

# Exviera-valmisteen (dasabuviiri) riskienhallintasuunnitelman yhteenveto

Tämä on Exviera-valmisteen riskienhallintasuunnitelman yhteenveto, jossa esitetään toimenpiteet, joilla varmistetaan, että Exvieraa käytetään mahdollisimman turvallisesti. Lisätietoa riskienhallintasuunnitelmien yhteenvedoista, ks. [tämä](#).

Tätä riskienhallintasuunnitelman yhteenvetoa on luettava yhdessä Exvieran EPAR-yhteenvedon ja tuotetietojen kanssa, jotka ovat saatavilla [Exvieran EPAR-sivulla](#).

## Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Exvieraa käytetään yhdessä Viekiraxin kanssa hepatiitti C:n (hepatiitti C -viruksen [HCV] aiheuttaman maksan infektiosairauden) hoitoon. Maailmanlaajuisesti 3–4 miljoonaa ihmistä vuodessa saa HCV-infektion. Krooninen (pitkäaikainen) HCV-infektio saattaa aiheuttaa komplikaatioita, kuten kirroosia (maksan arpeutumista), maksan vajaatoimintaa ja maksasyöpää, ja saattaa johtaa kuolemaan.

HCV-genotyyppejä ja -alatyyppejä on useita, joista genotyyppi 1 on yleisin Euroopassa. Infektio on yleisempi nuorilla aikuisilla ja miehillä. HCV tarttuu yleensä tartunnan saaneen henkilön verestä. Tärkeimpiä infektion riskitekijöitä ovat mm. huumeiden käyttö, pistäminen likaisilla neuloilla ja verensiirrot.

## Yhteenveto hoidon hyödyistä

Kuudessa päätutkimuksessa, joihin osallistui noin 2 300 potilasta, joilla oli hepatiitti C -viruksen genotyypin 1a tai 1b aiheuttama infektio, Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmä hävitti viruksen verestä tehokkaasti. Virus hävisi verestä 96–100 prosentilla potilaista, joiden maksa ei ollut arpeutunut, 12 hoitoviikon jälkeen (ribaviriinin kanssa tai ilman sitä). Niillä potilailla, joiden maksa oli arpeutunut, Viekiraxin ja ribaviriinin kanssa annetun Exviera-hoidon aiheuttama puhdistuma oli 93–100 prosenttia 24 hoitoviikon jälkeen.

Näissä tutkimuksissa ribaviriinin lisääminen Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmään auttoi parantamaan puhdistumatuloksia potilailla, joiden maksa oli arpeutunut. Puhdistumaosuus oli erityisen suuri, miltei 100 prosenttia, potilailla, joiden infektio oli genotyypin 1b aiheuttama.

## Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Tietoa on saatavilla rajallisesti Exvieran käytöstä yli 65-vuotiailla potilailla, maksasiirteiden saaneilla potilailla ja potilailla, joilla on samanaikainen HIV-1-infektio (AIDSia aiheuttava virus).

Tietoja ei ole alle 18-vuotiaista potilaista, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa tai munuaistautia sairastavista potilaista, potilaista, joilla on samanaikainen hepatiitti B -virus, eikä potilaista, joilla on krooninen HCV-genotyypin 4 infektio ja kirroosi. Lisätutkimuksia tehdään parhaillaan, jotta saadaan lisätietoa Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän tehosta näillä potilailla.

Tietoja ei ole saatavilla Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käytöstä yhdessä muiden HCV-lääkkeiden kuin ribaviriinin kanssa eikä Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käytöstä potilailla, joilla edeltävä hoito toisella virukseen vaikuttavalla HCV-lääkkeellä (kuten bosepreviiri, telapreviiri, sofosbuviiri tai simepreviiri) on epäonnistunut.

Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käytöstä raskauden tai imetyksen aikana ei ole tietoja.

## Yhteenveto turvallisuustiedoista

### Tärkeät tunnistetut riskit

| Riski  | Mitä tiedetään   | Ehkäistävyys   |
|--|--|--|
| Yhteisvaikutukset Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän tehoon tai turvallisuuteen mahdollisesti vaikuttavien lääkkeiden kanssa | <p>Tietyt lääkkeet vaikuttavat Exvieran pitoisuuteen veressä muuttamalla CYP3A4- ja CYP2C8-nimisten entsyymien (proteiinien) aktiivisuutta. Kyseiset entsyymit hajottavat Exvieran elimistössä.</p> <p>Lääkkeet, kuten karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, efavirentsi, rifampisiini ja mäkikuisma, jotka ovat kohtalaisen voimakkaita tai voimakkaita CYP3A4:n tai CYP2C8:n aktivaattoreita, saattavat pienentää Exvieran pitoisuutta veressä ja heikentää sen vaikutusta virusta vastaan.</p> <p>Lääkkeiden, esim. gemfibrotsiilin, jotka ovat voimakkaita CYP2C8:n estäjiä, on osoitettu suurentavan Exvieran pitoisuutta veressä, ja ne saattavat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.</p> <p>Viekiraxin anto yhdessä Exvieran kanssa saattaa puolestaan suurentaa niin ikään CYP3A4:n hajottamien lääkkeiden, kuten ergotamiinin, lovastatiinin ja salmeterolin, pitoisuutta, ja aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.</p> <p>Lääkkeet, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, kuten ketokonatsoli, saattavat suurentaa paritapreviirin pitoisuutta veressä. Paritapreviiri on yksi yhdessä Exvieran kanssa annettavan Viekiraxin vaikuttavista aineista.</p> | <p>Potilaiden on kerrottava lääkärille kaikista käyttämistään lääkkeistä. Joitain lääkkeitä, joihin CYP3A vaikuttaa tai jotka vaikuttavat joko CYP3A4:ään tai CYP2C8:aan, ei saa käyttää Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän kanssa.</p>                        |
| Maksatoksisuus (maksavaurio) potilailla, jotka käyttävät myös etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä                       | <p>Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmä voi suurentaa maksaentsyymi aminotransferaasin pitoisuutta veressä. Pitoisuuden suureneminen veressä voi olla merkki maksavauriosta, ja tätä esiintyy noin yhdellä Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käyttäjällä 100:sta. Suureneminen voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen ja lievittyä yleensä ilman hoidon lopettamista. Potilailla ei ole yleensä oireita.</p> <p>Jos potilas käyttää etinyyliestradiolia sisältävää lääkettä (kuten ehkäisytabletteja) yhdessä Exvieran ja</p>   | <p>Etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä (useimmat ehkäisytabletit ja ehkäisyrenkaat) käyttävät naiset eivät saa käyttää Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmää. Lääkäri on kerrottava ehkäisymenetelmävaihtoehdoista näitä lääkkeitä käyttäville naisille.</p> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | Viekiraxin yhdistelmän kanssa, alaniiniaminotransferaasipitoisuus suurenee enemmän kuin potilailla, jotka eivät käytä näitä lääkkeitä. |  |
|--|--|--|

### **Tärkeät mahdolliset riskit**

| <b>Riski</b>   | <b>Mitä tiedetään</b>   |
|--|---|
| Yhteisvaikutukset sellaisten lääkkeiden kanssa, joihin Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmä saattaa vaikuttaa | Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käytön tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa on osoitettu vaikuttavan näiden muiden lääkkeiden pitoisuuteen veressä (mukaan lukien retroviruslääkkeet ja immunosuppressantit), ja tästä syystä käyttö voi vaikuttaa näiden lääkkeiden tehoon.<br><br>Näiden lääkkeiden annoksen muuttaminen ja/tai potilaan tiivis seuranta saattaa olla tarpeen. Potilaiden on kerrottava lääkärille kaikista käyttämistään lääkkeitä.   |
| Maksatoksisuus (maksavaurio) potilailla, jotka eivät käytä etinyyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä        | Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmä voi suurentaa seerumin ALAT-pitoisuutta maksaan liittyvissä verikokeissa. Tätä esiintyy noin yhdellä Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käyttäjällä 100:sta. Suureneminen voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen ja lievittyy yleensä ilman hoidon lopettamista. Potilailla ei ole yleensä oireita.<br><br>Veren alaniiniaminotransferaasipitoisuuden suurenemista havaittiin lähinnä Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmää yhdessä etinyyliestradiolin kanssa käytävillä potilailla, mutta entsyymipitoisuudet saattavat suurentua potilailla, jotka eivät käytä etinyyliestradiolia.<br><br>Maksatoksisuuden riskiä arvioidaan tutkimuksissa parhaillaan. |
| Käyttö potilailla, joilla Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käyttöä ei ole hyväksytty (off-label-käyttö). | Exvieraa (yhdessä Viekiraxin kanssa) ei ole hyväksytty käytettäväksi alle 18-vuotiailla lapsilla eikä potilailla, joilla on jokin muu HCV-genotyyppi kuin 1 tai 4. Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmää ei ole myöskään hyväksytty käytettäväksi yhdessä muiden HCV-lääkkeiden kanssa ribaviriinia lukuun ottamatta.<br><br>Näistä populaatioista ei ole saatavilla kliinisiä tutkimustietoja, joten Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käytön riskejä näissä populaatioissa ei tunneta. Riskejä saattavat olla mm. hoidon tehottomuus, viruksen muuttuminen resistentiksi hoidolle tai odottamattomat haittavaikutukset potilailla.  |
| Viekiraxin virheellinen käyttö   | Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmää on käytettävä suositusten mukaisesti hoidon asianmukaisen vaikutuksen varmistamiseksi ja haittavaikutusten riskin pienentämiseksi.   |
| Lääkeresistenssin kehittyminen (virus muuttuu resistentiksi hoidolle)                                      | Tutkimuksissa arvioidaan parhaillaan hoidonjälkeisen vasteen pituutta ja lääkeresistenssin kehittymistä. Relapseja on esiintynyt vähän Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmää saaneilla potilailla.   |

### **Puuttuvat tiedot**

| <b>Riski</b> | <b>Mitä tiedetään</b> |
|--------------|-----------------------|
|--------------|-----------------------|

| <b>Riski</b>   | <b>Mitä tiedetään</b>   |
|--|---|
| Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käyttö potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksavaurio   | Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksavaurio. Tutkimus tässä populaatiossa on suunnitteilla.  |
| Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käyttö potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta  | Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta. Tutkimus tässä populaatiossa on suunnitteilla.                             |
| Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käyttö potilailla, joilla on samanaikainen HIV-1-infektio   | Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on samanaikainen HIV-1-infektio. Tutkimus tässä populaatiossa on meneillään. Rekisteritutkimus on suunnitteilla.         |
| Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käyttö potilailla, jotka ovat saaneet maksasiirteen tai joilla on samanaikainen HIV-1-infektio                  | Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu maksasiirteen saaneilla potilailla. Tutkimus tässä populaatiossa on meneillään. Rekisteritutkimus on suunnitteilla.                         |
| Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käyttö raskauden aikana   | Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmää ei ole tutkittu naisilla raskauden aikana.   |
| Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käyttö potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti B -virusinfektio  | Tietoja ei ole potilaista, joilla on samanaikainen hepatiitti B -virusinfektio. Rekisteritutkimus on suunnitteilla.   |
| Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käyttö yli 65-vuotiailla potilailla   | Kliinisiin tutkimuksiin osallistui yli 200 potilasta, jotka olivat 65-vuotiaita tai sitä vanhempia. Näillä potilailla ei havaittu turvallisuusriskejä verrattuna alle 65-vuotiaisiin. Rekisteritutkimus on suunnitteilla. |
| Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän käyttö uusintahoidossa potilailla, jotka eivät parantuneet suun kautta otettavalla interferonittomalla hoidolla | Exvieran ja Viekiraxin yhdistelmän turvallisuus ja teho ovat rajalliset potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin virukseen vaikuttavaa lääkettä. Useita tutkimuksia on meneillään tai kehitteillä lisätiedon saamiseksi.    |

## **Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi**

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenvedo, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste ovat osa lääkkeen tuotetietoja. Exvieran tuotetiedot ovat saatavilla [Exvieran EPAR-sivulla](#).

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

## **Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen**

### ***Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista***

| Tutkimus (tutkimuksen numero)  | Tavoitteet   | Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat  | Tila   | Väli- ja loppuraporttien aikataulu                     |
|--|--|---|--|--|
| Tutkimus M13-774<br>(interventio-tutkimus)   | Arvioida turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattomilla tutkittavilla, joilla on genotyypin 1 infektiio | Mahdollinen maksatoksisuuden riski  | Aloitettu  | Heinäkuu 2016  |
| Tutkimus M13-862   | Arvioida turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoidetuilla tutkittavilla, joilla on genotyypin 1 infektiio     | Mahdollinen maksatoksisuuden riski  | Aloitettu  | Heinäkuu 2016  |
| Pitkittäis-, kohortti- ja turvallisuus-tutkimus TARGET-rekisterissä<br>(havainnointi-tutkimus) | Arvioida ALAT-arvon (alaniiniamino-transferaasi) kohoamista todellisissa olosuhteissa                    | Mahdolliset riskit: maksatoksisuus, off-label-käyttö, turvallisuus maksasiirteen saaneilla potilailla, samanaikainen HIV-1-infektio, samanaikainen HBV-infektio, iäkkäät potilaat | Suunnitteilla;<br><br>Suunnitelma kehitteillä;<br>suunniteltu submitso 31.1.2015 | Päätetään myöhemmin                                    |
| Tutkimus M14-222   | Arvioida hoitovasteen vaikutusta maksataudin pitkäaikaiseen etenemiseen                                  | Mahdollinen maksatoksisuuden riski<br><br>Mahdollinen resistenssin kehittymisen riski   | Aloitettu  | 2021<br><br>Vuosittaiset päivitykset PSUR-katsauksissa |
| Tutkimus M14-423   | Arvioida hoitovasteen vaikutusta maksataudin pitkäaikaiseen etenemiseen                                  | Mahdollinen maksatoksisuuden riski<br><br>Mahdollinen resistenssin kehittymisen riski   | Aloitettu  | 2021<br><br>Vuosittaiset päivitykset PSUR-katsauksissa |
| Tutkimus M14-227   | Arvioida turvallisuutta ja tehoa tutkittavilla, joilla on maksan vajaatoiminta                           | Puuttuvat tiedot maksan vajaatoimintapotilaista   | Suunnitteilla  | Maaliskuu 2017   |
| Tutkimus M14-226   | Arvioida turvallisuutta ja tehoa tutkittavilla, joilla on munuaisten vajaatoiminta                       | Puuttuvat tiedot munuaisten vajaatoimintapotilaista   | Suunnitteilla  | Maaliskuu 2017   |
| Tutkimus M12-999   | Arvioida turvallisuutta maksasiirteen saaneilla potilailla   | Puuttuvat tiedot maksasiirteen saaneista potilaista   | Meneillään   | Päätetään myöhemmin                                    |
| Tutkimus M14-004   | Arvioida turvallisuutta potilailla, joilla on samanaikainen HIV-1-infektio                               | Puuttuvat tiedot potilaista, joilla on samanaikainen HIV-1-infektio   | Meneillään   | Päätetään myöhemmin                                    |
| Tutkimus M13-102<br>(havainnointi-)  | Arvioida resistenssin kehittymistä tutkittavilla, joilla AbbVien virukseen                               | Mahdollinen resistenssin kehittymisen riski   | Aloitettu  | Lokakuu 2017   |

| Tutkimus (tutkimuksen numero) | Tavoitteet  | Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat   | Tila          | Väli- ja loppuraporttien aikataulu |
|-------------------------------|---|--|---------------|------------------------------------|
| tutkimus)                     | vaikuttava lääkehoito on epäonnistunut virologisesti  |  |               |                                    |
| Tutkimus M14-224              | Arvioida kolmen virukseen vaikuttavan lääkkeen + sofosbuviriin turvallisuutta ja tehoa tutkittavilla, joilla virukseen vaikuttava lääkehoito on epäonnistunut   | Puuttuva tiedot potilaista, joilla aiemmat virukseen vaikuttavat lääkehoidot ovat epäonnistuneet<br><br>Mahdollinen resistenssin kehittymisen riski  | Suunnitteilla | Päätetään myöhemmin                |
| M13-101                       | Uusintahoito potilailla, joilla kolmen virukseen vaikuttavan lääkkeen ja peginterferonipohjaisen virukseen vaikuttavan lääkkeen yhdistelmä on epäonnistunut   | Puuttuva tiedot potilaista, joilla aiemmat virukseen vaikuttavat lääkehoidot ovat epäonnistuneet<br><br>Mahdollinen resistenssin kehittymisen riski  | Aloitettu     | Kesäkuu 2018                       |
| Ei-kliininen tutkimus         | Tutkia yhteisvaikutuksia sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat sappisuolojen poistopumpun (BSEP) estäjiä ja jotka luokiteltaisiin sellaisiksi EU:ssa, ja tutkia yhteisvaikutuksia sappisuolojen poistopumpun ja monilääkeresistenssi-proteiinin estäjien yhdistelmän kanssa relevanteissa genotyypeissä. | Mahdolliset yhteisvaikutukset sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka ovat sappisuolojen poistopumpun estäjiä ja jotka luokiteltaisiin sellaisiksi EU:ssa (relevant ratio).<br><br>Yhteisvaikutukset sappisuolojen poistopumpun ja monilääkeresistenssi-proteiinin estäjien yhdistelmän kanssa relevanteissa genotyypeissä | Suunnitteilla | Maaliskuu 2015                     |

### ***Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset***

Mitään edellä mainituista tutkimuksista ei ole mainittu myyntiluvan ehdoissa.

### **Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä**

Ei oleellinen

Tämä yhteenveto on päivitetty viimeksi joulukuussa 2014.