

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg tablett, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir og 50 mg ritonavir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Rosa, avlange, bikonvekse, filmdrasjerte tablett, størrelse på 18,0 mm x 10,0 mm, merket på den ene siden med "AV1".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Viekirax er indisert i kombinasjon med andre legemidler til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For hepatitt C-virus (HCV) genotype spesifikk aktivitet, se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Viekirax bør initieres og overvåkes av en lege med erfaring med behandling av kronisk hepatitt C.

Dosering

Anbefalt oral dose Viekirax er to 12,5 mg/75 mg/50 mg tablett én gang daglig sammen med mat.

Viekirax skal brukes i kombinasjon med andre legemidler for behandling av HCV (se tabell 1).

Tabell 1. Legemidler som er anbefalt administrert samtidig og behandlingsvarighet for Viekirax iht. pasientpopulasjon

Pasientpopulasjon	Behandling*	Varighet
Genotype 1b, uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	Viekirax + dasabuvir	12 uker
Genotype 1a, uten cirrhose	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	12 uker
Genotype 1a, med kompensert cirrhose	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	24 uker (se pkt. 5.1)
Genotype 4, uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	Viekirax + ribavirin	12 uker

*Merk: Følg genotype 1a doseringsanbefalingene for pasienter med en ukjent genotype 1 subtype eller med blandet genotype 1-infeksjon.

For spesifikk doseringsanbefaling for dasabuvir og ribavirin, inkludert doseringsendring, se de respektive preparatomtaler.

Dersom man glemmer en dose

Dersom man glemmer en dose med Viekirax, kan den forskrevne dosen tas innen 12 timer. Dersom det har gått mer enn 12 timer siden Viekirax vanligvis tas, skal IKKE den glemte dosen tas, og pasienten skal ta neste dose i henhold til den vanlige doseringstidsplanen. Pasienter skal informeres om å ikke ta dobbel dose.

Spesielle populasjoner

HIV-1 koinfeksjon

Følg doseringsanbefalingene i tabell 1. For doseringsanbefalinger for antivirale HIV-legemidler, se pkt. 4.4 (Behandling av pasienter med HIV koinfeksjon) og pkt. 4.5. Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon.

Levertransplanterte

Viekirax og dasabuvir i kombinasjon med ribavirin er anbefalt brukt i 24 uker hos levertransplanterte med genotype 1 HCV-infeksjon. Viekirax i kombinasjon med ribavirin er anbefalt ved genotype 4 infeksjon. Lavere ribavirindose ved oppstart kan være egnet. I studien med pasienter som hadde gjennomgått levertransplantasjon var ribavirindoseringen individualisert og de fleste pasientene fikk 600 til 800 mg per dag (se pkt. 5.1). For doseringsanbefalinger med kalsineurinhemmere, se pkt. 4.5.

Eldre

Ingen dosejustering av Viekirax er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Viekirax er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, eller terminal nyresykdom på dialyse (se pkt. 5.2). For pasienter som bruker ribavirin, se produktinformasjon for ribavirin for informasjon om bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Viekirax er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Viekirax er ikke anbefalt til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) (se pkt. 4.4 og 4.8). Viekirax er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Viekirax hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

De filmdrasjerte tablettene er til oral bruk. Pasienter bør instrueres om å svelge tablettene hele (dvs. pasientene skal ikke tygge, dele eller løse opp tablettene). For å optimalisere absorpsjonen skal Viekirax tabletter tas med mat, uten at det tas hensyn til fett- eller kaloriinnhold (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 5.2).

Bruk av legemidler som inneholder etinyløstradiol slik som de fleste kombinerte orale prevensjonsmidler eller vaginale prevensjonsringer (se pkt. 4.4 og 4.5).

Legemidler som er svært avhengig av CYP3A for clearance og hvor forhøyet plasmanivå er forbundet med alvorlige bivirkninger skal ikke gis samtidig med Viekirax (se pkt. 4.5). Eksempler er gitt nedenfor.

CYP3A4-substrater:

- alfuzosinhydroklorid
- amiodaron
- astemizol, terfenadin
- cisaprid
- kolkisin hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon
- dronedaron
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergometrin
- fusidinsyre
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidon
- oral midazolam, triazolam
- pimozid
- kvetiapin
- kinidin
- ranolazin
- salmeterol
- sildenafil (ved behandling av pulmonær arteriell hypertensjon)
- tikagrelor

Samtidig administrering av Viekirax med eller uten dasabuvir med legemidler som er sterke eller moderate enzyminduktorer er forventet å redusere plasmakonsentrasjonen av ombitasvir, paritaprevir og ritonavir og redusere deres terapeutiske effekt, og må ikke administreres samtidig (se pkt. 4.5). Eksempler på kontraindiserte sterke eller moderate enzyminduktorer er gitt under.

Enzyminduktorer:

- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- enzalutamid

- mitotan
- rifampicin
- johannesurt (*Hyperikum perforatum*)

Samtidig administrering av Viekirax med eller uten dasabuvir med legemidler som er sterke CYP3A4-hemmere er forventet å øke plasmakonsentrasjonen av paritaprevir, og må ikke administreres samtidig med Viekirax (se pkt. 4.5) Eksempler på kontraindiserte sterke CYP3A4-hemmere er gitt under.

CYP3A4-hemmere:

- kobikistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, sakinavir, tipranavir
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
- klaritromycin, telitromycin
- konivaptan

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Viekirax er ikke anbefalt som monoterapi og skal brukes i kombinasjon med andre legemidler ved behandling av hepatitt C-infeksjon (se pkt. 4.2 og 5.1).

Risiko for leverdekompenasjon og leversvikt hos pasienter med cirrhose

Etter markedsføring har det blitt rapportert leverdekompenasjon og leversvikt, inkludert levertransplantasjon eller dødelig utfall, hos pasienter behandlet med Viekirax sammen med eller uten dasabuvir og med eller uten ribavirin. De fleste av pasientene med disse alvorlige hendelser hadde avansert eller dekompenert cirrhose før behandlingen ble startet. En potensiell risiko kan ikke utelukkes selv om det er vanskelig å fastslå årsakssammenheng pga. allerede etablert avansert leversykdom.

Viekirax er ikke anbefalt til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B). Viekirax er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt 4.2, 4.3, 4.8 og 5.2).

Pasienter med cirrhose bør:

- overvåkes for kliniske tegn og symptomer på leverdekompenasjon (f.eks. ascites, hepatisk encefalopati, variceal blødning).
- ta levertester, inkl. direkte bilirubin-nivåer bør testes ved behandlingsstart, i løpet av de første fire ukene etter behandlingsstart og deretter som klinisk indikert.
- stoppe behandlingen dersom tegn på leverdekompenasjon utvikles.

Økning i ALAT

I kliniske studier med Viekirax og dasabuvir med eller uten ribavirin, forekom forbigående økninger i ALAT på mer enn 5 ganger øvre normalgrense hos ca. 1 % av pasientene (35 av 3039). ALAT økningene var asymptomatiske og forekom generelt i løpet av de første 4 ukene av behandlingen, uten samtidig økning av bilirubin. De ble redusert igjen innen ca. 2 uker etter økningen startet, med kontinuerlig dosering av Viekirax og dasabuvir med eller uten ribavirin.

Disse økningene i ALAT var signifikant hyppigere i subgruppen av pasienter som brukte legemidler som inneholdt etinylostradiol, slik som kombinerte orale prevensjonsmidler eller vaginale prevensjonsringer (6 av 25 personer) (se pkt. 4.3). I motsetning var raten av økninger i ALAT hos

pasienter som bruker andre typer østrogen typisk brukt i hormonerstatningsterapi (f.eks. oral og topikal østradiol og konjugert østrogen) tilsvarende hyppigheten observert hos personer som ikke brukte østrogenholdige legemidler (ca. 1 % i hver gruppe).

Pasienter som tar legemidler som inneholder etinyløstradiol (dvs. de fleste kombinerte orale prevensjonsmidler eller vaginale prevensjonsringer) må bytte til alternativ prevensjon (f.eks. prevensjon som kun inneholder progestin eller ikke-hormonelle metoder) før oppstart av behandling med Viekirax og dasabuvir (se pkt. 4.3 og 4.5).

Selv om økninger i ALAT assosiert med Viekirax og dasabuvir har vært asymptomatiske skal pasienten bes om å være oppmerksom på tidlige tegn på leverbetennelse, slik som fatigue, svakhet, mangel på appetitt, kvalme og oppkast, så vel som senere tegn slik som gulsott eller misfarget avføring. Ikke vent med å konsultere lege hvis slike symptomer oppstår. Rutinemessig overvåking av leverenzymmer er ikke nødvendig hos pasienter som ikke har cirrhose (for pasienter med cirrhose, se ovenfor). Tidlig seponering kan resultere i legemiddelresistens, men konsekvens for fremtidig behandling ikke er kjent.

Graviditet og samtidig bruk med ribavirin

Se også pkt. 4.6.

Det må utvises stor forsiktighet for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter og hos kvinnelige partnere til mannlige pasienter som bruker Viekirax i kombinasjon med ribavirin, se pkt. 4.6 og preparatomtalen for ribavirin for ytterligere informasjon.

Genotype-spesifikk aktivitet

Vedrørende anbefalte behandlingsregimer med ulike HCV-genotyper, se pkt. 4.2. Vedrørende genotype-spesifikk virologisk og klinisk aktivitet, se pkt. 5.1.

Sikkerheten og effekten av Viekirax er ikke kjent hos pasienter med HCV-genotyper 2, 3, 5 og 6. Viekirax skal derfor ikke brukes til behandling av pasienter infisert med disse genotypene.

Samtidig bruk med direktevirkende antivirale legemidler mot HCV

Sikkerhet og effekt av Viekirax i kombinasjon med dasabuvir og/eller ribavirin er fastslått. Samtidig bruk av Viekirax med andre antivirale legemidler er ikke undersøkt og kan derfor ikke anbefales.

Gjentatt behandling

Effekten av Viekirax er ikke vist hos pasienter tidligere eksponert for Viekirax eller for legemidler i samme klasse som Viekirax (NS3/4A- eller NS5A-hemmere). Angående kryssresistens, se også pkt. 5.1.

Bruk med glukokortikoider som metaboliseres av CYP3A (f.eks. flutikason)

Forsiktighet bør utvises ved administrering av Viekirax med flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres av CYP3A4. Samtidig bruk av inhalerte glukokortikoider som metaboliseres av CYP3A kan øke systemisk eksponering av glukokortikoider, og tilfeller av Cushings syndrom og påfølgende binyresuppresjon er rapportert ved ritonavir-regimer. Samtidig bruk av Viekirax og glukokortikoider, særlig langvarig bruk, bør kun initieres hvis den potensielle nytten av behandlingen oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.5).

Bruk med kolkisin

Interaksjonen mellom Viekirax med eller uten dasabuvir og kolkisin har ikke blitt utredet. En reduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i behandlingen med kolkisin er anbefalt hos pasienter med

normal nyre- eller leverfunksjon hvis behandling med Viekirax med eller uten dasabuvir er nødvendig (se pkt. 4.5). Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er bruk av kolkisin med Viekirax med eller uten dasabuvir kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Bruk med statiner

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

Rosuvastatin

Viekirax med dasabuvir er forventet å øke eksponeringen for rosuvastatin mer enn 3 ganger. Hvis behandling med rosuvastatin er nødvendig under behandlingsperioden bør den maksimale daglige rosuvastatindosen være 5 mg (se pkt. 4.5, tabell 2). Økningen i rosuvastatin når kombinert med Viekirax uten dasabuvir er mindre uttalt. For denne kombinasjonen bør den maksimale daglige rosuvastatindosen være 10 mg (se pkt. 4.5, tabell 2).

Pitavastatin og fluvastatin

Interaksjonene mellom pitavastatin og fluvastatin og Viekirax er ikke undersøkt. Teoretisk er det forventet at Viekirax med eller uten dasabuvir øker eksponeringen for pitavastatin og fluvastatin. Et midlertidig avbrudd i behandlingen med pitavastatin/fluvastatin er anbefalt under behandling med Viekirax. Hvis statinbehandling er nødvendig under behandlingsperioden, er det mulig å bytte til en redusert dose med pravastatin/rosuvastatin (se pkt. 4.5, tabell 2).

Behandling av pasienter med HIV koinfeksjon

En lav dose ritonavir, som er en del av den faste dosekombinasjon i Viekirax, kan selektere for proteasehemmer-resistens hos pasienter med HIV koinfeksjon uten pågående antiretroviral behandling. Pasienter med HIV koinfeksjon uten suppressiv antiretroviral behandling bør ikke behandles med Viekirax.

Ved HIV koinfeksjon må man være påpasselig med legemiddelinteraksjoner og ta disse i betraktning (for detaljer, se pkt. 4.5, tabell 2).

Atazanavir kan brukes i kombinasjon med Viekirax og dasabuvir, dersom det administreres samtidig. Merk at atazanavir bør tas uten ritonavir, siden ritonavir 100 mg én gang daglig er gitt som en del av Viekirax. Kombinasjonen medfører en økt risiko for hyperbilirubinemi (inkludert okular gulsott), spesielt når ribavirin er en del av behandlingsregimet mot hepatitt C.

Darunavir dosert 800 mg én gang daglig kan, dersom det administreres samtidig med Viekirax og dasabuvir, brukes i fravær av utstrakt proteasehemmer-resistens (redusert darunavir eksponering). Merk at darunavir bør tas uten ritonavir, siden ritonavir 100 mg én gang daglig er gitt som en del av Viekirax.

Andre HIV-proteasehemmere enn atazanavir og darunavir (f.eks. indinavir, sakinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Raltegravireksponeringen er betydelig økt (2 ganger). Kombinasjonen var ikke forbundet med noen bestemte problemer med sikkerhet hos en begrenset gruppe pasienter behandlet i 12-24 uker.

Rilpivirineksponeringen er betydelig økt (3 ganger) når rilpivirin er gitt i kombinasjon med Viekirax og dasabuvir, som igjen gir et potensiale for QT-forlengelse. Hvis en HIV-proteasehemmer blir lagt til (atazanavir, darunavir) kan eksponeringen for rilpivirin øke ytterligere og er derfor ikke anbefalt. Rilpivirin bør brukes med forsiktighet og gjentatte EKG-målinger bør utføres.

Andre NNRTIer enn rilpivirin (efavirenz, etravirin og nevirapin) er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Reaktivering av hepatitt B-virus

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), noen fatale, er rapportert under eller etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før oppstart av behandling. HBV/HCV-koinfiserte pasienter har risiko for HBV-reaktivering, og bør derfor overvåkes og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Viekirax hos barn under 18 år er ikke fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Viekirax kan administreres med eller uten dasabuvir. Når administrert samtidig har de gjensidige effekter på hverandre (se pkt. 5.2). Interaksjonsprofilen til virkestoffene må derfor vurderes i kombinasjon.

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig administrering av enzyminduktorer kan medføre en økt risiko for bivirkninger og økning i ALAT (se tabell 2). Samtidig administrering med etinyløstradiol kan øke risikoen for økning i ALAT (se pkt. 4.3 og 4.4). Eksempler på kontraindiserte enzyminduktorer er gitt i pkt. 4.3.

Farmakokinetisk interaksjon

Viekiraxs potensielle effekt på farmakokinetikken til andre legemidler

Legemiddelinteraksjonsstudier *in vivo* evaluerte nettoeffekten av kombinasjonsbehandling, inkludert ritonavir.

Følgende avsnitt beskriver de spesifikke transportørene og metaboliserende enzymene som er påvirket av Viekirax med eller uten dasabuvir. Se tabell 2 for veiledning vedrørende potensielle interaksjoner med andre legemidler og doseringsanbefalinger.

Legemidler som metaboliseres av CYP3A4

Ritonavir er en sterk hemmer av CYP3A. Samtidig administrering av Viekirax med eller uten dasabuvir med legemidler som primært blir metabolisert av CYP3A kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene. Legemidler som er svært avhengig av CYP3A for clearance og hvor forhøyede plasmanivå er assosiert med alvorlige hendelser er kontraindisert (se pkt. 4.3 og tabell 2).

CYP3A-substrat undersøkt i legemiddelinteraksjonsstudier som kan kreve dosejusteringer og/eller klinisk overvåking inkluderer (se tabell 2) ciklosporin, takrolimus, amlodipin, rilpivirin og alprazolam. Eksempler på andre CYP3A4substrater som kan kreve dosejusteringer og/eller klinisk overvåking inkluderer kalsiumkanalblokkere (f.eks. nifedipin) og trazadon. Selv om buprenorfin og zolpidem også metaboliseres via CYP3A, indikerer legemiddelinteraksjonsstudier at ingen dosejustering er nødvendig når disse legemidlene administreres samtidig med Viekirax med eller uten dasabuvir (se tabell 2).

Legemidler transportert av OATP-familien og OCT1

Paritaprevir er en hemmer av leveropptakstransportørene OATP1B1 og OATP1B3, og paritaprevir og ritonavir er hemmere av OATP2B1. Ritonavir er en *in vitro* hemmer av OCT1, men den kliniske relevansen er ikke kjent. Samtidig administrering av Viekirax med eller uten dasabuvir med legemidler som er substrater av OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 eller OCT1 kan øke plasmakonsentrasjoner av disse transportersubstratene og dette kan potensielt føre til behov for dosejustering/klinisk overvåking. Slike legemidler inkluderer enkelte statiner (se tabell 2), feksofenadin, repaglinid og angiotensin II reseptorantagonister (f.eks. valsartan).

OATP1B1/3-substrater evaluert i legemiddelinteraksjonsstudier inkluderer pravastatin og rosuvastatin (se tabell 2).

Legemidler transportert av BCRP

Paritaprevir, ritonavir og dasabuvir er hemmere av BCRP *in vivo*. Samtidig administrering av Viekirax med eller uten dasabuvir sammen med legemidler som er substrater for BCRP kan øke plasmakonsentrasjonen av disse transportersubstratene og dette kan potensielt føre til behov for dosejustering/klinisk overvåking. Slike legemidler inkluderer sulfasalazin, imatinib og enkelte statiner (se tabell 2).

BCRP-substrater undersøkt i legemiddelinteraksjonsstudier inkluderer rosuvastatin (se tabell 2).

Legemidler transportert av P-gp i tarmen

Selv om paritaprevir, ritonavir og dasabuvir er *in vitro* hemmere av P-gp ble ingen signifikante endring observert ved eksponering for P-gp-substratet digoksin når det ble administrert sammen med Viekirax og dasabuvir. Samtidig administrering av digoksin med Viekirax uten dasabuvir kan likevel resultere i økte plasmakonsentrasjoner (se tabell 2). Viekirax kan øke plasmaeksponeringen til legemidler som er sensitive for endringer i intestinal P-gp aktivitet (f.eks. dabigatraneteksilat).

Legemidler metabolisert ved glukuronidering (UGT1A1)

Paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir er hemmere av UGT1A1. Samtidig administrering av Viekirax med eller uten dasabuvir med legemidler som primært er metabolisert av UGT1A1 fører til en økt plasmakonsentrasjon av slike legemidler. Rutinemessig klinisk overvåking er anbefalt for legemidler med smalt terapeutisk vindu (f.eks. levotyrosin). Se også tabell 2 for spesifikke råd for raltegravir og buprenorfin, som er undersøkt i legemiddelinteraksjonsstudier.

Legemidler metabolisert av CYP2C19

Samtidig administrering av Viekirax med eller uten dasabuvir kan redusere eksponeringen for legemidler som metaboliseres av CYP2C19 (f.eks. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenytin), og dette kan kreve dosejusteringer/klinisk overvåking. CYP2C19-substrater undersøkt i legemiddelinteraksjonsstudier inkluderer omeprazol og escitalopram (se tabell 2).

Legemidler metabolisert av CYP2C9

Viekirax administrert med eller uten dasabuvir påvirker ikke eksponeringen for CYP2C9-substratet warfarin. Andre CYP2C9-substrater (NSAIDs (f.eks. ibuprofen), antidiabetika (f.eks. glimepirid, glipizid) forventes ikke å kreve dosejusteringer.

Legemidler metabolisert av CYP2D6 eller CYP1A2

Viekirax administrert med eller uten dasabuvir påvirker ikke eksponeringen for CYP2D6/CYP1A2-substratet duloksetin. Eksponering for CYP1A2-substratet cyklobenzaprin ble redusert. Klinisk overvåking og dosejustering kan være nødvendig for andre CYP1A2-substrater (f.eks. ciprofloksacin, cyklobenzaprin, teofyllin og koffein). CYP2D6-substrater (f.eks. desipramin, metoprolol og dekstrometorfan) forventes ikke å kreve dosejusteringer.

Legemidler som skilles ut i nyrene via transportproteiner

Ombitasvir, paritaprevir og ritonavir hemmer ikke organisk anion-transportør (OAT1) *in vivo*, vist ved mangel på interaksjon med tenofovir (OAT1-substrat). *In vitro*-studier viser at ombitasvir, paritaprevir og ritonavir ikke er hemmere av organisk kation-transportør (OCT2), organisk anion-transportør (OAT3) eller multilegemiddel- og toksin-ekstruderte proteiner (MATE1 og MATE2K) ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Viekirax med eller uten dasabuvir forventes derfor ikke å påvirke legemidler som primært skilles ut primært via nyrene, via disse transportørene (se pkt. 5.2).

Andre legemidlers potensielle effekt på farmakokinetikken til ombitasvir, paritaprevir og dasabuvir

Legemidler som hemmer CYP3A4

Samtidig administrering av Viekirax med eller uten dasabuvir med sterke hemmere av CYP3A4 kan øke paritaprevirkonsentrasjoner (se pkt. 4.3 og tabell 2).

Enzyminduktorer

Samtidig administrering av Viekirax og dasabuvir med legemidler som er moderate eller sterke enzyminduktorer er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene for ombitasvir, paritaprevir, ritonavir og dasabuvir og redusere deres terapeutiske effekt. Kontraindiserte enzyminduktorer er gitt i pkt. 4.3 og tabell 2.

Legemidler som hemmer CYP3A4 og transportørproteiner

Paritaprevir elimineres via CYP3A4 mediert metabolisme og galleutskillelse (substrat av levertransportørene OATP1B1, P-gp og BCRP). Forsiktighet anbefales hvis Viekirax administreres samtidig med legemidler som er både moderate hemmere av CYP3A4 og hemmere av multiple transportører (P-gp, BCRP og/eller OATP1B1/OATP1B3). Disse legemidlene kan vise klinisk relevant økning i eksponeringen av paritaprevir (f.eks. ritonavir med atanzavir, erytromycin, diltazem eller verapamil).

Legemidler som hemmer transportørproteiner

Sterke hemmere av P-gp, BCRP, OATP1B1 og/eller OATP1B3 har potensiale til å øke eksponeringen for paritaprevir. Hemming av disse transportørene forventes ikke å vise klinisk relevant økning i eksponering av ombitasvir og dasabuvir.

Pasienter som behandles med vitamin K-antagonister

Da leverfunksjon kan endre seg under behandling med Viekirax administrert med eller uten dasabuvir, er det anbefalt med nøye overvåking av internasjonal normalisert ratio (INR) verdier.

Legemiddelinteraksjonsstudier

Anbefalinger for samtidig administrering av Viekirax med eller uten dasabuvir for flere legemidler er gitt i tabell 2.

Hvis en pasient allerede bruker ett eller flere legemidler eller starter med et legemiddel under behandling med Viekirax med eller uten dasabuvir, og hvor muligheten for interaksjon er forventet, bør dosejustering av det/de andre legemidlet/ene eller hensiktsmessig klinisk overvåking vurderes (tabell 2).

Hvis dosejustering av samtidig administrerte legemidler er gjort på grunn av behandling med Viekirax eller Viekirax med dasabuvir, bør dosen endres tilbake etter at administrering av Viekirax eller Viekirax med dasabuvir er fullført.

Tabell 2 viser effekten på konsentrasjonen av Viekirax med eller uten dasabuvir og samtidig administrerte legemidler ved ratioen til minste kvadraters gjennomsnitt (90 % konfidensintervall).

Graden av interaksjon, når de blir administrert sammen med legemidler som er oppført i tabell 2, er den tilsvarende for Viekirax med eller uten dasabuvir (≤ 25 % forskjell i minste kvadrats gjennomsnittsratio), med mindre annet er angitt. Legemiddelinteraksjoner ble evaluert for behandlingsregime med Viekirax og dasabuvir, men ikke for behandlingsregime med Viekirax uten dasabuvir, sammen med karbamazepin, furosemid, zolpidem, darunavir 2 ganger daglig, darunavir (administrert om kvelden), atazanavir (administrert om kvelden), rilpivirin, abakavir/lamivudin, dolutegravir, metformin, sulfametoksazol/trimetoprim, cyklobenzaprin, karisoprodol, hydrokodon/paracetamol eller diazepam. Resultater og doseringsanbefalinger av behandlingsregime med Viekirax og dasabuvir kan derfor ekstrapoleres til Viekirax uten dasabuvir for disse legemidlene.

Retningen på pilen indikerer retningen av endringen i eksponeringen (C_{maks} og AUC) for paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir og det samtidig administrerte legemidlet (\uparrow = økning (mer enn 20 %), \downarrow = reduksjon (mer enn 20 %), \leftrightarrow = ingen forandring eller mindre enn 20 % endring). Denne listen utelukker ikke andre interaksjoner.

Tabell 2. Interaksjoner mellom Viekirax med eller uten dasabuvir og andre legemidler

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C_{maks}	AUC	C_{trough}	Kliniske kommentarer
ALFA 1-ADRENORESEPTORANTAGONIST						
alfuzosin Mekanisme: Hemming av CYP3A ved ritonavir	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: \uparrow alfuzosin				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
AMINOSALISYLAT						
sulfasalazin Mekanisme: Hemming av BCRP ved paritaprevir, ritonavir og dasabuvir.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: \uparrow sulfasalazin				Forsiktighet bør utvises når sulfasalazin er administrert samtidig med Viekirax med eller uten dasabuvir.
ANGIOTENSIN RESEPTORBLOKKER						
valsartan losartan kandesartan Mekanisme: Hemming av CYP3A4 og/eller OATP1B ved paritaprevir.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: \uparrow valsartan \uparrow losartan \uparrow kandesartan				Klinisk overvåking og dosereduksjon er anbefalt for angiotensin reseptorblokkere når administrert samtidig med Viekirax med eller uten dasabuvir.
ANTIANGINA/ANTIARYTMIKA						
amiodaron dronedaron kinidin ranolazin Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: \uparrow amiodaron \uparrow dronedaron \uparrow kinidin \uparrow ranolazin				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
digoksin 0,5 mg enkeltdose Mekanisme: Hemming av P-gp ved paritaprevir, ritonavir og dasabuvir.	Viekirax +dasabuvir	\leftrightarrow digoksin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Selv om ingen dosejustering er nødvendig for digoksin, er det anbefalt med hensiktsmessig overvåking av serumnivået av digoksin.
		\leftrightarrow ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		\leftrightarrow paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
		\leftrightarrow dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
	Viekirax uten	\uparrow digoksin	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Reduser digoksindosen med

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
	dasabuvir	↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	Graden av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			30-50 %. Hensiktsmessig overvåking av serumnivået av digoksin anbefales.
ANTIBIOTIKA (SYSTEMISK ADMINISTRERING)						
klaritromycin telitromycin Mekanisme: Hemming av CYP3A4/P- gp ved klaritromycin og ritonavir.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet ↑ klaritromycin ↑ telitromycin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
erytromycin Mekanisme: Hemming av CYP3A4/P- gp ved erytromycin, paritaprevir, ritonavir og dasabuvir.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ erytromycin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Administrering av Viekirax med eller uten dasabuvir sammen med erytromycin kan føre til økte konsentrasjoner av erytromycin og paritaprevir. Forsiktighet bør utvises.
fusidinsyre Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ fusidinsyre				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
sulfamet- oksazol, trimetoprim 800/160 mg 2 ganger daglig Mekanisme: Økning av dasabuvir muligens pga. hemming av CYP2C8 ved trimetoprim.	Viekirax + dasabuvir Viekirax uten dasabuvir	↑ sulfamet- oksazol ↑ trimetoprim ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir ↑ dasabuvir	1,21 (1,15-1,28) 1,17 (1,12-1,22) 0,88 (0,83-0,94) 0,78 (0,61-1,01) 1,15 (1,02-1,31)	1,17 (1,14-1,20) 1,22 (1,18-1,26) 0,85 (0,80-0,90) 0,87 (0,72-1,06) 1,33 (1,23-1,44)	1,15 (1,10-1,20) 1,25 (1,19-1,31) NA NA NA	Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax med eller uten dasabuvir. Ikke undersøkt. Forventet lignende effekt som observert med Viekirax + dasabuvir.
KREFTLEGEMIDLER						
enzalutamid mitotan Mekanisme: Induksjon av CYP3A4 ved enzalutamid ler mitotan.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
imatinib	Viekirax	Ikke undersøkt. Forventet:				Klinisk overvåking og

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
Mekanisme: Hemming av BCRP ved paritaprevir, ritonavir og dasabuvir.	med eller uten dasabuvir	↑ imatinib				reduserte doser med imatinib anbefales.
ANTIKOAGULANTIA						
warfarin 5 mg enkeltdose og andre vitamin K- antagonister	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Selv om ingen endring i farmakokinetikken til warfarin er forventet, er det anbefalt med nøye overvåking av INR for alle vitamin K-antagonister. Dette er pga. endringer i leverfunksjon under behandling med Viekirax ± dasabuvir.
		↔ S-warfarin	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
	Viekirax uten dasabuvir	↔ R-warfarin	Graden av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			
		↔ S-warfarin				
		↔ paritaprevir				
		↔ ombitasvir				
dabigatranete ksilat Mekanisme: Hemming av P-gp i tarmen ved paritaprevir og ritonavir.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet ↑ dabigatraneteksilat				Viekirax uten dasabuvir kan øke plasmakonsentrasjone n av dabigatraneteksilat. Forsiktighet bør utvises ved bruk.
ANTIEPILEPTIKA						
karbamazepin 200 mg én gang daglig etterfulgt av 200 mg 2 ganger daglig Mekanisme: Induksjon av CYP3A4 ved karbamazepin ·	Viekirax + dasabuvir	↔ karbamazepi n	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
		↓ karbamazepi n 10, 11- epoksid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	NA	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet lignende effekt som observert med Viekirax + dasabuvir.				
fenobarbital Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved fenobarbital.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
fenytoin Mekanisme: Induksjon av CYP3A4 ved fenytoin.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
s-mefenytoin Mekanisme: Induksjon av CYP2C19 ved ritonavir.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ S-mefenytoin				Klinisk overvåking og reduerte doser kan være nødvendig for s- mefenytoin.
ANTIDEPRESSIVA						
escitalopram 10 mg enkelddose	Viekirax + dasabuvir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for escitalopram.
		↑ S- desmethyl citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
	Viekirax uten dasabuvir	↓ escitalopram	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			
		↔ S- desmethyl citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,17 (1,01-1,13)	NA	
		↔ ombitasvir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
duloksetin 60 mg enkelddose	Viekirax + dasabuvir	↓ duloksetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for duloksetin.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
	Viekirax uten dasabuvir	↔ duloksetin	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)	
trazodon Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ trazodon				Trazodon skal brukes med forsiktighet og en lavere dose med trazodon kan vurderes.
ANTIDIURETISK HORMON						
konivaptan Mekanisme:	Viekirax med eller uten	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ konivaptan				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
Hemming av CYP3A4/P- gp ved konivaptan og ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir/	dasabuvir	↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				
ANTIMYKOTIKA						
ketokonazol 400 mg én gang daglig Mekanisme: Hemming av CYP3A4/P-g p ved ketokonazol og ombitasvir /paritaprevir/r itonavir	Viekirax med dasabuvir	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA	
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
	Viekirax uten dasabuvir	↑ ketokonazol	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	NA	
itrakonazol posakonazol Mekanisme: Hemming av CYP3A4 og/eller P-gp ved itrakonazol, posakonazol og ombitasvir/pa ritaprevir/rito navir/.	Viekirax + dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet:				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	Viekirax uten dasabuvir	↑ itrakonazol ↑ posakonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				
vorikonazol Mekanisme: Induksjon av CYP2C19 og hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet hos CYP2C19 raske omsettere: ↓ vorikonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir Ikke undersøkt. Forventet hos CYP2C19 langsomme omsettere: ↑ vorikonazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
LEGEMIDLER MOT GIKT						
kolkisin Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ kolkisin				En reduksjon i kolkisindosen eller en midlertidig avbrytelse av behandlingen med kolkisin anbefales for pasienter med normal nyre- og leverfunksjon dersom behandling med Viekirax med eller uten dasabuvir er nødvendig. Bruk av kolkisin er kontraindisert sammen med Viekirax med eller uten dasabuvir hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.4).
ANTIHOSTAMINER						
astemizol terfenadin Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ astemizole/terfenadine				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
feksofenadin Mekanisme: Hemming av OATP1B1 ved paritaprevir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ feksofenadin				Forsiktighet bør utvises når Viekirax med eller uten dasabuvir er administrert samtidig med feksofenadin.
LEGEMIDDEL MOT HYPERLIPIDEMI						
gemfibrozil 600 mg 2 ganger daglig Mekanisme: Økning i dasabuvir eksponering kan skyldes hemming av CYP2C8 og økning i paritaprevir kan skyldes hemming av OATP1B1 ved gemfibrozil.	ombitasvir/ paritaprevi r/ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	Samtidig bruk av Viekirax med dasabuvir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Ingen interaksjon er forventet når gemfibrozil brukes i kombinasjon med Viekirax uten dasabuvir.				Ingen dosejustering av gemfibrozil er nødvendig. Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax.
ANTIMYKOBAKTRIELLE MIDLER						

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
rifampicin Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved rifampicin.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIPSYKOTIKA						
lurasidon pimozid kvetiapin Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ pimozid ↑ kvetiapin ↑ lurasidon				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
PLATEAGGRESJONHEMMER						
tikagrelor Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ tikagrelor				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIHYPERGLYKEMISKE BIGUANIDE ORALE MIDLER						
metformin 500 mg enkeltdose	Viekirax + dasabuvir	↓ metformin	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for metformin når administrert sammen med Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet lignende effekt som observert med Viekirax + dasabuvir.				
KALSIUMKANALBLOKKERE						
amlodipine 5 mg enkeltdose Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipine	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Reduser amlodipindosen med 50 % og overvåk pasientene for klinisk effekt.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.				
diltiazem verapamil Mekanisme: Hemming av CYP3A4/P- gp.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ diltiazem, verapamil ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir				Forsiktighet bør utvises pga. at det forventes økt eksponering for paritaprevir. Dosereduksjon og klinisk overvåking av kalsiumkanalblokkere er anbefalt når det administreres samtidig med

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
						Viekirax med eller uten dasabuvir.
nifedipin Mekanisme: Hemming av CYP3A4	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ nifedipin				Dosereduksjon og klinisk overvåking av kalsiumkanalblokkere er anbefalt når det administreres samtidig med Viekirax med eller uten dasabuvir.
ANTIKONSEPSJONSMIDLER						
etinyløstradio l/norgestimat 0,035/ 0,25 mg én gang daglig Mekanisme: Muligens på grunn av hemming av UGT ved paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir.	Viekirax med eller utendasabuvir	↔ etinyl- østradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Etinyløstradiol- holdige orale prevensjonsmidler er kontraindisert (se pkt. 4.3).
		Norgestimate metabolitter:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ nor- elgestromin	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
noretindron (tablett med kun progesteron) 0,35 mg én gang daglig	Viekirax + dasabuvir	↔ noretindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Ingen dosejustering er nødvendig for noretindron eller Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.				
DIURETIKA						
furosemid 20 mg enkeldose Mekanisme: Muligens på grunn av hemming av UGT1A1 ved paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Pasienten bør overvåkes for kliniske effekter. En reduksjon i furosemid dosen med opp til 50 % kan være nødvendig.
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.				Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax med eller uten dasabuvir.
ERGOTALKALOIDER						
ergotamin dihydroergota min ergonovin metylergomet rin	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ ergotderivater				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.						
GLUKOKORTIKOIDER (INHALASJON)						
flutikason Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ flutikason				Samtidig bruk av flutikason kan øke systemisk eksponering for flutikason. Samtidig bruk av Viekirax og flutikason, særlig langtidsbruk, skal kun initieres dersom den potensielle fordelene av behandlingen oppveier risikoen for systemisk kortikosteroid effekt (se pkt. 4.4).
GASTROINTESTINALE PRODUKTER (ØKT BEVEGELSE I MAGETARMSYSTEMET)						
cisaprid Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ cisaprid				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIVIRALE HCV-MIDLER						
sofosbuvir 400 mg én gang daglig Mekanisme: Hemming av BCRP og P- gp ved paritaprevir, ritonavir og dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for sofosbuvir når administrert sammen med Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)	
	Viekirax uten dasabuvir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.				
URTEPREPARAT						
Johannesurt (<i>hypericum perforatum</i>) Mekanisme: Induksjon av CYP3A4 ved Johannesurt.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: PROTEASEHEMMERE						
For en generell informasjon om behandling av HIV koinfiserte pasienter, inkludert en diskusjon om ulike antiretrovirale behandlingsregimer som kan brukes, se pkt. 4.4 (Behandling av HIV koinfiserte pasienter).						
atazanavir 300 mg én	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Anbefalt dose med atazanavir er 300 mg, uten ritonavir, i
		↓	0,77	0,83	0,89	

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
gang daglig (gitt samtidig) Mekanisme: Økning i paritaprevir eksponering kan skyldes hemming av OATP1B1/B3 og CYP3A ved atazanavir.		ombitasvir	(0,70-0,85)	(0,74-0,94)	(0,78-1,02)	kombinasjon med Viekirax med dasabuvir. Atazanavir må gis på samme tidspunkt som Viekirax med dasabuvir. Ritonavirdosen i Viekirax vil gi atazanavir økt farmakokinetikk. Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax med dasabuvir. Behandling med atazenavir + Viekirax uten dasabuvir er ikke anbefalt (↑ paritaprevir). Kombinasjonen atazenavir og Viekirax + dasabuvir øker bilirubinnivået, særlig når ribavirin er en del av behandlingsregimet mot hepatitt C (se pkt. 4.4. og 4.8)
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
Viekirax uten dasabuvir	↔ atazanavir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.				
	↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)		
	↔ ombitasvir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.				
atazanavir/ ritonavir 300/100 mg én gang daglig (administrert med 12 timers mellomrom) Mekanisme: Økning i paritaprevir eksponering kan skyldes hemming av OATP1B1/B3 og CYP3A ved	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.				

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
atazanavir og av CYP3A ved den ekstra dosen ritonavir.						
darunavir 800 mg én gang daglig (gitt samtidig) Mekanisme: Ukjent	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Anbefalt dose med darunavir er 800 mg én gang daglig, uten ritonavir, når det gis på samme tidspunkt som Viekirax + dasabuvir (ritonavirdosen vil gi darunavir økt farmakokinetikk). Dette behandlingsregimet kan brukes ved fravær av omfattende proteasehemmer resistens (f.eks. mangel på darunavir-assosiert RAMer), se også pkt. 4.4. Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax med eller uten dasabuvir. Darunavir kombinert med Viekirax + dasabuvir er ikke anbefalt hos pasienter med omfattende resistens mot proteasehemmere. Behandling med darunavir + Viekirax uten dasabuvir er ikke anbefalt (↑ paritaprevir).
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax uten dasabuvir	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ ombitasvir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir			
		↑ paritaprevir	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)	
darunavir/ ritonavir 600/100 mg 2 ganger daglig Mekanisme: Ukjent	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.				
darunavir/ ritonavir 800/100 mg	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
én gang daglig (gitt med 12 timers mellomrom) Mekanisme: Ukjent		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.				
lopinavir / ritonavir 400/100 mg 2 ganger daglig ¹ Mekanisme: Økning i paritaprevir eksponering kan skyldes hemming av CYP3A/effluks transportører ved lopinavir og høyere dose ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax uten dasabuvir	↔ lopinavir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir			
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)	
indinavir sakinavir tipranavir Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved protease- hemmere.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ paritaprevir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: IKKE-NUKLEOSID REVERSTRANSKRIPITASEHEMMERE						
rilpivirin ² 25 mg én gang daglig gitt om morgen, sammen med mat Mekanisme: Hemming av CYP3A ved ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	Samtidig administrering av Viekirax med rilpivirin én gang daglig bør vurderes hos pasienter uten kjent QT-forlengelse, og som ikke bruker andre legemidler som kan forlenge QT. Dersom kombinasjonen brukes anbefales gjentatt EKG- overvåking, se pkt. 4.4. Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax med eller
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.				

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
						uten dasabuvir.
efavirenz/emt ricitabin/tenof ovir disoproksil fumarat 600/300/200 mg én gang daglig Mekanisme: Mulig induksjon av CYP3A4 ved efavirenz.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Samtidig administrering av efavirenz (enzyminduktor) baserte behandlingsregimer med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir resulterte i en økning av ALAT og derfor tidlig stans av studien.				Samtidig bruk med efavirenz er kontraindisert (se pkt. 4.3).
nevirapin etravirin	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: HEMMERE AV INTEGRASE TRÅDDOVERFØRING						
dolutegravir 50 mg én gang daglig Mekanisme: Muligens pga. hemming av UGT1A1 ved paritaprevir, dasabuvir og ombitasvir og hemming av CYP3A4 ved ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Ingen dosejustering er nødvendig for dolutegravir når administrert sammen med Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.				
raltegravir 400 mg 2 ganger daglig Mekanisme: Økning i raltegravir eksponering kan skyldes hemming av UGT1A1 ved paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Ingen dosejustering er nødvendig for raltegravir eller Viekirax med eller uten dasabuvir.
		Ingen klinisk relevante endringer i eksponering for dasabuvir, paritaprevir, og ombitasvir (basert på sammenligning med historiske data) ble observert ved samtidig bruk				
	Viekirax uten dasabuvir	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Ingen klinisk relevante endringer i eksponering av dasabuvir, paritaprevir og ombitasvir (basert på sammenligning med historiske data) ble observert ved samtidig bruk.				
ANTIVIRALE HIV-MIDLER: NUKLEOSIDHEMMERE						
abakavir/ lamivudin	Viekirax + dasabuvir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for abakavir eller
		↓ lamivudin	0,78	0,88	1,29	

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
600/300 mg én gang daglig			(0,72-0,84)	(0,82-0,93)	(1,05-1,58)	lamivudin når administrert sammen med Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet lignende effekt som observert med Viekirax + dasabuvir.				
emtricitabin/ tenofovir 200 mg 2 ganger daglig/300 mg én gang daglig	Viekirax + dasabuvir	↔ emtricitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Ingen dosejustering er nødvendig for emtricitabin/tenofovir og Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax uten dasabuvir	↔ emtricitabin	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ ombitasvir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			
	↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)		
HIV ANTIVIRALE MILDER: FARMAKOKINETIKK-FORSTERKER						
kobikistat- innholdende behandlingsre- gimer Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved kobikistat.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
HMG CoA REDUKTASEHEMMER						
rosuvastatin 5 mg én gang daglig Mekanisme: Hemming av OATP1B ved paritaprevir og hemming av BCRP ved paritaprevir, ritonavir eller dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maksimal daglig dose av rosuvastatin bør være 5 mg (se pkt. 4.4).
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax med dasabuvir.
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
	Viekirax uten dasabuvir	↑ rosuvastatin	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	Maksimal daglig dose av rosuvastatin bør være 10 mg (se pkt. 4.4).
↔ ombitasvir		Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.				
		↑ paritaprevir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax.
pravastatin	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Reduser pravastatin dosen med 50 %.

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
10 mg én gang daglig Mekanisme: Hemming av OATP1B1 ved paritaprevir.		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
	Viekirax uten dasabuvir	↑ pravastatin	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir			
		↔ ombitasvir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir			
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
fluvastatin Mekanisme: Hemming av OATP1B/BC RP ved paritaprevir. pitavastatin Mekanisme: Hemming av OATP1B ved paritaprevir.	Viekirax med eller uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin			Samtidig bruk med fluvastatin og pitavastatin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4). Et midlertidig opphold i behandling med fluvastatin og pitavastatin er anbefalt under behandling med Viekirax. Dersom behandling med statin er nødvendig under behandlingsperioden er det mulig å bytte til en lavere dose pravastatin eller rosuvastatin.	
lovastatin simvastatin atorvastatin Mekanisme: Hemming av CYP3A4/OA TP1B	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ lovastatin, simvastatin, atorvastatin			Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).	
IMMUNOSUPPRESIVA						
ciklosporin 30 mg én gang daglig som enkeldose ³ Mekanisme: Effekt på ciklosporin kan skyldes hemming av CYP3A4 ved ritonavir og økning i paritaprevir eksponering kan skyldes	Viekirax + dasabuvir	↑ ciklosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,81- 18,09)	Når samtidig administrering med Viekirax starter, gi en femtedel av den totale daglige dosen av ciklosporin én gang daglig med Viekirax. Overvåk cyklosporinnivået og juster dosen og/eller doseringsintervallet etter behov. Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax uten dasabuvir	↑ ciklosporin	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			
↑ paritaprevir		1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)		

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
hemming av OATP/BCRP/ P-gp ved ciklosporin.						
takrolimus 2 mg enkeltdose ⁴ Mekanisme: Effekt på takrolimus kan skyldes hemming av CYP3A4 ved ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Når samtidig dosering med Viekirax starter, administrer 0,5 mg takrolimus én gang hver uke. Overvåk takrolimusnivået og juster dose og/eller frekvens etter behov.
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
	Viekirax uten dasabuvir	↑ takrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↔ ombitasvir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			
		↓ paritaprevir				
INHALERTE BETA-AGONISTER						
salmeterol Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ salmeterol				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
MIDLER FOR Å STIMULERE INSULINSEKRESJONEN						
repaglinid Mekanisme: Hemming av OATP1B1 ved paritaprevir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ repaglinid				Forsiktighet bør utvises og dosereduksjon kan være nødvendig for repaglinid når det administreres sammen med Viekirax med eller uten dasabuvir.
MUSKELAVSLAPPENDE MIDLER						
karisoprodol 250 mg enkeltdose Mekanisme: Induksjon av CYP2C19 ved ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↓ karisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for karisoprodol, dosen økes dersom klinisk indikert.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.				
cyklobenzapri n 5 mg enkeltdose Mekanisme: Muligens reduksjon pga. induksjon av	Viekirax + dasabuvir	↓ cykloben- zaprin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for cyklobenzaprin, dosen økes dersom klinisk indikert.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax uten	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax +				

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
CYP1A2 ved ritonavir.	dasabuvir	dasabuvir.				
NARKOTISKE ANALGETIKA						
paracetamol (gitt som kombinasjons dose hydrokodon/p aracetamol) 300 mg enkeltdose	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for paracetamol når administrert sammen med Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.					
hydrokodon (gitt som kombinasjons dose hydrokodon/p aracetamol) 5 mg enkeltdose Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ hydrokodon	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	En dosereduksjon på 50 % og/eller klinisk overvåking for hydrokodon bør vurderes når administrert sammen med Viekirax med eller uten dasabuvir.
		Endringer for ombitasvir, paritaprevir og dasabuvir som vist over for paracetamol				
Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.					
OPIOIDER						
metadon 20-120 mg én gang daglig ⁵	Viekirax + dasabuvir	↔ R-Metadon	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Ingen dosejustering er nødvendig for metadon og Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↔ S-Metadon	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (basert på krysstudie sammenligning)				
Viekirax uten dasabuvir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.					
buprenorfin/ nalokson 4-24 mg/1-6 mg én gang daglig ⁵ Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir og hemming av UGT ved paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ buprenorfin	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Ingen dosejustering er nødvendig for buprenorfin/nalokson og Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↑ norbuprenor fin	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ nalokson	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA	
		↔ ombitasvir/paritaprevir/ dasabuvir (basert på krysstudie sammenligning)				
Viekirax uten dasabuvir	↑ buprenorfin	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	Grad av interaksjon var lik den som ble oservert med Viekirax + dasabuvir.	
	↑ norbuprenor fin					
	↔ nalokson					

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
		↔ ombitasvir/paritaprevir (basert på krysstudie sammenligning)				
FOSFODIESTERASE-(PDE-5) HEMMERE						
sildenafil (når det brukes til å behandle pulmonal hypertensjon) Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ sildenafil				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
PROTONPUMPEHEMMERE						
omeprazol 40 mg én gang daglig Mekanisme: Induksjon av CYP2C19 ved ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Bruk høyere doser omeprazol dersom klinisk indikert. Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax uten dasabuvir	↓ omeprazol	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NA	
		↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	Grad av interaksjon var lik den som ble observert med Viekirax + dasabuvir.			
esomeprazol lansoprazol Mekanisme: Induksjon av CYP2C19 ved ritonavir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ esomeprazol, lansoprazol				Dersom klinisk indikert så kan høyere doser av esomeprazol/lansoprazol være nødvendig.
SEDATIVA/HYPNOTIKA						
zolpidem 5 mg enkeltdose	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for zolpidem.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax med eller uten dasabuvir.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.				
alprazolam 0,5 mg enkeltdose Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	Klinisk overvåking av pasientene er anbefalt. En reduksjon i dosen av alprazolam kan vurderes basert på klinisk respons.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.				Ingen dosejustering er nødvendig for Viekirax med eller

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
						uten dasabuvir.
oral midazolam triazolam Mekanisme: Hemming av CYP3A4 ved ritonavir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ midazolam eller triazolam				Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3). Dersom parenteral midazolam er administrert samtidig som Viekirax med eller uten dasabuvir, bør tett klinisk overvåking av respirasjons- depresjon og/eller forlenget sedasjon utføres og dosejustering bør vurderes.
diazepam 2 mg enkeltdose Mekanisme: Induksjon av CYP2C19 ved ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↓diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Ingen dosejustering er nødvendig for diazepam, dosen økes dersom klinisk indikert.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Lignende effekt er forventet som observert med Viekirax + dasabuvir.				
TYROIDEAHORMONER						
levotyrosin Mekanisme: Hemming av UGT1A1 ved paritaprevir, ombitasvir og dasabuvir.	Viekirax med og uten dasabuvir	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ levotyrosin				Klinisk overvåking og dosejustering kan være nødvendig for levotyrosin.
<ol style="list-style-type: none"> Lopinavir/ritonavir 800/200 mg én gang daglig (administrert om kvelden) ble også administrert med Viekirax med eller uten dasabuvir. Effekten på C_{maks} og AUC av DAA og lopinavir var tilsvarende det som ble observert når lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 ganger daglig ble administrert med Viekirax med eller uten dasabuvir. Rilpivirin ble også administrert om kvelden med mat og om kvelden 4 timer etter middag med Viekirax + dasabuvir i to andre armer i studien. Effekten på eksponeringen for rilpivirin var tilsvarende den som ble observert når rilpivirin ble administrert om morgenen til mat med Viekirax + dasabuvir. Ciklosporin 100 mg dosert alene, 10 mg administrert med Viekirax og 30 mg administrert med Viekirax + dasabuvir. Normaliserte doseratioer med ciklosporin er vist for interaksjoner med Viekirax med eller uten dasabuvir. Takrolimus 2 mg ble dosert alene, 0,5 mg ble administrert med Viekirax og 2 mg ble administrert med Viekirax + dasabuvir. Normaliserte doseratioer med takrolimus er vist for interaksjoner med Viekirax med eller uten dasabuvir. 						

Legemiddel/ Mulig interaksjons mekanisme	GITT SAMMEN MED	EFFEKT	C _{maks}	AUC	C _{trough}	Kliniske kommentarer
<p>5. Dosenormaliserte parametre rapportert for metadon, buprenorfin og nalokson.</p> <p>Merk: Doser brukt for Viekirax og dasabuvir var: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg én gang daglig og dasabuvir 400 mg 2 ganger daglig eller 250 mg 2 ganger daglig. Eksponering for dasabuvir oppnådd ved 400 mg formuleringen og 250 mg tablett er omtrent den samme. Viekirax med eller uten dasabuvir ble administrert som flere doser i alle legemiddelinteraksjonsstudiene unntatt legemiddelinteraksjonsstudiene med karbamazepin, gemfibrozil, ketokonazol og sulfametoksazol/trimetoprim.</p>						

Pediatrik populasjon

Legemiddelinteraksjonsstudier har kun blitt utført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Det må utvises ekstrem forsiktighet for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter og hos kvinnelige partnere av mannlige pasienter når Viekirax brukes i kombinasjon med ribavirin. Signifikante teratogene og/eller embryocidale effekter er påvist hos alle dyrearter eksponert for ribavirin. Ribavirin er derfor kontraindisert hos kvinner som er gravide, og hos mannlige partnere av kvinner som er gravide. Se preparatomtalen for ribavirin for ytterligere informasjon.

Kvinnelige pasienter: Kvinner i fertil alder bør ikke få ribavirin med mindre de bruker en sikker form for prevensjon under behandling med ribavirin og i 4 måneder etter behandling. Etinyløstradiol er kontraindisert i kombinasjon med Viekirax (se pkt. 4.3 og 4.4)

Mannlige pasienter og deres kvinnelige partnere: Mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere må bruke en sikker form for prevensjon under behandling med ribavirin og i 7 måneder etter behandling.

Graviditet

Det er svært begrensede data på bruk av Viekirax hos gravide kvinner. Studier med ombitasvir og paritaprevir/ritonavir hos dyr har vist misdannelser (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen hos mennesker er ukjent. Viekirax skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon.

Dersom ribavirin gis samtidig med Viekirax, gjelder kontraindikasjoner vedrørende bruk av ribavirin under graviditet (se også preparatomtalen for ribavirin).

Amming

Det er ikke kjent om paritaprevir/ritonavir eller ombitasvir og deres metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av virkestoff og metabolitt i melk (se pkt. 5.3). På grunn av mulige bivirkninger av legemidlet hos nyfødte/spebarn, må det avgjøres om ammingen skal stoppes eller behandlingen med Viekirax skal seponeres ved en vurdering av hvor viktig behandlingen er for moren. For pasienter som samtidig får ribavirin, se preparatomtalen for ribavirin.

Fertilitet

Ingen data fra mennesker vedrørende effekten av Viekirax på fertilitet er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ikke skadelige effekter på fertilitet (se pkt.5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasientene bør informeres om at tretthet (fatigue) har blitt rapportert under behandling med Viekirax i kombinasjon med dasabuvir og ribavirin (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsoppsummeringen er basert på samlede data fra kliniske fase 2- og 3-studier med mer enn 2600 pasienter som fikk Viekirax og dasabuvir med eller uten ribavirin.

Hos pasienter som fikk Viekirax og dasabuvir med ribavirin var de vanligst rapporterte bivirkningene (flere enn 20 % av pasientene) fatigue og kvalme. Andelen pasienter som permanent seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger var 0,2 % (5/2044) og 4,8 % (99/2044) av pasientene reduserte ribavirindosen på grunn av bivirkninger.

Bivirkninger som vanligvis var forbundet med ribavirin (f.eks. kvalme, insomni, anemi) forekom sjeldnere hos pasienter som fikk Viekirax og dasabuvir uten ribavirin og ingen pasienter (0/588) seponerte behandlingen permanent på grunn av bivirkningene.

Sikkerhetsprofilen til Viekirax og dasabuvir var lik hos pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose, med unntak av økt forekomst av forbigående hyperbilirubinemi når ribavirin var en del av behandlingen.

Bivirkningstabell

Tabell 3 lister opp bivirkninger hvor det er en rimelig mulighet for årsakssammenheng mellom paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, i kombinasjon med dasabuvir og/eller ribavirin, og bivirkningen. De fleste bivirkningene presentert i tabell 3 var av alvorlighetsgrad 1 for Viekirax og dasabuvir-holdige behandlingsregimer.

Bivirkningene er listet nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3. Bivirkninger identifisert ved bruk av Viekirax i kombinasjon med dasabuvir med eller uten ribavirin

Frekvens	Viekirax + dasabuvir + ribavirin* N = 2044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>		
Vanlige	Anemi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>		
Svært vanlige	Insomni	
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>		
Svært vanlige	Kvalme	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		
Svært vanlige	Pruritus	
Vanlige		Pruritus
Sjeldne	Angioødem	Angioødem
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>		
Svært vanlige	Asteni Fatigue	

*Datasettet inkluderer alle genotype 1-infiserte pasienter i fase 2 og 3 studier, inkludert pasienter med cirrhose. Merk: For unormale laboratorieverdier, se tabell 4.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Unormale laboratorieverdier

Endringer i utvalgte laboratorieparametre er beskrevet i tabell 4. En side-om-side tabellform er gitt for å forenkle presentasjonen. Det bør ikke utføres direkte sammenligninger på tvers av studier pga. ulike studiedesign.

Tabell 4. Utvalgte unormale laboratorieverdier som er behandlingsutløste

Laboratorieparametre	SAPPHIRE I og II	PEARL II, III og IV	TURQUOISE II (pasienter med cirrhose)
	Viekirax og dasabuvir + ribavirin 12 uker N = 770 n (%)	Viekirax og dasabuvir 12 uker N = 509 n (%)	Viekirax og dasabuvir + ribavirin 12 eller 24 uker N = 380 n (%)
ALAT			
> 5-20 × ULN* (Grad 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × ULN (Grad 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hemoglobin			
< 100-80 g/l (grad 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80-65 g/l (grad 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (grad 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Total bilirubin			
> 3-10 × ULN (grad 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × ULN (grad 4)	1/765 (0,1 %)	0	0

*ULN: Øvre normalgrense i henhold til testlaboratorium.

Økning av serum ALAT

I en samlet analyse av kliniske studier med Viekirax og dasabuvir med eller uten ribavirin opplevde 1 % av pasientene et serumnivå av ALAT som var 5 ganger høyere enn øvre normalgrense (ULN) etter oppstart av behandling. Da insidensen av slike økninger var 26 % blant kvinner som samtidig tok et legemiddel som inneholdt etinyløstradiol, er slike legemidler kontraindisert med Viekirax med eller uten dasabuvir. Ingen økning i insidens av økt ALAT ble observert med andre typer systemiske østrogener vanligvis brukt i hormonerstatningsterapi (f.eks. østradiol og konjugerte østrogener). Økning i ALAT var typisk asymptomatisk, forekom vanligvis i løpet av de første 4 ukene av behandlingen (gjennomsnittlig tid 20 dager, i området 8-57 dager) og de fleste forsvant under vedvarende behandling. To pasienter seponerte Viekirax og dasabuvir på grunn av forhøyet ALAT, inkludert én på etinyløstradiol. Tre hadde et opphold i behandlingen med Viekirax og dasabuvir i én til syv dager, inkludert én på etinyløstradiol. De fleste av disse økningene i ALAT var forbigående og ble vurdert som legemiddelrelatert. Økninger i ALAT var generelt ikke assosiert med økninger i bilirubin. Cirrhose var ingen risikofaktor for forhøyet ALAT (se pkt. 4.4).

Økning av serum bilirubin

Forbigående økning i serum bilirubin (i hovedsak indirekte), relatert til hemming av bilirubin transportører OATP1B1/1B3 ved paritaprevir og ribavirin-indusert hemolyse, ble observert hos pasienter som fikk Viekirax og dasabuvir med ribavirin. Økning av bilirubin oppstod etter behandlingsstart, var størst i første studieuke, og de fleste forsvant under vedvarende behandling. Økning av bilirubin var ikke forbundet med økning av aminotransferase. Hyppigheten av indirekte økning i bilirubin var lavere blant pasienter som ikke fikk ribavirin.

Levertransplanterte

Den totale sikkerhetsprofilen hos HCV-infiserte levertransplanterte som fikk Viekirax og dasabuvir og ribavirin (i tillegg til deres immunsuppressive legemidler) var tilsvarende som hos pasienter behandlet med Viekirax og dasabuvir og ribavirin i klinisk fase 3 studie, selv om noen bivirkninger hadde høyere frekvens. 10 pasienter (29,4 %) hadde minst én hemoglobinverdi etter baseline på mindre enn 10 g/dl. 10 av 34 pasienter (29,4 %) justerte ribavirindosen på grunn av reduksjon i hemoglobin og 2,9 % (1/34) hadde et avbrudd i ribavirinbehandlingen. Justering av ribavirindosen påvirket ikke ratene for vedvarende virologisk respons. 5 pasienter behøvde erythropoietin hvorav alle hadde en startdose med ribavirin på 1000 til 1200 mg daglig. Ingen pasienter fikk blodoverføring.

HIV/HCV koinfiserte pasienter

Den totale sikkerhetsprofilen hos HCV/HIV-1 koinfiserte pasienter var tilsvarende den som ble observert i HCV monoinfiserte pasienter. Forbigående økning i total bilirubin > 3 x ULN (hovedsakelig indirekte) forekom hos 17 (27,0 %) pasienter, 15 av disse pasientene fikk atazanavir. Ingen av pasientene med hyperbilirubinemi hadde samtidig økning av aminotransferaser.

Bivirkninger etter markedsføring

Sykdommer i lever og galleveier: Leverdekompensasjon, leversvikt har blitt observert under behandling med Viekirax sammen med eller uten dasabuvir og med eller uten ribavirin (se punkt 4.4). Frekvensen av disse hendelser er ukjent.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten av Viekirax hos barn og ungdom i alderen < 18 har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

De høyeste dokumenterte enkeltdosene gitt til friske frivillige var 400 mg paritaprevir (med 100 mg ritonavir), 200 mg ritonavir (med 100 mg paritaprevir) og 350 mg ombitasvir. Ingen bivirkninger relatert til studien med paritaprevir, ritonavir eller ombitasvir ble observert. Forbigående indirekte økning i bilirubin ble observert ved høyeste dose med paritaprevir/ritonavir. Dersom en overdose skulle inntreffe anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger eller effekter og hensiktsmessig symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direktevirkende antivirale midler, ATC-kode: J05AX67

Virkningsmekanisme

Samtidig administrering av Viekirax med dasabuvir kombinerer tre direktevirkende antivirale midler med forskjellige virkningsmekanismer og ikke-overlappende resistensprofiler for å kunne nå HCV i

mange av stadiene i den virale livssyklusen. Se preparatomtalen for dasabuvir for dets farmakologiske egenskaper.

Ritonavir

Ritonavir er ikke aktiv mot HCV. Ritonavir er en CYP3A-hemmer som øker den systemiske eksponeringen av CYP3A-substratet paritaprevir.

Ombitasvir

Ombitasvir er en hemmer av HCV NS5A som er viktig for viral replikasjon.

Paritaprevir

Paritaprevir er en hemmer av HCV NS3/4A-protease som er nødvendig for den proteolytiske spaltningen av det HCV-kodede polyprotein (til modne former av NS3, NS4A, NS4B, NS5A og NS5B proteiner) og er essensielt for viral replikasjon.

Aktivitet i cellekultur og/eller biokjemiske studier

Ombitasvir

EC₅₀ for ombitasvir mot genotype 1a-H77- og 1b-CON1-stammer i HCV-replikon cellekulturassay var på henholdsvis 14,1 og 5 pM. Aktiviteten av ombitasvir ble svekket 11 til 13 ganger i nærvær av 40 % humant plasma. Gjennomsnittlig EC₅₀ for ombitasvir mot replikoner som inneholdt NS5A fra et panel av behandlingsnaive genotype 1a- og 1b-isolater i HCV-replikon cellekulturassayet var på henholdsvis 0,66 pM (område 0,35 til 0,88 pM; n=11) og 1,0 pM (område 0,74 til 1,5 pM, n=11). Ombitasvir har EC₅₀-verdier på 12, 4,3, 19, 1,7, 3,2 og 366 pM mot replikon cellelinjer konstruert med NS5A fra enkeltisolater som representerer henholdsvis genotype 2a, 2b, 3a, 4a, 5a og 6a.

Paritaprevir

EC₅₀ for paritaprevir mot genotype 1a-H77- og 1b-CON1-stammer i HCV-replikon cellekulturassay var på henholdsvis 1,0 og 0,21 nM. Aktiviteten til paritaprevir ble svekket 24 til 27 ganger i nærvær av 40 % humant plasma. Gjennomsnittlig EC₅₀ for paritaprevir mot replikoner som inneholdt NS3 fra et panel av behandlingsnaive genotype 1a- og 1b-isolater i HCV-replikon cellekulturassayet var på henholdsvis 0,86 nM (område 0,43 til 1,87 nM, n=11) og 0,06 nM (område 0,03 til 0,09 nM, n=9). Paritaprevir hadde en EC₅₀-verdi på 5,3 nM mot 2a-JFH-1-replikon-cellelinje, og EC₅₀-verdier på 19, 0,09 og 0,68 nM mot replikon cellelinjer som inneholdt NS3 fra ett isolat hver av henholdsvis genotype 3a, 4a, og 6a.

Ritonavir viste ikke en direkte antiviral virkning på replikasjonen av HCV-subgenomiske replikoner, og tilstedeværelsen av ritonavir påvirket ikke *in vitro* antiviral aktivitet av paritaprevir.

Resistens

I cellekultur

Genotype 1

Resistens mot paritaprevir og ombitasvir gitt ved varianter i henholdsvis NS3 og NS5A valgt i cellekultur eller identifisert i kliniske fase 2b og 3 studier ble karakterisert fenotypisk i de aktuelle genotype 1a eller 1b-replika.

I genotype 1a reduserte substitusjonene F43L, R155K, A156T og D168A/H/V/Y i HCV NS3-følsomheten for paritaprevir. I genotype 1a-replikon ble aktiviteten til paritaprevir redusert ved substitusjonene F43L, R155K og A156T med henholdsvis 20, 37 og 17 ganger. Aktiviteten til

paritaprevir ble redusert 96 ganger av D168V, og 50 til 219 ganger ved hver av de andre D168 substitusjonene. Aktiviteten av paritaprevir i genotype 1a ble ikke signifikant påvirket (mindre enn eller lik 3 ganger) av enkeltsubstitusjonene V36A/M, V55I, Y56H, Q80K eller E357K. Doble varianter, inkludert kombinasjoner av V36LM, F43L, Y56H, Q80K eller E357K med R155K eller med en D168 substitusjon, reduserte aktiviteten av paritaprevir med ytterligere 2 til 3 ganger i forhold til enkeltsubstitusjonene R155K eller D168. I genotype 1b-replikon ble aktiviteten til paritaprevir redusert med 76, 159 og 337 ganger av henholdsvis D168A, D168H, D168V og D168Y. Y56H alene kunne ikke evalueres på grunn av dårlig replikasjonssevne, men kombinasjonen av Y56H og D168A/V/Y reduserte imidlertid aktiviteten til paritaprevir med 700 til 4118 ganger.

I genotype 1a reduserte substitusjonene M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N og M28V + Q30R i HCV NS5A-følsomheten for ombitasvir. I genotype 1a-replikon ble aktiviteten av ombitasvir redusert med 896, 58 og 243 ganger ved henholdsvis M28T/V- og H58D-substitusjonene, og 1326, 800, 155 ganger og 1675 til 66 740 ganger ved henholdsvis Q30E/R, L31V og Y93C/H/N-substitusjonene. Y93H, Y93N eller M28V i kombinasjon med Q30R reduserte aktiviteten til ombitasvir med mer enn 42 802 ganger. I genotype 1b reduserte substitusjonene L28T, L31F/V, så vel som Y93H alene eller i kombinasjon med L28M, R30Q, L31F/M/V eller P58S i HCV NS5A følsomheten for ombitasvir. I genotype 1b-replikon ble aktiviteten av ombitasvir redusert med mindre enn 10 ganger av varianter i aminosyreposisjonene 30 og 31. Aktiviteten av ombitasvir ble redusert med 661, 77, 284 og 142 ganger ved henholdsvis genotype 1b-substitusjonene L28T, Y93H, R30Q i kombinasjon med Y93H og L31M i kombinasjon med Y93H. Alle andre doble substitusjoner av Y93H i kombinasjon med substitusjoner i posisjonene 28, 31 eller 58 reduserte aktiviteten av ombitasvir med mer enn 400 ganger.

Genotype 4

I genotype 4a ble resistensen mot paritaprevir eller ombitasvir av varianter av henholdsvis NS3 eller NS5A, valgt i cellekulturer, fenotypisk karakterisert. Substitusjonene R155C, A156T/V og D168H/V i HCV NS3 reduserte følsomheten for paritaprevir med 40 til 323 ganger. Substitusjonene L28V i HCV NS5A reduserte følsomheten for ombitasvir med 21 ganger.

Effekt av HCV substitusjoner/polymorfismer ved baseline på behandlingsresultat

En samlet analyse hos pasienter med HCV-infeksjon genotype 1, som ble behandlet med ombitasvir, paritaprevir og dasabuvir (en ikke-nukleotid NS5B-hemmer) med eller uten ribavirin i kliniske fase 2b og 3 studier, ble gjennomført for å undersøke sammenhengen mellom substitusjonene/polymorfismene NS3/4A, NS5A eller NS5B ved baseline og behandlingsutfallet i anbefalte behandlingsregimer.

Med mer enn 500 baseline genotype 1a-prøver i denne analysen, var de hyppigst observerte resistensassosierte variantene M28V (7,4 %) i NS5A og S556G (2,9 %) i NS5B. Q80K gir minimal resistens mot paritaprevir, selv om det er en svært vanlig polymorfisme i NS3 (41,2 % av prøvene). Varianter forbundet med resistens i aminosyreposisjonene R155 og D168 i NS3 ble sjeldent observert (mindre enn 1 %) ved baseline. Med mer enn 200 baseline genotype 1b-prøver i denne analysen, var de hyppigst observerte resistensassosierte variantene Y93H (7,5 %) i NS5A og C316N (17,0 %) og S556G (15 %) i NS5B. Tatt i betraktning lav forekomst av virologisk svikt observert ved anbefalte behandlingsregimer for pasienter med HCV-infeksjon genotype 1a og 1b, ser tilstedeværelse av baselinevarianter ut til å ha liten effekt på sannsynligheten for å oppnå vedvarende virologisk respons.

I kliniske studier

Av de 2510 HCV genotype 1-infiserte pasientene som fikk behandlingsregimer inneholdende ombitasvir, paritaprevir og dasabuvir med eller uten ribavirin (i 8, 12 eller 24 uker) i kliniske fase 2b- og 3-studier, opplevde totalt 74 pasienter (3 %) virologisk svikt (primært tilbakefall etter behandlingen). Behandlingskrevende varianter og deres utbredelse i disse populasjonene med virologisk svikt er vist i tabell 5. Blant de 67 pasientene infisert med genotype 1a, ble NS3-varianter observert hos 50 pasienter, NS5A-varianter ble observert hos 46 pasienter, NS5B-varianter ble observert hos 37 pasienter, og behandlingskrevende varianter ble sett hos alle tre legemiddelmålene

hos 30 pasienter. Hos de 7 pasientene infisert med genotype 1b, ble behandlingskrevende varianter av NS3 observert hos 4 pasienter, i NS5A hos 2 pasienter, og i både NS3 og NS5A hos 1 pasient. Ingen pasienter infisert med genotype 1b hadde behandlingskrevende varianter i alle tre legemiddelmålene.

Tabell 5. Behandlingskrevende aminosyresubstitusjoner i den samlede analysen av Viekirax og dasabuvir, med og uten RBV--behandling i kliniske fase 2b- og fase 3-studier (N = 2510)

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

a. Observert hos minst to pasienter av samme subtype.

b. N=66 for NS5B-målet.

c. Substitusjoner ble observert i kombinasjon med andre behandlingskrevende substitusjoner på NS3 i posisjon R155 eller D168.

d. Observert i kombinasjon hos pasienter infisert med genotype 1b.

e. Observert i kombinasjon hos 6 % (4/67) av pasientene.

Merk: Følgende varianter ble valgt i cellekultur, men var ikke behandlingsutløst: NS3 variantene A156T i genotype 1a, og R155Q og D168H i genotype 1b, NS5A-variantene Y93C/H i genotype 1a, og L31F/V eller Y93H i kombinasjon med L28M, L31F/V eller P58S i genotype 1b og NS5B-variantene Y448H i genotype 1a, og M414T og Y448H i genotype 1b.

Varigheten av resistensassosierte substitusjoner

Varigheten av paritaprevir, ombitasvir, og dasabuvir resistensassosierte aminosyresubstitusjoner i henholdsvis NS3, NS5A, og NS5B ble vurdert hos pasienter infisert med genotype 1a i fase 2b studier. Paritaprevir behandlingskrevende varianter V36A/M, R155K eller D168V ble observert i NS3 hos 47 pasienter. Ombitasvir behandlingskrevende varianter M28T, M28V eller Q30R i NS5A ble observert hos 32 pasienter. Dasabuvir behandlingskrevende varianter M414T, G554S, S556G, G558R eller D559G/N i NS5B ble observert hos 34 pasienter.

NS3 varianter V36A/M og R155K og NS5B varianter M414T og S556G forble påvisbare etter behandlingsuke 48, mens NS3 variant D168V og alle andre NS5B varianter ble ikke observert etter behandlingsuke 48. Alle behandlingskrevende varianter i NS5A forble påvisbare etter behandlingsuke 48. Grunnet høye verdier i genotype 1b for vedvarende virologisk respons kunne ikke trender for varigheten av behandlingskrevende varianter for denne genotypen bli etablert.

Manglende deteksjon av virus som inneholder en resistensassosiert substitusjon indikerer ikke at resistente virus ikke lenger foreligger ved klinisk signifikante nivåer. Den langsiktige kliniske betydningen for fremtidig behandling av at det fortsatt er fremvekst eller at det fortsatt er virus som har Viekirax- og dasabuvir resistensassosierte substitusjoner er ikke kjent.

Kryssresistens

Kryssresistens er forventet blant NS5A-hemmere, NS3/4A-proteasehemmere og ikke-nukleoside NS5B-hemmere som klasse. Betydningen av tidligere behandlingserfaring med ombitasvir, paritaprevir eller dasabuvir på effekten av andre NS5A-hemmere, NS3/4A-proteasehemmere eller NS5B-hemmere har ikke blitt undersøkt

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske studier med pasienter med hepatitt C-infeksjon genotype 1

Effekt og sikkerhet av Viekirax i kombinasjon med dasabuvir med og uten ribavirin ble evaluert i syv klinisk fase 3-studier, inkludert to studier med kun pasienter med cirrhose (Child-Pugh A), med over 2360 pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon genotype 1, som oppsummert i tabell 6.

Tabell 6. Globale multisenter fase 3-studier, utført med Viekirax og dasabuvir med eller uten ribavirin (RBV).

Studie	Antall pasienter behandlet	HCV genotype (GT)	Oppsummering av studiedesign
Behandlingsnaive, uten cirrhose			
SAPPHIRE I	631	GT1	Arm A: Viekirax og dasabuvir + RBV Arm B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Arm A: Viekirax og dasabuvir + RBV Arm B: Viekirax og dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Arm A Viekirax og dasabuvir + RBV Arm B: Viekirax og dasabuvir
Peginterferon+ribavirin behandlinsferarne, uten cirrhose			
SAPPHIRE II	394	GT1	Arm A: Viekirax og dasabuvir + RBV Arm B: Placebo
PEARL II (åpen studie)	179	GT1b	Arm A: Viekirax og dasabuvir + RBV Arm B: Viekirax og dasabuvir
Behandlingsnaive og peginterferon+ribavirin behandlingserfarne, med kompensert cirrhose			
TURQUOISE II (åpen studie)	380	GT1	Arm A: Viekirax og dasabuvir + RBV (12 uker) Arm B: Viekirax og dasabuvir + RBV (24 uker)
TURQUOISE III (åpen studie)	60	GT1b	Viekirax og dasabuvir (12 uker)

I alle syv studiene var Viekiraxdosen 25 mg/150 mg/100 mg én gang daglig og dasabuvirdosen var 250 mg to ganger daglig. For pasienter som fikk ribavirin, var ribavirindosen 1000 mg per dag for pasienter som veide mindre enn 75 kg eller 1200 mg per dag for pasienter som veide mer enn eller lik 75 kg.

Vedvarende virologisk respons (SVR) var det primære endepunktet for å fastslå antall HCV-friske i fase 3 studiene og ble definert som ikke kvantifiserbar eller ikke-detekterbar HCV RNA 12 uker etter avsluttet behandling (SVR12). Behandlingsvarigheten var fast i hver studie og var ikke veiledet av pasientenes HCV RNA-nivå (ingen respons guidet algoritme). HCV RNA-nivået i plasma ble målt i de kliniske studiene med COBAS TaqMan HCV-testen (versjon 2,0), for bruk med High Pure System. Assayet hadde en nedre grenseverdi for kvantifisering (LLOQ) på 25 IE per ml.

Kliniske studier med behandlingsnaive voksne

SAPPHIRE-I - genotype 1, behandlingsnaive, uten chirrose

Design: randomisert, global multisenter, dobbeltblindet, placebo-kontrollert
Behandling: Viekirax og dasabuvir med vektbasert ribavirin i 12 uker

Behandlede pasienter (N=631) hadde en median alder på 52 år (område 18 til 70), 54,5 % var menn, 5,4 % var svarte, 15,2 % hadde depresjon eller bipolar lidelse i anamnesen, 79,1 % hadde baseline HCV RNA-nivå på minst 800 000 IE/ml, 15,4 % hadde portal fibrose (F2) og 8,7 % hadde brodannende fibrose (F3), 67,7 % hadde HCV-infeksjon genotype 1a, 32,3 % hadde HCV-infeksjon genotype 1b.

Tabell 7. SVR12 for genotype 1-infiserte behandlingsnaive pasienter i SAPPHERE-I

Behandlingsresultat	Viekirax og dasabuvir med RBV i 12 uker		
	n/N	%	95 % KI
Total SVR12	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV genotype 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV genotype 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
Utfallet til personene uten SVR12			
På behandling VS ^a	1/473	0,2	
Tilbakefall	7/463	1,5	
Andre ^b	9/473	1,9	

- Bekreftet HCV ≥ 25 IE/ml etter HCV RNA < 25 IE/ml under behandling, bekreftet økning i HCV RNA på 1 log₁₀ IE/ml fra nadir eller vedvarende HCV RNA ≥ 25 IE/ml med minst 6 ukers behandling.
- Tidlig seponering som ikke er på grunn av virologisk svikt som mangler HCV RNA verdier i SVR12-vinduet.

Ingen pasienter med HCV genotype 1b-infeksjon opplevde virologisk svikt på behandling og en person med HCV-infeksjon genotype 1b opplevde tilbakefall.

PEARL-III – genotype 1b, behandlingsnaive, uten cirrhose

Design: randomisert, global multisenter, dobbelblindet, kontrollert

Behandling: Viekirax og dasabuvir uten ribavirin eller med vektbasert ribavirin i 12 uker

Behandlede pasienter (N=419) hadde en median alder på 50 år (område 19 til 70 år), 45,8 % var menn, 4,8 % var svarte, 9,3 % hadde depresjon eller bipolar lidelse i anamnesen, 73,3 % hadde baseline HCV RNA på minst 800 000 IE/ml, 20,3 % hadde portal fibrose (F2) og 10,0 % hadde brodannende fibrose (F3).

Tabell 8. SVR12 for genotype 1b-infiserte behandlingsnaive pasienter i PEARL III

Behandlingsresultat	Viekirax og dasabuvir i 12 uker					
	Med RBV			Uten RBV		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
Total SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Utfallet til pasienter uten SVR12						
VS under behandling	1/210	0,5		0/209	0	
Tilbakefall	0/210	0		0/209	0	
Andre	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV - genotype 1a, behandlingsnaive, uten cirrhose

Design: randomisert, global multisenter, dobbelblindet, kontrollert

Behandling: Viekirax og dasabuvir uten ribavirin eller med vektbasert ribavirin i 12 uker

Behandlede pasienter (N=305) hadde en median alder på 54 år (område 19 til 70 år), 65,2 % var menn, 11,8 % var svarte, 20,7 % hadde depresjon eller bipolar lidelse i anamnesen, 86,6 % hadde baseline

HCV RNA-nivå på minst 800 000 IE/ml, 18,4 % hadde portal fibrose (F2) og 17,7 % hadde brodannende fibrose (F3).

Tabell 9. SVR12 for genotype 1a-infiserte behandlingsnaive pasienter i PEARL IV

Behandlingsresultat	Viekirax og dasabuvir i 12 uker					
	Med RBV			Uten RBV		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
Total SVR12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Utfallet til pasienter uten SVR12						
VS under behandling	1/100	1,0		6/205	2,9	
Tilbakefall	1/98	1,0		10/194	5,2	
Andre	1/100	1,0		4/205	2,0	

Kliniske studier med peginterferon+ribavirin behandlingserfarne voksne

SAPPHIRE-II - genotype 1, pegIFN+RBV-behandlingserfarne, uten cirrhose

Design: randomisert, global multisenter, dobbelblindet, placebo-kontrollert
Behandling: Viekirax og dasabuvir med vektbasert ribavirin i 12 uker

Behandlede pasienter (N=394) hadde en median alder på 54 år (område 19 til 71 år), 49,0 % var tidligere pegIFN/RBV null-respondere, 21,8 % var tidligere pegIFN/RBV delvis respondere og 29,2 % med tidligere tilbakefall ved pegIFN/RBV, 57,6 % var menn; 8,1 % var svarte, 20,6 % hadde depresjon eller bipolar lidelse i anamnesen, 87,1 % hadde baseline HCV RNA-nivå på minst 800 000 IE per ml, 17,8 % hadde portal fibrose (F2) og 14,5 % hadde brodannende fibrose (F3), 58,4 % hadde HCV-infeksjon genotype 1a, 41,4 % hadde HCV-infeksjon genotype 1b.

Tabell 10. SVR12 for genotype 1b-infiserte peginterferon+ribavirin behandlingserfarne pasienter i SAPPHIRE-II

Behandlingsresultat	Viekirax og dasabuvir med RBV i 12 uker		
	n/N	%	95 % KI
Total SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
HCV genotype 1a	166/173	96,0	93,0, 98,9
Før pegIFN/RBV null-responder	83/87	95,4	91,0, 99,8
Før pegIFN/RBV delvis responder	36/36	100	100,0, 100,0
Før pegIFN/RBV tilbakefall	47/50	94,0	87,4, 100,0
HCV genotype 1b	119/123	96,7	93,6, 99,9
Før pegIFN/RBV null-responder	56/59	94,9	89,3, 100,0
Før pegIFN/RBV delvis responder	28/28	100	100,0, 100,0
Før pegIFN/RBV tilbakefall	35/36	97,2	91,9, 100,0
Utfallet til pasienter uten SVR12			
VS under behandling	0/297	0	
Tilbakefall	7/293	2,4	
Andre	4/297	1,3	

Ingen pasienter med HCV-infeksjon genotype 1b opplevde virologisk svikt under behandling og to pasienter med HCV-infeksjon genotype 1b opplevde tilbakefall.

PEARL-II – genotype 1b, pegIFN+RBV-behandlingserfarne, uten cirrhose

Design: randomisert, global multisenter, åpen studie
Behandling: Viekirax og dasabuvir uten ribavirin eller med vektbasert ribavirin i 12 uker

Behandlede pasienter (N=179) hadde en median alder på 57 år (område 26 til 70), 35,2 % var tidligere pegIFN/RBV null-respondere, 28,5 % var tidligere pegIFN/RBV delvis respondere og 36,3 % med tidligere tilbakefall ved pegIFN/RBV, 54,2 % var menn, 3,9 % var svarte, 12,8 % hadde depresjon eller bipolar lidelse i anamnesen, 87,7 % hadde baseline HCV-RNA-nivå på minst 800 000 IE/ml, 17,9 % hadde portal fibrose (F2) og 14,0 % hadde brodannende fibrose (F3).

Tabell 11. SVR12 for genotype 1b-infiserte peginterferon+ribavirin behandlingserfarne pasienter i PEARL II

Behandlingsresultat	Viekirax og dasabuvir i 12 uker					
	Med RBV			Uten RBV		
	n/N	%	95 % KI	n/N	%	95 % KI
Total SVR12	86/88	97,7	94,6, 100,0	91/91	100	95,9, 100,0
Før pegIFN/RBV null-responder	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Før pegIFN/RBV delvis responder	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Før pegIFN/RBV tilbakefall	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Utfallet til pasienter uten SVR12						
VS under behandling	0/88	0		0/91	0	
Tilbakefall	0/88	0		0/91	0	
Andre	2/88	2,3		0/91	0	

Klinisk studie med pasienter med kompensert cirrhose

TURQUOISE-II - behandlingsnaive eller pegIFN + RBV-behandlingserfarne med kompensert cirrhose

Design: randomisert, global multisenter, åpen studie

Behandling: Viekirax og dasabuvir med vektbasert ribavirin i 12 eller 24 uker

Behandlede pasienter (N=380) hadde en median alder på 58 år (område 21 til 71), 42,1 % var behandlingsnaive, 36,1 % var tidligere pegIFN/RBV null-respondere, 8,2 % var tidligere pegIFN/RBV delvis respondere, 13,7 % med tidligere tilbakefall ved pegIFN/RBV, 70,3 % var menn, 3,2 % var svarte, 14,7 % hadde blodplattetall på mindre enn $90 \times 10^9/l$, 49,7 % hadde lavere albumin enn 40 g/l, 86,1 % hadde baseline HCV RNA-nivå på minst 800 000 IE/ml, 24,7 % hadde depresjon eller bipolar lidelse i anamnesen, 68,7 % hadde HCV-infeksjon genotype 1a, 31,3 % hadde HCV-infeksjon genotype 1b.

Tabell 12. SVR12 for genotype 1-infiserte med kompensert cirrhose som var behandlingsnaive eller tidligere behandlet med pegIFN/RBV

Behandlingsresultat	Viekirax og dasabuvir med RBV					
	12 uker			24 uker		
	n/N	%	KI ^a	n/N	%	KI ^a
Total SVR12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
HCV genotype 1a	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Behandlingsnaive	59/64	92,2		53/56	94,6	
Før pegIFN/RBV null-respondere	40/50	80,0		39/42	92,9	
Før pegIFN/RBV delvis respondere	11/11	100		10/10	100	
Før pegIFN/RBV før tilbakefall	14/15	93,3		13/13	100	
HCV genotype 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Behandlingsnaive	22/22	100		18/18	100	
Før pegIFN/RBV null-responders	25/25	100		20/20	100	
Før pegIFN/RBV delvis respondere	6/7	85,7		3/3	100	
Før pegIFN/RBV før tilbakefall	14/14	100		10/10	100	
Utfallet til pasienter uten SVR12						
VS under behandling	1/208	0,5		3/172	1,7	
Tilbakefall	12/203	5,9		1/164	0,6	
Andre	4/208	1,9		2/172	1,21	

a. 97,5 % konfidensintervall brukes for de primære effektendepunktene (total SVR12-rate), 95 % konfidensintervall brukes for ekstra effekt endepunkter (SVR12-rater hos pasientene med HCV-infeksjon genotype 1a og 1b).

Tilbakefallsraten hos genotype 1a cirrhose-pasienter ved baseline laboratorieverdier er vist i tabell 13.

Tabell 13. TURQUOISE-II: Tilbakefallsraten ved baseline laboratorieverdier etter 12 og 24 ukers behandling hos pasienter med genotype 1a-infeksjon og kompensert cirrhose

	Viekirax og dasabuvir med RBV 12-ukers arm	Viekirax og dasabuvir med RBV 24-ukers arm
Antall respondere ved behandlingsslutt	135	113
AFP* < 20 ng/ml, blodplater $\geq 90 \times 10^9/l$, OG albumin ≥ 35 g/l før behandling		
Ja (for alle tre parametre nevnt ovenfor)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Nei (for ethvert av parametrene nevnt ovenfor)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP= serum alfa-føtoprotein		

Hos pasienter som hadde alle de tre fordelaktige laboratorieverdiene (AFP < 20 ng/ml, blodplater $\geq 90 \times 10^9/l$ og albumin ≥ 35 g/l) ved baseline, var tilbakefallsraten lik hos pasienter behandlet i 12 eller 24 uker.

TURQUOISE-III: behandlingsnaive eller pegIFN + RBV-behandlingserfarne med kompensert cirrhose

Design: global multisenter, åpen studie
 Behandling: Viekirax og dasabuvir uten ribavirin i 12 uker

60 pasienter ble randomisert og behandlet, og 60/60 (100 %) oppnådde SVR12. Hovedkarakteristika er vist nedenfor.

Tabell 14. TURQUOISE-III – Demografi

Karakteristika	N = 60
Alder, median (range) år	60,5 (26-78)
Menn, n (%)	37 (61)
Tidligere behandlet for HCV:	
naive, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Baseline albumin, median g/L	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Platetall ved start, median ($\times 10^9/L$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Samlede analyser av kliniske studier

Varigheten av responsen

Samlet hadde 660 pasienter i kliniske fase 2- og 3-studier HCV RNA resultater for både SVR12 og SVR24 tidspunktene. Blant disse pasientene var den positive prediktive verdien på SVR12 for SVR24 99,8 %.

Samlet effektanalyse

I kliniske fase 3-studier, fikk 1075 pasienter (inkludert 181 med kompensert cirrhose) med HCV-infeksjon genotype 1 anbefalt behandlingsregime (se pkt. 4.2). Tabell 15 viser SVR for disse pasientene.

Hos pasienter som fikk anbefalt behandlingsregime, oppnådde 97 % total SVR (hvorav 181 pasienter med kompensert cirrhose oppnådde 97 % SVR), mens 0,5 % opplevde virologisk gjennombrudd og 1,2 % opplevde tilbakefall etter behandling.

Tabell 15. SVR12-rater for anbefalte behandlingsregimer av pasientpopulasjonen

Behandlingslengde	HCV Genotype 1b Viekirax og dasabuvir		HCV Genotype 1a Viekirax og dasabuvir med RBV	
	Uten cirrhose	Med kompensert cirrhose	Uten cirrhose	Med kompensert cirrhose
	12 uker	12 uker	12 uker	24 uker
Behandlingsnaive	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
pegIFN + RBV behandlingserfarne	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)*
Tidligere tilbakefall	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Tidligere delvis respons	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Tidligere null- respons	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Andre pegIFN/RBV mislykkede	0	100 % (18/18) ⁺	0	0
TOTAL	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+Andre typer pegIFN/RBV mislykkede inkluderer pasienter uten veldokumentert non-respons, tilbakefall/gjennombrudd eller annen pegIFN svikt.

Viekirax uten ribavirin og uten dasabuvir var også vurdert hos genotype 1b-infiserte pasienter i fase 2-studiene M13-393 (PEARL-I) og M12-536. PEARL I ble gjennomført i USA og Europa, M12-536 i Japan. De behandlingserfarne pasientene som ble studert var i hovedsak pegIFN/RBV null-respondere. Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir dosene var 25 mg, 150 mg, 100 mg én gang daglig i PEARL-I, mens paritaprevirdosen var 100 mg eller 150 mg i M12-536 studien. Behandlingsvarigheten var 12 uker for behandlingsnaive pasienter, 12-24 uker for behandlingserfarne pasienter og 24 uker for pasienter med cirrhose. Totalt oppnådde 107 av 113 pasienter uten cirrhose og 147 av 155 pasienter med cirrhose SVR12 etter 12-24 behandlingssuker.

Viekirax med ribavirin og uten dasabuvir ble evaluert i 12 uker hos behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter med genotype 1 uten cirrhose i fase 2-studien M11-652 (AVIATOR). Paritaprevirdosene var 100 mg og 200 mg og ombitasvirdosen 25 mg. Ribavirin var dosert basert på vekt (1000 mg – 1200 mg per dag). Totalt oppnådde 72 av 79 behandlingsnaive pasienter (45 av 52 genotype 1a og 27 av 27 genotype 1b) og 40 av 45 behandlingserfarne pasienter (21 av 26 GT1a og 19 av 19 GT1b) SVR12 etter 12 ukers behandling.

Betydning av justering av ribavirindosen på sannsynlighet for SVR

I kliniske fase 3 studier, var det 91,5 % av pasientene som ikke trengte justering av ribavirindosen under behandlingen. Hos 8,5 % av pasientene som hadde fått justert ribavirindosen under behandling var SVR-raten (98,5 %) sammenlignbar med pasienter som opprettholdt sin dose ribavirin fra start helt igjennom behandlingen.

TURQUOISE-I: behandlingsnaive eller pegIFN + RBV-behandlingserfarne med HIV-1 koinfeksjon, uten cirrhose eller med kompensert cirrhose

Design: randomisert, global multisenter, åpen studie

Behandling: Viekirax og dasabuvir med vektbasert ribavirin i 12 eller 24 uker

Se pkt. 4.2 for doseringsanbefalinger for pasienter med HCV/HIV-1 koinfeksjon. Pasienter var på et stabilt HIV-1 antiretroviraltbehandlingsregime (ART) som inkluderte ritonavir-økt atazanavir eller raltegravir, samtidig administrert med en basis av tenofovir pluss emtricitabin eller lamivudin.

Behandlede pasienter (N=63) hadde en median alder på 51 år (område: 31 til 69), 24 % av pasientene var svarte, 19 % av pasientene hadde kompensert cirrhose, 67 % av pasientene var HCV behandlingsnaive, 33 % av pasientene hadde tidligere mislykket behandling med pegIFN/RBV, 89 % av pasientene hadde HCV genotype 1a infeksjon.

Tabell 16. SVR12 for HIV-1 koinfiserte pasienter i TURQUOISE-I

Endepunkt	Viekirax og dasabuvir med RBV	
	Arm A 12 uker N = 31	Arm B 24 uker N = 32
SVR12, n/N (%) [95 % KI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Utfall for pasienter uten SVR12		
Virologisk svikt under behandling	0	1
Tilbakefall etter behandling	1	2 ^a
Andre	1	0

- a. Basert på analyseprøver ved baseline og virologisk svikt ser det her ut til at virologisk svikt skyldes gjentatt infeksjon.

I TURQUOISE-1 var SVR12-ratene hos HCV/HIV-1 koinfiserte pasienter konsistent med SVR12-ratene i fase 3 studiene med HCV monoinfiserte pasienter. 7 av 7 pasienter med genotype 1b infeksjon og 51 av 56 pasienter med genotype 1a-infeksjon oppnådde SVR12. 5 av 6 pasienter med kompensert cirrhose i hver arm oppnådde SVR12.

CORAL-I: behandlingsnaive eller pegIFN + RBV-behandlingserfarne, minst 12 måneder etter levertransplantasjon

Design: randomisert, global multisenter, åpen studie

Behandling: Viekirax og dasabuvir med ribavirindose tilpasset av utprøver i 24 uker

Ribavirindosen var tilpasset av utprøver, hvor de fleste pasientene fikk 600 til 800 mg per dag som startdose og de fleste pasientene fikk også 600 til 800 mg per dag på slutten av behandlingen.

Det ble inkludert 34 pasienter (29 med HCV genotype 1a-infeksjon og 5 med HCV genotype 1b-infeksjon), som ikke hadde mottatt behandling for HCV-infeksjon etter transplantasjon og hadde en METAVIR fibrose-score på F2 eller mindre. 33 av de 34 pasientene (97,1 %) oppnådde SVR12 (96,6 % av pasientene med genotype 1a-infeksjon og 100 % av pasientene med genotype 1b-infeksjon). En person med HCV genotype 1a-infeksjon fikk tilbakefall etter behandling.

Klinisk studie med pasienter som fikk opioidsstusjonsbehandling

I en fase 2, multisenter, åpen, enkelt-armet studie, fikk 38 behandlingsnaive eller pegIFN/RBV behandlingserfarne pasienter, uten cirrhose med genotype 1-infeksjon på stabile doser med metadon (N=19) eller buprenorfin, +/- nalokson (N=19), 12 uker med Viekirax og dasabuvir med ribavirin. Behandlede pasienter hadde en median alder på 51 år (område: 26 til 64), 65,8 % var menn og 5,3 % var svarte. De fleste (86,8 %) hadde HCV RNA-nivå ved baseline på minst 800 000 IE/ml og de fleste (84,2 %) hadde genotype 1-infeksjon, 15,8 % hadde portal fibrose (F2) og 5,3 % hadde brodannende fibrose (F3) og 94,7 % var tidligere HCV behandlingsnaive.

Totalt oppnådde 37 (97,4 %) av 38 pasienter SVR12. Ingen pasienter opplevde virologisk svikt under behandling eller tilbakefall.

Kliniske studier med pasienter med kronisk hepatitt C genotype 4

PEARL-I-genotype 4, behandlingsnaive eller pegIFN + RBV behandlingserfarne uten cirrhose

Design: randomisert, global multisenter, åpen studie

Behandling: behandlingsnaive: Viekirax uten ribavirin eller med vektbasert ribavirin i 12 uker
pegIFN + RBV-behandlingserfarne: Viekirax med vektbasert ribavirin i 12 uker

Pasientene (N = 135) hadde en median alder på 51 år (område: 19 til 70), 63,7 % var behandlingsnaive, 17,0 % var tidligere pegIFN/RBV null-respondere, 6,7 % var tidligere pegIFN/RBV delvis respondere, 12,6 % hadde tidligere pegIFN/RBV tilbakefall, 65,2 % var menn, 8,9 % var svarte, 69,6 % hadde baseline HCV RNA-nivå på minst 800 000 IE/ml, 6,7 % hadde brodannende fibrose (F3).

Tabell 17. SVR12 for genotype 4-infiserte pasienter som var behandlingsnaive eller tidligere behandlet med pegIFN/RBV i PEARL I

Behandlingsresultat	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* i 12 uker					
	Behandlingsnaive		Behandlingsnaive		pegIFN + RBV-erfarne	
	Med RBV		Uten RBV		Med RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Total SVR12	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %
Utfall for pasienter uten SVR12						
VS under behandling	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0
Tilbakefall	0/42	0	2/44	4,5 %	0/49	0
Andre	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0

* Ombitasvir tabletter, paritaprevir tabletter og ritonavir kapsler administreres separat.

AGATE-1-behandlingsnaive eller pegIFN + RBV behandlingserfarne pasienter med kompensert cirrhose

Design: randomisert, global multisenter, åpen studie

Behandling: Viekirax med vektbasert ribavirin i 12 eller 16 uker

Pasientene hadde en median alder på 56 år (område: 32 til 81), 50 % var behandlingsnaive, 28 % var tidligere pegIFN/RBV null-respondere, 10 % var tidligere pegIFN/RBV delvis respondere, 13 % hadde tidligere pegIFN/RBV tilbakefall, 70 % var menn, 17 % var svarte, 73 % hadde baseline HCV RNA-nivå på minst 800 000 IE/ml, 17 % hadde blodplattetall på mindre enn $90 \times 10^9/l$, og 4 % hadde lavere albumin enn 3.5 mg/dl.

Tabell 18. SVR12 for HCV genotype 4-infiserte pasienter med kompensert cirrhose

	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir med RBV	
	12 uker	16 uker
SVR12 % (n/N)	97% (57/59)	98% (60/61)
Utfall for pasienter uten SVR12		
Virologisk svikt under behandling	2 (1/59)	0 (0/61)
Tilbakefall etter behandling	0 (0/57)	0 (0/59)
Andre	2 (1/59)	2 (1/61)

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Viekirax i en eller flere undergrupper av den pediatrike

populasjonen ved behandling av kronisk hepatitt C (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til kombinasjonen av Viekirax med dasabuvir har blitt evaluert hos friske voksne personer og hos pasienter med kronisk hepatitt C. Tabell 19 viser gjennomsnittlig C_{maks} og AUC for Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg én gang daglig med dasabuvir 250 mg to ganger daglig etter gjentatte doser med mat hos friske frivillige.

Tabell 19. Geometrisk gjennomsnittlig C_{maks} , AUC ved gjentatte doser Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg én gang daglig med dasabuvir 250 mg to ganger daglig med mat hos friske frivillige

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

Absorpsjon

Ombitasvir, paritaprevir og ritonavir ble absorbert etter oral administrasjon med gjennomsnittlig T_{maks} på ca. 4 til 5 timer. Mens eksponeringer av ombitasvir økte proporsjonalt med dosen, økte eksponeringer av paritaprevir og ritonavir mer enn doseproporsjonalt. Akkumuleringen er minimal for ombitasvir og ca. 1,5 til 2 ganger høyere for ritonavir og paritaprevir. Farmakokinetisk steady state for dosering med kombinasjonen oppnås etter ca. 12 dager.

Den absolutte biotilgjengeligheten for ombitasvir og paritaprevir var på ca. 50 % når administrert med mat som Viekirax.

Effekten av paritaprevir/ritonavir på ombitasvir og dasabuvir

I nærvær av paritaprevir/ritonavir ble eksponeringen av dasabuvir redusert med ca. 50 % til 60 %, mens eksponeringen av ombitasvir økte med 31-47 %.

Effekten av ombitasvir på paritaprevir/ritonavir og dasabuvir

I nærvær av ombitasvir ble eksponeringen av paritaprevir minimalt påvirket (5 % til 27 % endring), mens eksponeringen av dasabuvir økte med ca. 30 %.

Effekten av dasabuvir på paritaprevir/ritonavir og ombitasvir

I nærvær av dasabuvir økte eksponeringen av paritaprevir med 50 % til 65 %, mens det var ingen endring i eksponeringen av ombitasvir.

Effekten av mat

Ombitasvir, paritaprevir og ritonavir bør administreres sammen med mat. Alle kliniske studier med ombitasvir, paritaprevir og ritonavir har blitt gjennomført etter administrering av mat.

Mat økte eksponeringen (AUC) for ombitasvir, paritaprevir og ritonavir med opp til henholdsvis 82 %, 211 % og 49 % i forhold til i fastende tilstand. Økningen i eksponering var lik uavhengig av typen måltid (f.eks. høyt fettinnhold versus moderat fettinnhold) eller kaloriinnhold (ca. 600 kcal versus ca. 1000 kcal). For å maksimere absorpsjon bør Viekirax tas med mat, uten hensyn til fett- eller kaloriinnhold.

Distribusjon

Ombitasvir, paritaprevir og ritonavir er sterkt bundet til plasmaproteiner. Plasmaproteinebindingen forandres ikke relevant hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Forholdet mellom blod- og plasmakonsentrasjonen hos mennesker varierte fra 0,6 til 0,8, som indikerte at ombitasvir og paritaprevir fortrinnsvis ble distribuert i plasmadelen av fullblod. Ombitasvir var ca. 99,9 % bundet til humant plasmaprotein. Paritaprevir var ca. 97- 98,6 % bundet til humant plasmaprotein. Ritonavir var mer enn 99 % bundet til humant plasmaprotein med.

In vitro data indikerer at paritaprevir er et substrat for de humane leveropptaktransportørene OATP1B1 og OATP1B3.

Biotransformasjon

Ombitasvir

Ombitasvir metaboliseres via amidhydrolyse etterfulgt av oksidativ metabolisme. Etter en enkelt 25 mg dose av ¹⁴C-ombitasvir gitt alene, sto uendret modersubstans for 8,9 % av den totale radioaktiviteten i humant plasma. Totalt 13 metabolitter ble identifisert i humant plasma. Disse metabolittene er ikke forventet å ha antiviral aktivitet eller de har irrelevant farmakologisk aktivitet.

Paritaprevir

Paritaprevir metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 og i mindre grad av CYP3A5. Etter administrering av en enkelt oral dose 200 mg/100 mg av ¹⁴C-paritaprevir/ritonavir til mennesker var modersubstansen hovedkomponenten i sirkulasjonen, som utgjorde ca. 90 % av plasmaradioaktiviteten. Minst 5 mindre metabolitter av paritaprevir, som utgjorde ca 10% av plasmaradioaktiviteten, er identifisert i sirkulasjon. Disse metabolittene er ikke forventet å ha antiviral aktivitet.

Ritonavir

Ritonavir metaboliseres hovedsakelig av CYP3A og i mindre grad av CYP2D6. Nesten hele plasmaradioaktiviteten etter en enkel dose 600 mg av ¹⁴C-ritonavir mikstur hos mennesker var knyttet til uendret ritonavir.

Eliminasjon

Ombitasvir

Etter dosering av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir var gjennomsnittlig halveringstid i plasma for ombitasvir på ca. 21 til 25 timer. Etter en 25 mg enkeltdose med ¹⁴C-ombitasvir var ca. 90 % av radioaktiviteten gjenvunnet i feces og 2 % i urin. Uendret modersubstans utgjorde 88 % av total radioaktivitet gjenvunnet i feces, noe som indikerte at ekskresjon i galle er en hovedeliminasjonsvei for ombitasvir.

Paritaprevir

Etter dosering av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir var den gjennomsnittlige halveringstiden i plasma for paritaprevir ca. 5,5 timer. Etter en ¹⁴C-paritaprevir dose på 200 mg med 100 mg ritonavir ble ca. 88 % av radioaktiviteten gjenvunnet i feces med begrenset radioaktivitet (8,8 %) i urinen. Metabolisme samt galleutskillelse av modersubstansen bidrar til eliminering av paritaprevir.

Ritonavir

Etter dosering av ombitasvir/paritaprevir/ritonavir var den gjennomsnittlige halveringstiden i plasma for ritonavir ca. 4 timer. Etter en 600 mg dose med ¹⁴C-ritonavir-mikstur ble 86,4 % av radioaktiviteten gjenvunnet i feces og 11,3 % av dosen ble utskilt i urinen.

In vitro interaksjonsdata

Ombitasvir og paritaprevir hemmer ikke organisk anion-transportør (OAT1) *in vivo* og forventes ikke å hemme organiske kation-transportører (OCT1 og OCT2), organisk anion-transportør (OAT3) eller multilegemiddel- og toksinekstruderte proteiner (MATE1 og MATE2K) ved klinisk relevante konsentrasjoner. Ritonavir hemmer ikke OAT1 og er ikke forventet å hemme OCT2, OAT3, MATE1 og MATE2K ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ut i fra farmakologiske populasjonsanalyser av data fra kliniske fase 3-studier vil en alder på pluss/minus 10 år fra 54 år (gjennomsnittlig alder i fase 3-studiene) resultere i ca. 10 % endring i eksponeringen for ombitasvir og < 20 % endring i eksponeringen for paritaprevir. Det finnes ingen informasjon på farmakokinetikken hos pasienter > 75 år.

Kjønn eller kroppsvekt

Ut i fra farmakologiske populasjonsanalyser av data fra kliniske fase 3-studier vil kvinnelige pasienter ha ca. 55 % høyere, 100 % høyere og 15 % høyere eksponering av henholdsvis ombitasvir, paritaprevir og ritonavir enn mannlige pasienter. Ingen dosejustering på grunn av kjønn er imidlertid nødvendig. En endring i kroppsvekt på 10 kg fra 76 kg (median vekt i fase 3 studier) vil resultere i < 10 % endring i eksponeringen for ombitasvir og ingen endring i eksponeringen av paritaprevir. Kroppsvekt kan ikke signifikant forutsi eksponering av ritonavir.

Rase eller etnisitet

Ut i fra farmakologiske populasjonsanalyser av data fra kliniske fase 3-studier hadde asiatiske pasienter 18 % til 21 % høyere eksponering for ombitasvir og 37 % til 39 % høyere eksponering for paritaprevir enn ikke-asiatiske pasienter. Eksponeringen for ritonavir var sammenlignbar mellom asiatiske og ikke-asiatiske pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Endringene i eksponeringer for ombitasvir, paritaprevir og ritonavir hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke ansett som klinisk signifikant. Begrensede data hos pasienter med terminal nyresykdom indikerer ingen klinisk signifikant endring i eksponering også hos denne pasientgruppen. Ingen dosejustering av Viekirax med eller uten dasabuvir er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, eller terminal nyresykdom på dialyse (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken til kombinasjonen av ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg og ritonavir 100 mg, med eller uten dasabuvir 400 mg ble evaluert hos pasienter med lett (CrCl: 60 til 89 ml/min), moderat (CrCl: 30 til 59 ml/min) og alvorlig (CrCl: 15 til 29 ml/min) nedsatt nyrefunksjon.

Etter administrering av Viekirax og dasabuvir

Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon, var eksponering for ombitasvir sammenlignbar hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon var C_{maks}-verdiene for paritaprevir sammenlignbare, men AUC-

verdiene var 19 %, 33 % og 45 % høyere ved henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Plasmakonsentrasjonene for ritonavir økte når nyrefunksjonen var redusert: C_{maks} og AUC-verdiene var 26 % til 42 % høyere, 48 % til 80 % høyere og 66 % til 114 % høyere hos pasienter med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Etter administrering av Viekirax

Etter administrering av Viekirax var endringene i eksponeringer av ombitasvir, paritaprevir og ritonavir hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon tilsvarende den som ble observert da Viekirax ble administrert med dasabuvir, og er ikke vurdert å være klinisk signifikant.

Nedsatt leverfunksjon

Etter administrering av Viekirax og dasabuvir

Farmakokinetikken til kombinasjonen med ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og ritonavir 100 mg med dasabuvir 400 mg ble evaluert hos pasienter med lett (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon.

Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC-verdier for paritaprevir, ritonavir og ombitasvir redusert med henholdsvis 29 % til 48 %, 34 % til 38 % og opptil 8 %, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC-verdier for ombitasvir og ritonavir redusert med henholdsvis 29 % til 30 % og 30 % til 33 %, mens gjennomsnittlig C_{maks} og AUC-verdier for paritaprevir økte med 26 % til 62 %, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon var gjennomsnittlig C_{maks} og AUC-verdier for paritaprevir økt med 3,2 til 9,5 ganger, gjennomsnittlig C_{maks} for ritonavir var 35 % lavere og AUC-verdiene var 13 % høyere og gjennomsnittlig C_{maks} og AUC-verdier for ombitasvir redusert med henholdsvis 68 % og 54 %, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Derfor skal ikke Viekirax brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Etter administrering av Viekirax

Farmakokinetikken til kombinasjonen av ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og ritonavir 100 mg ble ikke evaluert hos pasienter med lett (Child-Pugh A), moderat (Child-Pugh B) og alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon. Resultater fra farmakokinetisk evaluering av kombinasjonen ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og 100 mg ritonavir, med dasabuvir 400 mg kan ekstrapoleres til kombinasjonen ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg og 100 mg ritonavir.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikk til Viekirax hos barn har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ombitasvir

Ombitasvir og dens inaktive humane hovedmetabolitter (M29, M36) var ikke gentoksisk i en rekke *in vitro* og *in vivo* assays, inkludert bakteriell mutagenisitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo* mikronukleus assays i mus.

Ombitasvir var ikke karsinogent i en 6 måneders transgen musestudie opptil den høyeste testede dosen (150 mg/kg/dag), noe som resulterte i AUC-eksponeringer for ombitasvir som var omtrent 26 ganger høyere enn de hos mennesker ved anbefalt klinisk dose på 25 mg.

Ombitasvir var ikke karsinogent i en 2 års rottestudie opptil den høyeste testede dosen (30 mg/kg/dag), noe som resulterte i eksponeringer for ombitasvir som var omtrent 16 ganger høyere enn hos mennesker ved 25 mg.

Ombitasvir har vist misdannelser hos kaniner ved maksimalt mulige eksponeringer 4 ganger høyere enn AUC-eksponeringen ved anbefalt klinisk dose. Misdannelse med lav forekomst er i hovedsak observert i øynene (mikroftalmi) og tenner (fravær av fortenner). Hos mus var en økt forekomst av åpne øyelokk vist hos foster av mødre som var gitt ombitasvir. Sammenhengen med behandling med ombitasvir er imidlertid usikker. De inaktive humane hovedmetabolittene av ombitasvir var ikke teratogene hos mus ved eksponering ca. 26 ganger høyere enn hos mennesker ved anbefalt klinisk dose. Ombitasvir hadde ingen effekt på fertilitet når undersøkt i mus.

Uforandret ombitasvir var den dominerende komponenten observert i melk hos diende rotter, uten effekt på diende avkom. Ombitasvir-derivert materiale ble i liten grad overført gjennom placenta hos drektige rotter.

Paritaprevir/ritonavir

Paritaprevir var positiv i en *in vitro* human kromosomsavvikstest. Paritaprevir var negativ i en bakteriell mutasjonsassay, og i to *in vivo* genetiske toksikologiske assays (mikronukleus fra benmarg hos rotter og rottelever Comet tester).

Paritaprevir/ritonavir var ikke karsinogent i en 6 måneders transgen musestudie opptil den høyeste testede dosen (300 mg/30 mg/kg/dag), noe som resulterer i AUC-eksponeringer av paritaprevir på ca. 38 ganger høyere enn hos mennesker ved anbefalt dose på 150 mg. Tilsvarende var paritaprevir/ritonavir ikke karsinogene i en 2 års rottestudie opptil den høyeste testede dosen (300 mg/30 mg/kg/dag), noe som resulterte i AUC-eksponeringer av paritaprevir på ca. 8 ganger høyere enn hos de i mennesker på 150 mg.

Paritaprevir/ritonavir har vist en lav forekomst av misdannelser (åpne øyelokk) hos mus ved eksponeringer 32/8 ganger høyere enn eksponeringer hos mennesker ved anbefalt klinisk dose. Paritaprevir/ritonavir hadde ingen effekt på embryo-føtal levedyktighet eller på fertilitet når undersøkt hos rotter ved eksponeringer 2 til 8 ganger høyere enn eksponeringer hos mennesker ved anbefalt klinisk dose.

Paritaprevir og dens hydrolyseprodukt M13 var de dominerende komponentene observert i melk hos diende rotter, uten effekt på diende avkom. Paritaprevir-derivert materiale ble i liten grad overført gjennom placenta hos drektige rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Kopovidon
Vitamin E polyetylen glykol-suksinat
Propylenglykolmonolaurat
Sorbitanmonolaurat
Kolloidal vannfri silika (E551)
Natriumstearylfumarat

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol (E1203)
Polyetylen glykol 3350
Talkum (E553b)
Titandioksid (E171)

Jernoksid rød (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PCTFE aluminiumsfolie blisterpakninger.
56 tabletter (multipakninger som inneholder 4 esker med 14 tabletter hver).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/982/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. januar 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon. Videre skal innehaver av markedsføringstillatelsen sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

• Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å evaluere tilbakefall av hepatocellulært karsinom som er assosiert med Viekirax, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra en prospektiv sikkerhetsstudie med data fra en kohort av en veldefinert gruppe pasienter, basert på en avtalt protokoll. Den endelige studierapporten skal sendes inn innen:	Q2 2021

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong, multipakning med 56 (4 pakninger à 14) filmdrasjerte tabletter- inkludert blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir og 50 mg ritonavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 56 (4 pakninger à 14) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Ta **to** tabletter om morgenen

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/982/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

viekirax

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Innerkartong, for multipakningen, med 14 filmdrasjerte tabletter- uten blue box

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir og 50 mg ritonavir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
Del av multipakning, skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Ta **to** tabletter om morgenen

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/982/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

viekirax

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

GJENNOMTRYKKSPAKNINGER

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Ltd

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Viekirax er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Viekirax
3. Hvordan du bruker Viekirax
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Viekirax
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Viekirax er og hva det brukes mot

Viekirax er et antiviralt legemiddel som brukes til å behandle voksne med kronisk (langvarig) hepatitt C (en infeksjonssykdom som rammer leveren og forårsakes av hepatitt C-virus). Det inneholder virkestoffene ombitasvir, paritaprevir og ritonavir.

Den kombinerte virkningen av de tre virkestoffene hindrer hepatitt C-virus fra å formere seg og infisere nye celler og fjerner dermed viruset fra blodet ditt for en tidsperiode. Ombitasvir og paritaprevir blokkerer to proteiner som er viktig for at viruset skal multiplisere seg. Ritonavir fungerer som en «forsterker» for å forlenge virkningen av paritaprevir i kroppen.

Viekirax tabletter skal tas sammen med andre antivirale legemidler slik som dasabuvir og ribavirin. Legen din vil informere deg om hvilke av disse legemidlene som skal tas sammen med Viekirax.

Det er svært viktig at du også leser pakningsvedleggene for de andre antivirale legemidlene du tar sammen med Viekirax. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om legemidlene dine.

2. Hva du må vite før du bruker Viekirax

Bruk ikke Viekirax

- dersom du er allergisk overfor ombitasvir, paritaprevir, ritonavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har andre alvorlige leverproblemer enn hepatitt C.
- dersom du tar noen av legemidlene nevnt i tabellen nedenfor. Dette er fordi alvorlige eller livstruende bivirkninger kan oppstå når Viekirax er tatt sammen med disse legemidlene. Disse legemidlene kan påvirke måten Viekirax virker, og Viekirax kan påvirke hvordan disse andre legemidlene virker.

Legemidler du ikke skal ta sammen med Viekirax	
Legemiddel eller virkestoff	Hensikten med legemidlet
alfuzosin	mot forstørret prostata
amiodaron, dronedaron	brukes til å korrigere uregelmessige hjerteslag
astemizol, terfenadin	mot allergisymptomer. Disse legemidlene kan være tilgjengelige uten resept
atorvastatin, lovastatin, simvastatin	for å senke kolesterol i blodet
karbamazepin, fenytoin, fenobarbital	mot epilepsi
cisaprid	for å lindre enkelte mageproblemer
klaritromysin, fusidinsyre, rifampicin, telitromycin	mot bakterielle infeksjoner
kolkisin hos pasienter som har alvorlige nyre- eller leverproblemer	til behandling av giktanfall
konivaptan	for å normalisere nivået av natrium i blodet
efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, sakinavir, tipranavir, nevirapin, indinavir, kobikistat	mot HIV-infeksjon
enzalutamid	mot prostatakreft
ergotamin, dihydroergotamin	mot migrene
ergonovin, metylergometrin	brukes ved fødsler
legemidler som inneholder etinyløstradiol slik som de fleste p-piller og p-ringer som brukes som prevensjon	for prevensjon
itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	mot soppinfeksjoner
midazolam, triazolam (når det tas gjennom munnen)	mot angst eller søvnevansker
mitotan	for symptomer på ondartede svulster i binyrene
pimozid, lurasidon	mot schizofreni
kvetiapin	mot schizofreni, bipolare lidelser og alvorlig depresjon
kinidin	mot unormal hjerterytme eller malaria
ranolazin	mot kronisk angina (brystsmerter)
salmeterol	mot astma
sildenafil	når den brukes til å behandle en hjerte- og lungelidelse kalt "pulmonal arteriell hypertensjon"
johannesurt (<i>hypericum perforatum</i>)	et naturlegemiddel mot angst og lett depresjon. Dette legemidlet er tilgjengelig uten resept
tikagrelor	hindre at blodet leverer seg

Ikke bruk Viekirax dersom noe av dette gjelder deg. Dersom du er usikker, rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Viekirax.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Viekirax dersom du:

- har annen leversykdom enn hepatitt C
- har eller har hatt en infeksjon med hepatitt B-virus, siden legen din kan ønske å følge deg opp nøyer.

Når du tar Viekirax med dasabuvir, bør du rådføre deg med lege dersom du har følgende symptomer da de kan være tegn på forverring av leverproblemene:

- føler deg kvalm, kaster opp eller mister appetitten
- oppdager gulfarging av hud eller øyne
- urinen din er mørkere enn normalt
- forvirring
- legger merke til hevelser i området rundt magen.

Dersom noe av dette gjelder deg (eller dersom du er usikker), bør du rådføre deg med lege eller apotek før du bruker Viekirax.

Blodprøver

Legen din vil ta blodprøver før, under og etter behandling med Viekirax. Dette er for at legen skal kunne:

- bestemme hvilke andre legemidler du bør ta sammen med Viekirax og hvor lenge du skal ta dem.
- bekrefte om behandlingen har virket, og om du er kvitt hepatitt C-viruset.
- undersøke bivirkninger av Viekirax eller andre antivirale legemidler legen har foreskrevet til deg for å bruke sammen med Viekirax (f.eks. "dasabuvir" og "ribavirin").

Barn og ungdom

Ikke gi Viekirax til barn og ungdom under 18 år. Bruken av Viekirax hos barn og ungdom er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Viekirax

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er noen legemidler du **ikke skal ta** med Viekirax - se tabellen "Legemidler du ikke skal ta med Viekirax".

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Viekirax dersom du tar noen av legemidlene i tabellen nedenfor. Det kan hende at legen må endre dosen av disse legemidlene. Rådfør deg med lege eller apotek også før du tar Viekirax hvis du bruker hormonelle prevensjonsmidler. Se avsnitt om prevensjon nedenfor.

Legemidler du skal fortelle legen din om før du tar Viekirax	
Legemiddel eller virkestoff	Hensikten med legemidlet
alprazolam, diazepam	mot angst, panikkanfall og søvnvansker
ciklosporin, takrolimus	for å hemme immunsystemet
cyklobenzaprin, karisoprodol	mot muskelkramper
kolkisin for pasienter med normale nyre- og leverfunksjonstester	til behandling av giktanfall eller familiær middelhavsfeber
digoksin, amlodipin, nifedipin, valsartan, diltiazem, verapamil, kandesartan, losartan	mot hjerte problemer eller høyt blodtrykk
furosemid	mot opphopning av for mye væske i kroppen
hydrokodon	mot smerter
levotyrosin	mot problemer med skjoldbruskkjertelen
rilpivirin, darunavir, atazanavir	mot HIV-infeksjon
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	mot magesår og andre mageproblemer
imatinib	til behandling av enkelte typer blodkreft
fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	for å senke kolesterol i blodet
dabigatran	blodfortynnende
feksofenadine	mot høysnue
s-mefenytin	mot epilepsi
sulfasalazin	mot inflammatorisk tarmsykdom
repaglinid	for å senke blodsukkeret
erytromycin	mot bakterielle infeksjoner
steroid eller kortikosteroide legemidler (f.eks. flutikason)	mot mange forskjellige tilstander, inkludert alvorlige sykdommer og allergier
trazodon	mot angst eller depresjon
warfarin og andre lignende legemidler kalt vitamin K-antagonister*	blodfortynnende

*Legen din kan ha behov for å øke frekvensen av blodprøver for å sjekke hvor godt blodet ditt kan koagulere.

Dersom noe av dette gjelder deg (eller dersom du er usikker), rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Viekirax.

Graviditet og prevensjon

Effekten av Viekirax under graviditet er ikke kjent. Viekirax bør ikke brukes under graviditet eller hos kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon.

- Du eller din partner må bruke en sikker prevensjonsmetode under behandlingen. Prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol skal ikke brukes i kombinasjon med Viekirax. Rådfør deg med lege om hvilke prevensjonsmiddel som er best for deg.

Vær ekstra påpasselig når Viekirax brukes i kombinasjon med ribavirin. Ribavirin kan forårsake alvorlige fødselskader. Ribavirin blir værende lenge igjen i kroppen etter endt behandling, og det er viktig å bruke sikker prevensjon både under og i en tid etter behandlingen.

- Det er en risiko for fødselskader når ribavirin blir brukt av en kvinnelig pasient som blir gravid.
- Det er også en risiko for fødselskader når ribavirin blir brukt av en mannlig pasient og den kvinnelige partneren blir gravid.

- Les avsnittet om «Prevensjon» i pakningsvedlegget for ribavirin nøye. Det er viktig at både menn og kvinner leser denne informasjonen.
- Rådfør deg straks med lege hvis du eller din partner blir gravid under behandling med Viekirax og ribavirin eller i månedene etter behandling.

Amming

Du bør ikke amme under behandling med Viekirax. Det er ikke kjent om virkestoffene i Viekirax (ombitasvir, paritaprevir og ritonavir) går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen pasienter har rapportert at de har følt seg veldig trøtte når de har brukt Viekirax sammen med andre legemidler mot hepatitt C-infeksjon. Dersom du føler deg trøtt, skal du ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Viekirax

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Viekirax tabletter tas vanligvis sammen med andre antivirale legemidler slik som "dasabuvir" og "ribavirin".

Hvor mye Viekirax du skal ta

Den anbefalte dosen er to tabletter som tas samtidig om morgenen.

Hvordan du skal ta Viekirax

- Ta tablettene om morgenen med mat. Hva slags mat er ikke viktig.
- Svelg tablettene hele.
- Ikke tygg, knus eller del tablettene ettersom de kan ha en bitter smak.

Hvor lenge man skal ta Viekirax

Du skal ta Viekirax i enten 12 eller 24 uker. Legen din vil fortelle deg hvor lenge behandlingen vil vare. Ikke slutt å ta Viekirax med mindre legen din sier at du skal. Det er svært viktig at du fullfører hele behandlingen. Dette vil gi legemidlet den beste muligheten til å bekjempe infeksjonen med hepatitt C-virus.

Dersom du tar for mye av Viekirax

Dersom du ved et uhell tar mer enn anbefalt dose, må du kontakte legen din eller oppsøke legevakt med en gang. Ta med deg esken med legemidlet slik at du lett kan beskrive hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Viekirax

Det er viktig ikke å gå glipp av en dose av dette legemidlet. Dersom du glemmer en dose, og det er:

- **mer enn 12 timer** til neste dose - ta den glemte dosen med mat så snart som mulig.
- **mindre enn 12 timer** til neste dose - ikke ta den glemte dosen, ta neste dose som vanlig med mat.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér lege eller apotek dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Bivirkninger når du tar Viekirax med dasabuvir:

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Kløe.

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- Hevelse i hud som kan berøre alle deler av kroppen, inkludert ansikt, tunge eller svelg og som kan føre til svelge- eller pustevansker (angioødem).

Bivirkninger når du tar Viekirax med dasabuvir og ribavirin:

Svært vanlige: kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer

- Føler deg veldig trett (fatigue)
- Kvalme
- Kløe
- Søvnvansker (insomni)
- Slapphet eller mangel på energi (asteni).

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Anemi (lavt antall røde blodceller).

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- Hevelse i hud som kan berøre alle deler av kroppen, inkludert ansikt, tunge eller svelg og som kan føre til svelge- eller pustevansker (angioødem).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Viekirax

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter 'EXP'. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Viekirax

- Hver tablett inneholder 12,5 mg ombitasvir, 75 mg paritaprevir og 50 mg ritonavir.
- Hjelpestoffer er:
 - Tablettkjerne: kopovidon, vitamin E polyetylen glykolsuksinat, propylenglykolmonolaurat, sorbitanmonolaurat, kolloidal vannfri silika (E551), natriumstearylfumarat.
 - Tablet filmdrasjering: polyvinylalkohol (E1203), polyetylen glykol 3350, talkum (E553b), titandioksid (E171) og rødt jernoksid (E172).

Hvordan Viekirax ser ut og innholdet i pakningen

Viekirax tablettene er rosa, avlange filmdrasjerte tabletter, med størrelsen 18,8 mm x 10,0 mm, merket med "AV1". Viekirax tabletter er pakket i blistere (folieblister), hver blister inneholder 2 tabletter. Hver eske inneholder 56 tabletter (multipakninger som inneholder 4 esker med 14 tabletter).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Storbritannia

Tilvirker

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

España

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

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

Polska

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

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

Portugal

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.