitunut kirroosi

TURQUOISE-II oli satunnaistettu, maailmanlaajuinen, avoin monikeskustutkimus, johon otettiin vain tutkittavia (380), joilla oli genotyyppi 1 infektio ja kompensoitunut kirroosi (Child–Pugh-luokka A). Tutkittavat olivat joko aiemmin hoitamattomia tai eivät olleet saaneet pitkäkestoista virologista vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon. Exviera ja ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria annettiin yhdessä ribaviriinin kanssa joko 12 tai 24 hoitoviikon ajan.

Hoidettujen tutkittavien (N = 380) mediaani-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli: 21–71), 42,1 % ei ollut saanut aiempaa hoitoa, 36,1 % ei ollut saanut vastetta aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon, 8,2 % oli saanut osittaisen vasteen aiempaan peginterferoni/ribaviriinihoitoon, 13,7 % oli saanut relapsin aiemmassa peginterferoni/ribaviriinihoidossa, 70,3 % oli miehiä, 3,2 % oli mustaihoisia, 28,4 %:lla painoindeksi oli vähintään 30 kg/m², 14,7 %:lla trombosyyttiarvo oli alle 90 x 10⁹/l, 49,7 %:lla albumiiniarvo oli alle 40 g/l, 86,1 %:lla HCV-RNA-lähtöarvo oli vähintään 800 000 IU/ml, 81,8 %:lla oli IL28B ei-CC -genotyyppi, 24,7 %:lla oli anamneesissa masennus tai kaksisuuntainen mielialahäiriö, 68,7 %:lla oli HCV-genotyypin 1a infektio ja 31,3 %:lla oli HCV-genotyypin 1b infektio.

Taulukossa 12 on ilmoitettu SVR12-prosentit HCV-genotyypin 1 infektiopotilailla, joilla oli kompensoitunut kirroosi ja jotka olivat aiemmin hoitamattomia tai olivat saaneet aiempaa peginterferoni/ribaviriinihoitoa.

Taulukko 12. SVR12 aiemmin hoitamattomilla tai aiemmin peginterferoni/ribaviriinihoitoa saaneilla tutkittavilla, joilla oli HCV-genotyypin 1 infektiio ja kompensoitunut kirroosi

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

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

GT1a-genotyypin kirroosipotilaiden relapsimäärät esitetään lähtötilanteen laboratorioarvojen mukaan taulukossa 13.

Taulukko 13. TURQUOISE-II: Relapsimäärät lähtötilanteen laboratorioarvojen mukaan 12 ja 24 hoitoviikon jälkeen tutkittavilla, joilla on genotyypin 1a HCV-infektio ja kompensoitunut kirroosi

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

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

TURQUOISE-III: Kliininen tutkimus ilman ribaviriinia tutkittavilla, joilla oli genotyypin GT1b infektio ja kirroosi

TURQUOISE-III oli vaiheen 3b avoin, yksiryhmäinen monikeskustutkimus, jossa arvioitiin 12 viikon Exviera- ja ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviirihoiton (ilman ribaviriinia) tehoa ja turvallisuutta aiemmin hoitamattomilla ja aiempaa peginterferoni/ribaviriinihoitoa saaneilla aikuisilla, joilla oli HCV-genotyypin GT1b infektio ja kompensoitunut kirroosi.

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

Taulukko 14. TURQUOISE-III-tutkimuksen tärkeimmät demografiset tiedot

Ominaisuus	N = 60
Ikä, mediaani (vaihteluväli), vuotta	60,5 (26–78)
Miessukupuoli, n (%)	37 (61)
IL28B ei-CC -genotyyppi, n (%)	50 (83)
Aiempi HCV-hoito:	
Ei aiempaa hoitoa, n (%)	27 (45)
Peginterferoni + ribaviriini, n (%)	33 (55)
Albumiinarvo lähtötilanteessa, mediaani, g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Trombosyytti-arvo lähtötilanteessa, mediaani ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Kliinisten tutkimusten yhdistetty analyysi

Vasteen kesto

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

Yhdistetty tehoanalyysi

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa 1 075 tutkittavaa (mukaan lukien 181 potilasta, joilla oli kompensoitunut kirroosi) sai suositeltua hoitoa (ks. kohta 4.2). Taulukossa 15 on ilmoitettu näiden tutkittavien pitkäkestoisen virologisen vasteen prosentit.

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

Taulukko 15. Suositeltujen hoitojen SVR12-prosentit potilaspulaatioittain

Hoidon kesto	HCV-genotyyppi 1b Exviera ja ombitasviiri/ paritapreviiri/ritonaviri		HCV-genotyyppi 1a Exviera ja ombitasviiri/ paritapreviiri/ritonaviri + ribaviriini	
	Ei kirroosia	Kompensoitunut kirroosi	Ei kirroosia	Kompensoitunut kirroosi
	12 viikkoa	12 viikkoa	12 viikkoa	24 viikkoa
Aiemmin hoitamattomat	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Aiemmin peginterferonia + ribaviriinia saaneet	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Aiempi relapsi	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Aiempi osittainen vaste	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Ei aiempaa vastetta	100 % (32/32)	100 % (25/25)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Muut peginterferoni- /ribaviriinihoidon epäonnistumiset	0	100 % (18/18) ⁺	0	0
YHTEENSÄ	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

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

Ribaviriiniannoksen muuttamisen vaikutus pitkäkestoisen virologisen vasteen todennäköisyyteen

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

Kliiniset tutkimukset tutkittavilla, joilla on HCV-genotyypin 1 infektio ja samanaikainen HIV-1-infektio

12 tai 24 viikon Exviera-, ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri- ja ribaviriinihoidon turvallisuutta ja tehoa arvioitiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (TURQUOISE-I) 63 tutkittavalla, joilla oli krooninen HCV-genotyypin 1 infektio ja samanaikainen HIV-1-infektio. Annostelusuositukset potilaille, joilla on samanaikainen HCV/HIV-1-infektio, ks. kohta 4.2. Tutkittavat saivat vakaata HIV-1-retroviruslääkehoitoa, johon kuului ritonaviirilla tehostettu atatsanaviiri tai raltegraviiri yhdessä tenofoviiriperusosan ja emtrisitabiinin tai lamivudiinin kanssa.

Hoidettujen tutkittavien (N = 63) mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli: 31–69), 24 % tutkittavista oli mustaihaisia, 81 %:lla tutkittavista oli IL28B ei-CC -genotyyppi, 19 %:lla tutkittavista oli kompensoitunut kirroosi, 67 % ei ollut saanut aiemmin HCV-hoitoa, 33 %:lla tutkittavista aiempi peginterferoni/ribaviriinihoito oli epäonnistunut ja 89 %:lla tutkittavista oli HCV-genotyypin 1a infektio.

Taulukossa 16 on ilmoitettu TURQUOISE-I-tutkimuksen SVR12-prosentit tutkittavilla, joilla on HCV-genotyypin 1 infektio ja samanaikainen HIV-1-infektio.

Taulukko 16. SVR12 TURQUOISE-I-tutkimuksessa tutkittavilla, joilla oli samanaikainen HIV-1-infektio

Päätetapahtuma	Ryhmä A 12 viikkoa N = 31	Ryhmä B 24 viikkoa N = 32
SVR12, n/N (%) [95 % lv]	29/31 (93,5) [79,3; 98,2]	29/32 (90,6) [75,8; 96,8]
Tulos tutkittavilla, jotka eivät saaneet SVR12-vastetta		
Hoidonaikainen virologinen epäonnistuminen	0	1
Hoidonjälkeinen relapsi	1	2 ^a
Muu	1	0

a. Lähtötilanteeseen ja virologiseen epäonnistumiseen liittyvien näytteiden analyysien perusteella virologiset epäonnistumiset näyttävät johtuneen uusintainfektioista.

SVR12-prosentit olivat yhdenmukaisia TURQUOISE-I-tutkimuksessa tutkittavilla, joilla oli samanaikainen HCV/HIV-1-infektio, ja vaiheen 3 tutkimuksissa tutkittavilla, joilla oli pelkkä HCV-infektio. SVR12-vasteen sai 7 tutkittavaa 7:stä, joilla oli genotyyppi 1b -infektio, ja 51 tutkittavaa 56:sta, joilla oli genotyyppi 1a -infektio. SVR12-vasteen sai kussakin ryhmässä 5 tutkittavaa 6:sta, joilla oli kompensoitunut kirroosi.

Kliininen tutkimus maksasiirteiden saaneilla potilailla

CORAL-1-tutkimuksessa 24 viikon Exviera-, ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri- ja ribaviriinihoidon turvallisuutta ja tehoa tutkittiin 34:llä maksasiirteiden saaneella potilaalla, joilla oli HCV-genotyypin 1 infektio ja joilla maksansiirrosta oli tutkimukseenottohetkellä kulunut vähintään 12 kk. Tutkija päätti yksilöllisen ribaviriiniannoksen. Valtaosa potilaista sai aloitusannoksena 600–800 mg, ja useimmat saivat 600–800 mg vuorokaudessa myös hoidon lopussa.

Tutkimukseen otettiin mukaan 34 tutkittavaa (29:llä oli HCV-genotyypin 1a infektio ja 5:llä HCV-genotyypin 1b infektio). Tutkittavat eivät olleet saaneet HCV-hoitoa maksansiirron jälkeen. METAVIR-fibroosipistemäärä oli tutkittavilla enintään F2. 33 tutkittavaa 34:stä (97,1 %) sai SVR12-vasteen (96,6 % tutkittavista, joilla oli genotyyppi 1a -infektio, ja 100 % tutkittavista, joilla oli genotyyppi 1b -infektio). Yhdellä tutkittavalla, jolla oli HCV-genotyypin 1a infektio, esiintyi hoidonjälkeinen relapsi.

Kliiniset tutkimukset pitkäaikaista opioidikorvaushoitoa saavilla potilailla

Vaiheen 2 avoimessa, yksiryhmäisessä monikeskustutkimuksessa Exviera, ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria yhdessä ribaviriinin kanssa annettiin 12 viikon ajan 38 tutkittavalle, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa tai olivat saaneet peginterferoni/ribaviriinihoitoa. Tutkittavilla ei ollut kirroosia, ja heillä oli genotyyppi 1 -infektio. Tutkittavat saivat vakaina annoksina metadonia (N = 19) tai buprenorfiinia naloksonin kanssa tai ilman (N = 19). Hoidettujen tutkittavien (N = 63) mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli: 26–64), 65,8 % oli miehiä ja 5,3 % mustaihaisia. Valtaosalla (86,8 %) HCV-RNA-arvo oli lähtötilanteessa vähintään 800,000 IU/ml. Valtaosalla (84,2 %) oli genotyyppi 1a -infektio, 68,4 %:lla oli IL28B ei-CC -genotyyppi, 15,8 %:lla oli portaalinen fibroosi (F2) ja 5,3 %:lla bridging-tyyppinen fibroosi (F3). 94,7 % ei ollut saanut aiemmin HCV-hoitoa.

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

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän hoidossa kroonisen hepatiitti C:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin yhdistelmän farmakokineettiset ominaisuudet on arvioitu terveillä aikuisilla ja tutkittavilla, joilla on krooninen hepatiitti C. Taulukossa 17 on ilmoitettu Exviera (250 mg kahdesti vuorokaudessa) + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri (25 mg/150 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) -hoidon C_{max} - ja AUC-keskiarvot terveillä koehenkilöillä ruokailun yhteydessä otettujen toistuvien annosten jälkeen.

Taulukko 17. Exviera (250 mg kahdesti vuorokaudessa) + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri (25 mg/150 mg/100 mg kerran vuorokaudessa) -hoidon toistuvien, ruokailun yhteydessä annettavien annosten geometrinen C_{max} - ja AUC-keskiarvo terveillä koehenkilöillä

	C_{max} (ng/ml)	AUC (ng*h/ml) (lv, %)
Dasabuviiri	1 030 (31)	6 840 (32)

Imeytyminen

Suun kautta annettu dasabuviiri imeytyi noin 4–5 tunnissa (T_{max} -keskiarvo). Dasabuviirialtistukset suurenevät suhteessa annokseen. Dasabuviirin kumulaatio on minimaalista. Dasabuviirin ja ombitasviirin/previtaviirin/ritonaviirin yhdistelmän farmakokineettinen vakaa tila saavutetaan noin 12 päivän kuluttua annostelusta.

Ruoan vaikutukset

Dasabuviiri on otettava ruokailun yhteydessä. Kaikki dasabuviirin kliiniset tutkimukset on tehty ruokailun yhteydessä tapahtuneen annon jälkeen.

Ruoka suurensi dasabuviirin altistusta (AUC) enintään 30 % suhteessa tyhjän mahaan otettuun annokseen. Altistuksen suurenema oli samaa luokkaa riippumatta ateriatyypistä (esim. runsaasti tai kohtalaisesti rasvaa sisältävä) tai kalorimäärästä (noin 600 kcal tai noin 1 000 kcal). Imeytymisen maksimoimiseksi Exviera ja on otettava ruokailun yhteydessä rasva- ja kaloripitoisuudesta riippumatta.

Jakautuminen

Dasabuviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Plasman proteiineihin sitoutuminen ei muuttunut merkittävästi potilailla, joilla oli munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Veren ja plasman pitoisuuden suhde ihmisellä oli 0,5–0,7. Tämä osoittaa, että dasabuviiri jakautuu ensisijaisesti kokoveren plasma-aitioon. Yli 99,5 % dasabuviirista ja 94,5 % dasabuviirin M1-päämetaboliitista sitoutui ihmisellä plasman proteiineihin (pitoisuusalue 0,05–5 mikrog/ml). M1:n ja dasabuviirin vakaan tilan altistussuhde on noin 0,6. Kun otetaan huomioon sitoutuminen proteiineihin ja M1:n vaikutus HCV-genotyypin 1 vastaan *in vitro*, M1:n vaikutus tehoon on todennäköisesti samaa luokkaa kuin dasabuviirin. M1 on myös maksan sisäänkuljettajien OATP-perheen ja OCT1:n substraatti, joten pitoisuus hepatosyyteissä ja siten vaikutus tehoon saattavat olla suurempia kuin dasabuviirilla.

Biotransformaatio

Dasabuviiri metaboloituu pääasiassa CYP2C8-entsyymin ja vähemmässä määrin myös CYP3A-entsyymin välityksellä. Ihmiselle annetun 400 mg ¹⁴C-dasabuviiriannoksen jälkeen muuttumaton dasabuviiri oli lääkkeeseen liittyvän radioaktiivisuuden tärkein komponentti (noin 60 %) plasmassa. Plasmasta tunnistettiin seitsemän metaboliittia. Runsain metaboliitti plasmassa oli M1, jonka osuus oli 21 % lääkkeeseen liittyvästä radioaktiivisuudesta verenkierrossa (AUC) kerta-annoksen jälkeen. Se muodostuu pääasiassa CYP2C8-välitteisen oksidatiivisen metabolian kautta.

Eliminaatio

Dasabuviirin ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin annon jälkeen dasabuviirin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa oli noin 6 tuntia. 400 mg ¹⁴C-dasabuviiriannoksen jälkeen noin 94,4 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteisiin ja pieni osuus (noin 2 %) virtsaan. Ulosteeseen erittyvästä kokonaisannoksesta 26,2 % on oli muuttumatonta dasabuviiria ja 31,5 % M1:tä. M1 poistuu pääasiassa eliminoitumalla suoraan sappeen, ja siihen vaikuttavat myös UGT-välitteinen glukuronidaatio ja vähäisessä määrin oksidatiivinen metabolia.

Dasabuviiri ei estä orgaanisten anionien kuljettajaa (OAT1) *in vivo*, eivätkä ne todennäköisesti estä orgaanisten kationien kuljettajia (OCT2), orgaanisten anionien kuljettajia (OAT3) eivätkä monilääke- ja toksiinipoistajaproteiineja (MATE1 ja MATE2K) kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina. Näin ollen Exviera ei vaikuta näiden proteiinien lääkeainekuljetukseen.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Vaiheen 3 kliinisten tutkimusten tietojen populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella 54 ikävuoden (iän mediaani vaiheen 3 tutkimuksissa) lisääntyminen tai vähentyminen 10 vuodella muuttaisi dasabuviirialtistuksia < 10 %. Yli 75-vuotiaista potilaista ei ole farmakokinetiikan tietoja.

Sukupuoli ja paino

Vaiheen 3 kliinisten tutkimusten tietojen populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella dasabuviirialtistukset ovat naispuolisilla tutkittavilla noin 14–30 % suuremmat kuin miespuolisilla tutkittavilla. 10 kg:n muutos 76 kg:n painossa (painon mediaani vaiheen 3 tutkimuksissa) muuttaisi dasabuviirialtistuksia < 10 %.

Etninen tausta

Vaiheen 3 kliinisten tutkimusten tietojen populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella dasabuviirialtistukset olivat aasialaisilla tutkittavilla noin 29–39 % suuremmat kuin ei-aasialaisilla tutkittavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla AUC-arvot olivat vastaavasti 21 % suuremmat, 37 % suuremmat ja 50 % suuremmat. Dasabuviirin M1-metaboliitin AUC-arvot olivat vastaavasti 6 % pienemmät, 10 % pienemmät ja 13 % pienemmät.

Dasabuviirialtistusten muutosten ei katsota olevan kliinisesti merkitseviä tutkittavilla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Saatavilla oleva rajallinen tieto loppuvaiheen munuaissairautta sairastavista potilaista ei myöskään anna merkkejä kliinisesti merkitsevistä altistusmuutoksista. Exviera-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, tai jos loppuvaiheen munuaissairautta sairastava potilas on dialyysihoidolla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Dasabuviirin (400 mg), ombitasviirin (25 mg), paritapreviirin (200 mg) ja ritonaviirin (100 mg) yhdistelmän farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkittavilla, joilla oli lievä (Child–Pugh-luokka A), keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) ja vaikea (Child–Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta. Tietoja verrattiin tutkittaviin, joiden maksatoiminta oli normaali.

Dasabuviirin AUC-arvot olivat 17 % suuremmat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, 16 % pienemmät keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ja 325 % suuremmat vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Dasabuviirin M1-metaboliitin AUC-arvot olivat muuttumattomat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla, 57 % pienemmät keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ja 77 % suuremmat vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla. Dasabuviirin ja sen M1-metaboliitin sitoutuminen plasman proteiineihin ei ollut merkittävästi erilaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla verrattuna normaaleihin verrokkeihin (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla ei ole tutkittu (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dasabuviiri ei ollut geenitoksinen *in vitro*- ja *in vivo* -kokeissa, mukaan lukien bakteereilla tehty mutageenisuustutkimus, ihmisen ääreisveren lymfosyyteillä tehty kromosomipoikkeavuuskoe ja rotan *in vivo* -mikrotumatesti.

Dasabuviiri ei ollut karsinogeeninen 6 kk:n tutkimuksessa siirtogeenisellä hiirellä suurimmallakaan tutkitulla annoksella (2 g/kg/vrk), jonka aiheuttamat dasabuviirin AUC-altistukset olivat noin 19-kertaiset verrattuna altistukseen ihmisellä, kun käytössä on suositeltu 500 mg annos (250 mg kahdesti vuorokaudessa).

Dasabuviiri ei myöskään ollut karsinogeeninen 2 vuoden tutkimuksessa rotalla suurimmallakaan tutkitulla annoksella (800 mg/kg/vrk), jonka aiheuttamat dasabuviirin altistukset olivat noin 19-kertaiset verrattuna altistukseen ihmisellä, kun käytössä on 500 mg annos.

Dasabuviiri ei vaikuttanut alkuioiden/sikiöiden elinkelpoisuuteen eikä hedelmällisyyteen jyrksijöillä eikä ollut teratogeeninen kahdella lajilla. Jälkeläisten käyttäytymiseen, lisääntymiseen ja kehitykseen

kohdistuneita haittavaikutuksia ei ilmoitettu. Suurimman tutkitun dasabuviiriannoksen tuottamat altistukset olivat 16–24-kertaiset (rotta) tai 6-kertaiset (kani) verrattuna altistuksiin ihmisellä suositeltua kliinistä enimmäisannosta käytettäessä.

Dasabuviiri oli vallitseva komponentti imettävien rottien maidossa, eikä sillä ollut vaikutusta imettäviin poikasiin. Eliminaation puoliintumisaika oli rotan maidossa hieman lyhyempi kuin plasmassa, ja AUC oli noin 2-kertainen verrattuna plasmaan. Dasabuviiri on BCRP:n substraatti, joten jakautuminen maitoon saattaa muuttua, jos muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto estää tai indusoi tätä kuljettajaa. Minimaalinen osa dasabuviirista peräisin olevasta materiaalista läpäisi istukan tiineillä rotilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))

Laktoosimonohydraatti

Kopovidoni

Kroskarmelloosinatrium

Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi (E1203)

Titaanidioksidi (E171)

Polyetyleeniglykoli 3350

Talkki (E553b)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Exviera kalvopäällysteiset tabletit on pakattu PVC/PE/PCTFE-alumiinifolioläpipainopakkauksiin. 56 tablettia (monipakkaus, joka sisältää neljä 14 tabletin sisäpakkausta).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/983/001

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 tammikuu 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
SAKSA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä. Sen jälkeen myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportalissa.

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

56 kalvopäällysteistä tablettia (neljä 14 tabletin pakkausta) sisältävän monipakkauksen ulkopakkaus (jossa myös blue box -tiedot)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exviera 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
dasabuviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg dasabuviiria (natriummonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Monipakkaus: 56 (4 pakkausta à 14) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Ota **yksi** tabletti aamuisin.
Ota **yksi** tabletti iltaisin.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/983/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

exviera

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Monipakkauksen 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä sisäpakkaus (ilman blue box -tietoja)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exviera 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
dasabuviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg dasabuviiria (natriummonohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
Osa monipakkausta; ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Ota **yksi** tabletti aamuisin.
Ota **yksi** tabletti iltaisin.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Iso-Britannia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/983/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

exviera

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

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN FOLIO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Exviera 250 mg tabletit
dasabuviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie Ltd

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Exviera 250 mg kalvopäällysteiset tabletit dasabuviiri

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

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Exviera on ja mihin sitä käytetään

Exviera on viruslääke, jota käytetään kroonisen (pitkäaikaisen) hepatiitti C:n hoitoon aikuisilla. Kyseessä on hepatiitti C -viruksen aiheuttama tarttuva maksatauti. Exvieran vaikuttava aine on dasabuviiri.

Exviera vaikuttaa estämällä hepatiitti C -virusta lisääntymästä ja tartuttamasta uusia soluja. Näin virus poistuu verestä ajan kuluessa.

Exviera-tabletit eivät tehoa yksinään käytettynä. Exviera-tabletteja otetaan aina yhdessä toisen, ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria sisältävän viruslääkkeen kanssa. Jotkut potilaat saattavat käyttää myös ribaviriini-nimistä viruslääkettä. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, mitä näistä lääkkeistä Exviera-tablettien kanssa otetaan.

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Exviera-tabletteja

Älä ota Exviera-tabletteja

- jos olet allerginen dasabuviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on muita vaikeita maksavaivoja kuin hepatiitti C.
- jos otat jotakin seuraavassa taulukossa mainituista lääkkeistä. Vakavia tai henkeä uhkaavia vaikutuksia voi esiintyä, jos Exvieraa ja ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria otetaan näiden

lääkkeiden kanssa. Nämä lääkkeet voivat muuttaa Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin vaikutusta ja päinvastoin.

Lääkkeet, joita ei saa ottaa Exvieran kanssa	
Lääke tai vaikuttava aine	Lääkkeen käyttötarkoitus
karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali	epilepsia
efavirensi, etraviriini, nevirapiini	HIV-infektio
entsalutamidi	eturauhassyöpä
etinyyliestradiolia sisältävät valmisteet, esimerkiksi useimmat ehkäisytabletit ja ehkäisyrenkaat	raskauden ehkäisy
gemfibrotsiili	veren kolesteroli- ja muiden rasva-arvojen pienentäminen
mitotaani	tietyt lisämunuaisten kasvaimet
rifampisiini	bakteeritulehdukset
mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	rohdosvalmiste ahdistuneisuuteen ja lievään masennukseen. Tätä valmistetta saa ilman reseptiä.

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Exviera, jos:

- sinulla on jokin muu maksasairaus kuin hepatiitti C.
- sinulla on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta tarkkaila sinua tarkemmin.

Kerro lääkärille, jos sinulla on seuraavia oireita Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin käytön aikana, sillä ne voivat olla merkki maksavaivojen pahenemisesta:

- Pahoinvointi, oksentelu tai ruokahaluttomuus.
- Ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus.
- Normaalialueen tummempi virtsa.
- Sekavuus.
- Vatsan alueen turvotus.

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

Verikokeet

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

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Exviera

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

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

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Exviera-tablettien ottoa, jos käytät jotakin seuraavassa taulukossa mainituista lääkkeistä. Lääkärin on ehkä muutettava näiden lääkkeiden annosta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Exvieran ottamista, jos käytät myös hormonaalista ehkäisyvalmistetta. Ks. raskauden ehkäisyä koskeva kohta jäljempänä.

Lääkkeet, joiden käytöstä on kerrottava lääkärille ennen Exviera-tablettien ottoa	
Lääke tai vaikuttava aine	Lääkkeen käyttötarkoitus
alpratsolaami, diatsepaami	ahdistuneisuus, paniikkikohtaukset ja nukkumisvaikeudet
siklosporiini, takrolimuusi	immuunijärjestelmän toiminnan lamaaminen
syklobentsapriini, karisoprodoli	lihassupistukset
dabigatraani	verenohennukseen
deferasiroksi	auttaa pienentämään veren rautapitoisuutta
digoksiini, amlodipiini	sydänvaivat tai kohonnut verenpaine
furosemidi	nesteen liiallinen kertyminen elimistöön
hydrokodoni	kipu
imatinibi	tiettyjen verisyöpien hoitoon
levotyrokksiini	kilpirauhasvaivat
darunaviiri/ritonaviiri, atansanaviiri/ritonaviiri, rilpiviriini	HIV-infektio
omepratsoli, lansopratsoli, esomepratsoli	mahahaava tai muut mahavaivat
rosuvastatiini, pravastatiini, fluvastatiini, pitavastatiini	veren kolesterolipitoisuuden pienentäminen
s-mefenytosiini	epilepsia
teriflunomidi	MS-tauti
sulfasalatsiini	tulehduksellisen suolistosairauden tai nivelreuman hoito
varfariini sekä muut lääkkeet, joita kutsutaan K-vitamiiniantagonisteiksi*	verenohennukseen

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

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

Raskaus ja raskauden ehkäisy

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

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

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

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

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

Imetys

Exviera-hoidon aikana ei saa imettää. Ei tiedetä, erittykö Exviera-tablettien vaikuttava aine (dasabuviiri) rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Exviera sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Exviera-tabletteja otetaan

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

Exviera-tabletit eivät tehoa yksinään käytettynä. Exviera-tabletteja otetaan aina yhdessä muiden viruslääkkeiden, kuten ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin, kanssa. Lääkäri saattaa antaa sinulle myös ribaviriini-nimistä viruslääkettä.

Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa. Ota yksi tabletti aamuisin ja yksi tabletti iltaisin.

Lääkkeen ottaminen

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

Miten kauan Exviera-tabletteja otetaan

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

Jos otat enemmän Exviera-tabletteja kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Exviera-tabletteja

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

- **yli 6 tuntia** – ota unohtunut annos ruokailun yhteydessä mahdollisimman pian.

- **alle 6 tuntia** – älä ota unohtunutta annosta, vaan ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan ruokailun yhteydessä.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Haittavaikutukset Exvieran ja ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin käytössä:

Yleiset: enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- Kutina

Harvinaiset: enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta

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

Haittavaikutukset Exvieran, ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin ja ribaviriinin käytössä:

Hyvin yleiset: yli 1 käyttäjällä 10:stä

- Väsymys
- Pahoinvointi
- Kutina
- Nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- Voimattomuus.

Yleiset: enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- Anemia (veren punasolumäärän pieneneminen).

Harvinaiset: enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Exviera-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Exviera sisältää

- Yksi tabletti sisältää 250 mg dasabuviiria (natriummonohydraattina).
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa (E460(i)), laktoosimonohydraatti, kopovidoni, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vedetön piidioksidi (E551), magnesiumstearaatti (E470b).
 - Tabletin kalvopäällyste: polyvinyylialkoholi (E1203), titaanidioksidi (E171), polyetyleeniglykoli 3350, talkki (E553b), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) ja musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Exviera-tabletit ovat beigejä, soikeahkoja, kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat kooltaan 14,0 mm x 8,0 mm ja joissa on merkintä ”AV2”. Exviera-tabletit on pakattu 2 tablettia sisältäviin folioläpipainopakkausiin. Yksi pakkaus sisältää 56 tablettia (monipakkaus, joka sisältää neljä 14 tabletin sisäpakkausta).

Myyntiluvan haltija

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Iso-Britannia

Valmistaja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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