

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ombitasvirum 12,5 mg, paritaprevirum 75 mg a ritonavirum 50 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Růžová, podlouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o rozměrech 18,8 mm x 10,0 mm, s vyraženým nápisem „AV1“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Viekirax je indikován v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u dospělých (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Pro genotypovou specifitu viru hepatitidy C (HCV) – viz body 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Viekirax musí zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou chronické hepatitidy C.

Dávkování

Doporučená perorální dávka přípravku Viekirax je dvě tablety o síle 12,5 mg/75 mg/50 mg jednou denně s jídlem.

Přípravek Viekirax je třeba užívat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky určenými k léčbě infekce HCV (viz tabulka 1).

Tabulka 1. Léčivé přípravky, jejichž společné podání se doporučuje, a doba trvání léčby přípravkem Viekirax podle populace pacientů

Populace pacientů	Léčba*	Trvání
Genotyp 1b bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou	Viekirax + dasabuvir	12 týdnů 8 týdnů může být zváženo u dosud neléčených pacientů s infekcí genotypu 1b s mírnou až středně těžkou fibrózou** (viz bod 5.1, studie GARNET)
Genotyp 1a, bez cirhózy	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	12 týdnů
Genotyp 1a, s kompenzovanou cirhózou	Viekirax + dasabuvir + ribavirin*	24 týdnů (viz bod 5.1)
Genotyp 4, bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou	Viekirax + ribavirin	12 týdnů
<p>* Poznámka: Při volbě dávkování u pacientů s infekcí neznámým subtypem genotypu 1 nebo infekcí smíšeným genotypem 1 se řiďte doporučením pro genotyp 1a. ** Při posuzování závažnosti onemocnění jater za použití neinvazivních metod je přesnost zvýšena kombinací krevních biomarkerů nebo kombinací měření tuhosti jaterní tkáně a krevního testu; závažnost onemocnění jater má být stanovena u všech pacientů se středně těžkou fibrózou 8 týdnů před zahájením léčby.</p>		

Specifické pokyny k dávkování dasabuviru a ribavirinu včetně úpravy dávky si prostudujte v příslušných souhrnech údajů o přípravku.

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání předepsané dávky přípravku Viekirax, lze ji užít do 12 hodin. Pokud od obvyklé doby užití dávky přípravku Viekirax uplynulo více než 12 hodin, vynechaná dávka se NESMÍ užít a pacient užije následující dávku podle obvyklého rozpisu dávkování. Je třeba pacienty poučit, že dávku nesmí zdvojit.

Zvláštní populace

Koinfekce HIV-1

Doporučené dávkování uvedené v tabulce 1 má být dodržováno. Doporučené dávkování s antivirovými přípravky proti infekci HIV je uvedeno v bodech 4.4 a 4.5. Další informace naleznete v bodech 4.8 a 5.1.

Pacienti po transplantaci jater

U pacientů s infekcí genotypem 1 HCV a po transplantaci jater se doporučuje podávat přípravek Viekirax a dasabuvir v kombinaci s ribavirinem po dobu 24 týdnů. Viekirax v kombinaci s ribavirinem je doporučen u infekce genotypu 4. Na počátku je vhodné podat nižší dávku ribavirinu. Ve studii sledující pacienty po transplantaci jater bylo dávkování ribavirinu individualizováno a většina pacientů dostávala 600 až 800 mg denně (viz bod 5.1). Doporučené dávkování s inhibitory kalcineurinu je uvedeno v bodu 4.5.

Starší pacienti

U starších pacientů není třeba dávku přípravku Viekirax upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin na dialýze není třeba dávku přípravku Viekirax upravovat (viz bod 5.2). U pacientů vyžadujících léčbu ribavirinem se prosím podívejte do souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin, kde naleznete informace týkající se použití u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) není třeba dávku přípravku Viekirax upravovat. Viekirax je kontraindikován u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B nebo C) (viz body 4.3 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Viekirax u dětí do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Potahované tablety jsou určeny k perorálnímu podání. Pacienty je třeba poučit, že tablety se musí polykat celé (tj. pacienti tabletu nesmí např. žvýkat, lámat nebo rozpouštět). Pro maximální absorpci se tablety přípravku Viekirax musí užívat s jídlem bez ohledu na obsah tuků a kalorií (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B nebo C) (viz bod 5.2).

Použití léčivých přípravků s ethinylestradiolem, který je obsažen například ve většině kombinovaných perorálních antikoncepčních přípravků nebo v antikoncepčních vaginálních kroužcích (viz body 4.4 a 4.5).

Společně s přípravkem Viekirax se nesmí podávat léčivé přípravky, jejichž eliminace je vysoce závislá na CYP3A a jejichž zvýšené plasmatické hladiny jsou spojeny se závažnými nežádoucími účinky (viz bod 4.5). Příklady jsou uvedeny níže.

Substráty CYP3A4:

- alfuzosin-hydrochlorid
- amiodaron, disopyramid, dronedaron, chinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- cisaprid
- kolchicin u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin
- ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin
- kyselina fusidová
- lomitapid
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidon
- perorálně podávaný midazolam, triazolam
- pimozid
- kvetiapin
- salmeterol
- sildenafil (při použití k léčbě plicní arteriální hypertenze)
- tikagrelor

V případě společného podávání přípravku Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho s přípravky, které jsou silnými nebo středně silnými enzymovými induktory, se očekává snížení plasmatické koncentrace ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru a snížení jejich terapeutického účinku a nesmí se podávat společně (viz bod 4.5). Příklady kontraindikovaných silných nebo středně silných enzymových induktorů jsou uvedeny níže.

Enzymové induktory:

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

V případě společného podávání přípravku Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho s přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, se očekává zvýšení plasmatické koncentrace paritapreviru a nesmí se proto podávat společně s přípravkem Viekirax (viz bod 4.5). Příklady kontraindikovaných silných inhibitorů CYP3A4 jsou uvedeny níže.

Inhibitory CYP3A4:

- kobicistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, sachinavir, tipranavir
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol
- klarithromycin, telithromycin
- konivaptan

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné informace

Monoterapie přípravkem Viekirax se nedoporučuje. Viekirax se musí užívat v kombinaci s jinými léčivými přípravky určenými k léčbě infekce chronické hepatitidy C (viz body 4.2 a 5.1).

Riziko dekompenzace a selhání jater u pacientů s cirhózou

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho a s ribavirinem či bez něho hlášeny případy jaterní dekompenzace a selhání jater, včetně transplantace jater nebo fatálního průběhu. U většiny pacientů s těmito závažnými projevy se již před zahájením terapie projevovaly příznaky pokročilé nebo dekompenzované cirhózy. Přestože je kvůli výchozímu pokročilému onemocnění jater obtížné zjistit příčinnou souvislost, potenciální riziko nelze vyloučit.

Viekirax je kontraindikován u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B nebo C) (viz body 4.2, 4.3, 4.8 a 5.2).

U pacientů s cirhózou:

- Klinické známky a příznaky jaterní dekompenzace (například ascites, jaterní encefalopatii, krvácení z varixů) mají být monitorovány.
- Laboratorní jaterní testy včetně koncentrace přímého bilirubinu je třeba provést na počátku léčby, během prvních 4 týdnů od jejího zahájení a poté tak, jak to bude klinicky indikováno.
- Léčba má být přerušena u pacientů s projevy jaterní dekompenzace.

Zvýšení hladiny ALT

Během klinického hodnocení přípravku Viekirax a dasabuviru s ribavirinem či bez něho došlo u přibližně 1 % subjektů (35 z 3 039) k přechodnému zvýšení hladiny ALT na více než pětinasobek horní hranice běžných hodnot. Zvýšení hladiny ALT byla asymptomatická a docházelo k nim obvykle během prvních 4 týdnů léčby. Hodnota bilirubinu přitom zvýšena nebyla. Hladiny ALT při dalším podávání přípravku Viekirax a dasabuviru s ribavirinem či bez něho během přibližně dvou týdnů od zvýšení poklesly.

Tato zvýšení hladiny ALT byla významně častější v podskupině subjektů užívajících léčivé přípravky s obsahem ethinylestradiolu, například kombinované perorální antikoncepční přípravky nebo antikoncepční vaginální kroužky (6 z 25 subjektů); (viz bod 4.3). Četnost zvýšení hladiny ALT u subjektů užívajících jiné typy estrogenů, například v rámci hormonální substituční terapie (tj. perorálně a lokálně podávaný estradiol a konjugované estrogeny) se naopak podobala četnosti pozorované u subjektů, které přípravky s obsahem estrogenu neužívaly (přibližně 1 % v každé skupině).

Pacientky, které užívají léčivé přípravky s obsahem ethinylestradiolu (tj. většina kombinované perorální antikoncepce nebo antikoncepční vaginální kroužky), musí před zahájením terapie přípravkem Viekirax s nebo bez dasabuviru přejít na jinou metodu antikoncepce (např. antikoncepci obsahující pouze progestin nebo nehormonální metody) (viz body 4.3 a 4.5).

Přestože zvýšení hladiny ALT spojené s přípravkem Viekirax a dasabuvirem byla asymptomatická, je třeba pacienty poučít, aby sledovali časné varovné známky hepatitidy, například únavu, slabost, ztrátu chuti k jídlu, nauzeu a zvracení, i známky pozdní, například žloutenku a světlou stolicí, a aby se v případě výskytu takových symptomů ihned poradili s lékařem. Rutinní monitorování jaterních enzymů není nutné u pacientů bez cirhózy (pro pacienty s cirhózou viz výše). Časné přerušování terapie může vést k lékové rezistenci, ale důsledky pro budoucí léčbu nejsou známy.

Těhotenství a současné užívání s ribavirinem

Viz též bod 4.6.

Při užívání přípravku Viekirax s ribavirinem je třeba s extrémní opatrností dbát na to, aby pacientky a partnerky pacientů neotěhotněly. Další informace naleznete v bodu 4.6 a v souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin.

Použití s takrolimem, sirolimem nebo everolimem

Současné podávání přípravku Viekirax a dasabuviru se systémově podávaným takrolimem, sirolimem nebo everolimem zvyšuje koncentrace imunosupresiva v důsledku inhibice CYP3A ritonavirem (viz bod 4.5). Při současném podávání přípravku Viekirax a dasabuviru se systémově podávaným takrolimem byly pozorovány závažné a/nebo život ohrožující účinky a podobné riziko lze očekávat u sirolimu a everolimu.

Je třeba se vyhnout současnému použití takrolimu nebo sirolimu s přípravkem Viekirax a dasabuvirem, pokud přínosy nepřeváží rizika. Pokud je takrolimus nebo sirolimus používán současně s přípravkem Viekirax a dasabuvirem, je doporučována opatrnost a doporučené dávky a strategie pro monitorování jsou uvedeny v bodu 4.5. Everolimus nemůže být používán, protože nejsou k dispozici vhodné síly pro úpravu dávkování.

Celkové koncentrace takrolimu nebo sirolimu v krvi mají být monitorovány po zahájení a v průběhu současného podávání s přípravkem Viekirax a dasabuvirem a dávka a/nebo frekvence podávání mají být upraveny dle potřeby. Pacienti mají být často monitorováni, zda u nich nedochází k jakýmkoli změnám renálních funkcí nebo k nežádoucím účinkům spojeným s takrolimem nebo sirolimem. Další informace týkající se dalšího podávání a instrukcí pro sledování naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro takrolimus nebo sirolimus.

Genotypová specifita

Doporučené režimy u různých genotypů HCV jsou uvedeny v bodu 4.2. Informace o genotypově specifické virologické a klinické aktivitě naleznete v bodu 5.1.

Účinnost přípravku Viekirax nebyla stanovena u pacientů s genotypy HCV 2, 3, 5 a 6. Viekirax proto nemá být použit pro léčbu pacientů infikovaných těmito genotypy.

Společné podávání s dalšími přímo působícími antivirotiky proti HCV

Byla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku Viekirax v kombinaci s dasabuvirem a/nebo ribavirinem. Společné podávání přípravku Viekirax s ostatními antivirotiky nebylo studováno, a proto je nelze doporučit.

Opakovaná léčba

Účinnost přípravku Viekirax u pacientů, kteří již dříve dostávali přípravek Viekirax nebo léčivé přípravky téže třídy jako Viekirax (inhibitory NS3/4A nebo inhibitory NS5A), nebyla prokázána. Informace o zkřížené rezistenci naleznete také v bodu 5.1.

Použití s glukokortikoidy metabolizovanými cytochromem CYP3A (např. flutikasonem)

Opatrnosti je třeba při podávání přípravku Viekirax s flutikasonem nebo jinými glukokortikoidy, které jsou metabolizovány CYP3A4. Současné inhalační použití glukokortikoidů metabolizovaných CYP3A může zvýšit systémovou expozici glukokortikoidů, a u režimů obsahujících ritonavir byly hlášeny případy Cushingova syndromu a následně adrenální suprese. Současné používání přípravku Viekirax a glukokortikoidů, zejména dlouhodobé, se smí zahájit jen v případě, že možný přínos léčby převáží riziko systémových účinků kortikosteroidů (viz bod 4.5).

Použití s kolchicinem

Interakce mezi přípravkem Viekirax s dasabuvirem či bez něho a kolchicinem nebyly hodnoceny. U pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater se doporučuje snížení dávky kolchicinu nebo přerušení terapie kolchicinem v případě, že je vyžadována léčba přípravkem Viekirax s dasabuvirem či bez něho (viz bod 4.5). U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je užití kolchicinu s přípravkem Viekirax s dasabuvirem či bez něho kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

Použití se statiny

Simvastatin, lovastatin a atorvastatin jsou kontraindikovány (viz body 4.3 a 4.5).

Rosuvastatin

Očekává se, že Viekirax s dasabuvirem zvýší expozici rosuvastatinu více než 3násobně. Je-li zapotřebí během terapie podávat rosuvastatin, jeho maximální denní dávka má být 5 mg (viz bod 4.5, tabulka 2). Zvýšení expozice rosuvastatinu při kombinaci s přípravkem Viekirax bez dasabuviru není tak výrazné. V takovém případě má být maximální denní dávka rosuvastatinu 10 mg (viz bod 4.5, tabulka 2).

Pitavastatin a fluvastatin

Interakce mezi pitavastatinem a fluvastatinem a přípravkem Viekirax nebyly zkoumány. Teoreticky lze očekávat, že Viekirax s dasabuvirem a bez něho zvýší expozici pitavastatinu a fluvastatinu. Po dobu léčby přípravkem Viekirax se doporučuje dočasně přerušit podávání pitavastatinu/fluvastatinu. Pokud je léčba statiny během terapie nutná, může se přejít na sníženou dávku pravastatinu/rosuvastatinu (viz bod 4.5, tabulka 2).

Léčba pacientů s koinfekcí HIV

Nízké dávky ritonaviru, který je součástí fixní dávky kombinace v přípravku Viekirax, může u pacientů s koinfekcí HIV bez pokračující antiretrovirové terapie vyvolat rezistenci na inhibitory proteázy (IP). Pacienti s koinfekcí HIV bez supresivní antiretrovirové terapie nemají být přípravkem Viekirax léčeni.

Při koinfekci HIV je třeba pečlivě zvažovat lékové interakce (podrobné informace jsou uvedeny v bodu 4.5, tabulka 2).

Atazanavir lze použít v kombinaci s přípravkem Viekirax a dasabuvirem, pokud jsou podány současně. Je třeba dbát na to, aby se atazanavir užíval bez ritonaviru, protože 100 mg ritonaviru jednou denně je součástí přípravku Viekirax. Kombinace s sebou nese zvýšené riziko hyperbilirubinemie (včetně ikteru očí), zejména tehdy, je-li ribavirin součástí režimu léčby hepatitidy C.

Darunavir v dávce 800 mg jednou denně, pokud je podán současně s přípravkem Viekirax a dasabuvirem, se může použít v nepřítomnosti větší rezistence na IP (snížená expozice darunaviru). Je třeba dbát na to, aby se darunavir užíval bez ritonaviru, poněvadž 100 mg ritonaviru jednou denně je součástí přípravku Viekirax.

Jiné inhibitory HIV proteázy než atazanavir a darunavir (např. indinavir, sachinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Expozice raltegraviru je podstatně zvýšena (dvojnásobně). V omezeném souboru pacientů léčených po dobu 12–24 týdnů tato kombinace nebyla spojena s žádnými konkrétními problémy s bezpečností.

Expozice rilpivirinu je podstatně zvýšena (trojnásobně) při podávání rilpivirinu v kombinaci s přípravkem Viekirax a dasabuvirem, s možným následným prodloužením QT. Přidá-li se inhibitor HIV proteázy (atazanavir, darunavir), expozice rilpivirinu se může ještě zvýšit, a proto se nedoporučuje. Rilpivirin je třeba používat opatrně, za opakovaného monitorování EKG.

Jiné nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) než rilpivirin (efavirenz, etravirin a nevirapin) jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).

Reaktivace viru hepatitidy typu B

Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antivirotyky. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktivace HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů.

Deprese nebo psychiatrická onemocnění

Případy deprese a vzácněji sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů byly hlášeny u léčby přípravkem Viekirax s nebo bez dasabuviru, ve většině případů v kombinaci s ribavirinem. Ačkoli u některých případů byly deprese, psychiatrická onemocnění a/nebo zneužívání léků v anamnéze, nelze vyloučit příčinnou souvislost s přípravkem Viekirax s nebo bez dasabuviru. Je třeba věnovat pozornost pacientům s existující anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění. Pacienti a pečující osoby mají být proškoleni, aby oznámili předepisujícímu lékaři jakékoli změny chování nebo nálady a jakékoli sebevražedné myšlenky.

Použití u pacientů s diabetem mellitem

U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antivirotyky dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antivirotyky, je třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antivirotyky je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Viekirax se může podávat společně s dasabuvirem nebo bez něho. Při společném podávání tyto látky na sebe vzájemně působí (viz bod 5.2). Je proto třeba vzít v úvahu jejich interakční profil v kombinaci.

Farmakodynamické interakce

Společné podávání s enzymovými induktory může zvýšit riziko nežádoucích účinků a zvýšení hladiny ALT (viz tabulka 2). Společné podávání s ethinylestradiolem může zvýšit riziko zvýšení hladiny ALT (viz body 4.3 a 4.4). Příklady kontraindikovaných enzymových induktorů jsou uvedeny v bodu 4.3.

Farmakokinetické interakce

Potenciál přípravku Viekirax k ovlivnění farmakokinetiky jiných léčivých přípravků

Studie lékových interakcí *in vivo* hodnotily čistý účinek kombinované léčby, včetně ritonaviru.

Následující odstavce popisují specifické transportéry a metabolizující enzymy, které ovlivňuje Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho. V tabulce 2 naleznete shrnutí možných lékových interakcí a dávkovacích doporučení.

Léčivé přípravky metabolizované CYP3A4

Ritonavir je silným inhibítozem CYP3A. Podávání přípravku Viekirax společně s dasabuvirem nebo bez něho a s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány přes CYP3A, může mít za následek zvýšení plasmatické koncentrace těchto léčivých přípravků. Léčivé přípravky, jejichž eliminace je vysoce závislá na CYP3A a u nichž jsou zvýšené plasmatické hladiny spojovány se závažnými příhodami, jsou kontraindikovány (viz bod 4.3 a tabulka 2).

Mezi substráty CYP3A, které byly hodnoceny ve studiích lékových interakcí a které mohou vyžadovat úpravu dávky a/nebo klinické monitorování, patří (viz tabulka 2) cyklosporin, takrolimus, sirolimus, amlodipin, rilpivirin a alprazolam. Dalšími příklady substrátů CYP3A4, které mohou vyžadovat úpravu dávky a/nebo klinické monitorování, jsou blokátory kalciových kanálů (např. nifedipin) a trazodon. Přestože buprenorfin a zolpidem jsou také metabolizovány přes CYP3A, studie lékových interakcí naznačují, že úprava dávky při společném podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho není zapotřebí (tabulka 2).

Léčivé přípravky transportované rodinou OATP a OCT1

Paritaprevir je inhibítozem jaterních transportérů pro vychytávání látek OATP1B1 a OATP1B3, a paritaprevir a ritonavir jsou inhibitory OATP2B1. Ritonavir je *in vitro* inhibítozem OCT1, ale klinický význam tohoto jevu není znám. Podávání přípravku Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho společně s léčivými přípravky, které jsou substráty OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 nebo OCT1, může zvýšit plasmatické koncentrace těchto substrátů transportérů, což může vyžadovat úpravu dávky/klinické monitorování. K takovým léčivým přípravkům patří některé statiny (viz tabulka 2), fexofenadin, repaglinid a antagonisté receptoru pro angiotenzin II (např. valsartan).

Mezi substráty OATP1B1/3, hodnocenými ve studiích lékových interakcí, byly pravastatin a rosuvastatin (tabulka 2).

Léčivé přípravky transportované BCRP

Paritaprevir, ritonavir a dasabuvir jsou inhibitory BCRP *in vivo*. Společné podávání přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho spolu s léčivými přípravky, které jsou substráty BCRP, může zvýšit plasmatické koncentrace těchto substrátů transportérů, což může vyžadovat úpravu dávky/klinické monitorování. K těmto léčivým přípravkům patří sulfasalazin, imatinib a některé statiny (viz tabulka 2).

Mezi substráty BCRP hodnocené ve studiích lékových interakcí patří rosuvastatin (viz tabulka 2).

Léčivé přípravky transportované P-gp ve střevě

Zatímco paritaprevir, ritonavir a dasabuvir jsou *in vitro* inhibitory P-gp, žádná významná změna v expozici substrátu P-gp, digoxinu, však nebyla pozorována při podávání s přípravkem Viekirax a dasabuvirem. Společné podávání digoxinu a přípravku Viekirax bez dasabuviru může mít ale za následek zvýšené plasmatické koncentrace takových léčivých přípravků (viz tabulka 2). Viekirax

může zvýšit plasmatickou expozici léčivým přípravkům, které jsou citlivé na změnu aktivity P-gp ve střevě (jako např. dabigatran-etexilát).

Léčivé přípravky metabolizované glukuronidací (UGT1A1)

Paritaprevir, ombitasvir a dasabuvir jsou inhibitory UGT1A1. Podávání přípravku Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho společně s léčivými přípravky, které jsou primárně metabolizovány přes UGT1A1, má za následek zvýšení plasmatických koncentrací takových léčivých přípravků; u léčiv s úzkým terapeutickým indexem (např. levothyroxin) se doporučuje rutinní klinické monitorování. V tabulce 2 jsou rovněž uvedeny specifické informace k raltegraviru a buprenorfinu, které byly hodnoceny ve studii lékových interakcí.

Léčivé přípravky metabolizované CYP2C19

Podávání přípravku Viekirax společně s dasabuvirem nebo bez něho může snížit expozici léčivých přípravků, které jsou metabolizovány přes CYP2C19 (např. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenytin), což může vyžadovat úpravu dávky/klinické monitorování. K substrátům CYP2C19 hodnoceným ve studiích lékových interakcí patří omeprazol a escitalopram (tabulka 2).

Léčivé přípravky metabolizované CYP2C9

Viekirax podávaný s dasabuvirem nebo bez něho neměl vliv na expozice substrátu CYP2C9, warfarinu. U ostatních substrátů CYP2C9 (nesteroidní antiflogistika, např. ibuprofen), antidiabetik (např. glimepirid, glipizid) se neočekává nutnost úpravy dávky.

Léčivé přípravky metabolizované CYP2D6 nebo CYP1A2

Viekirax podávaný s dasabuvirem nebo bez něho neměl vliv na expozice substrátu CYP2D6/CYP1A2, duloxetinu. Expozice cyklobenzaprinu, který je substrátem CYP1A2, byly sníženy. Klinické monitorování a úprava dávky mohou být zapotřebí u ostatních substrátů CYP1A2 (např. ciprofloxacin, theofylin a kofein). U substrátů CYP2D6 (např. desipramin, metoprolol a dextromethorfan) se neočekává nutnost úpravy dávky.

Léčivé přípravky vylučované ledvinami prostřednictvím transportních proteinů

Ombitasvir, paritaprevir a ritonavir neinhibují transportéry organických aniontů (OAT1) *in vivo*, jak ukazuje absence interakcí s tenofovirem (substrát OAT1). Studie *in vitro* ukazují, že ombitasvir, paritaprevir a ritonavir nejsou inhibitory transportérů organických kationtů (OCT2), transportérů organických aniontů (OAT3) nebo proteinů mnohočetné lékové a toxinové extruze (MATE1 a MATE2K) v klinicky relevantních koncentracích.

Neočekává se proto, že Viekirax společně s dasabuvirem nebo bez něho bude ovlivňovat léčivé přípravky, které se primárně vylučují ledvinami prostřednictvím těchto transportérů (viz bod 5.2).

Potenciál jiných léčivých přípravků k ovlivnění farmakokinetiky ombitasviru, paritapreviru a dasabuviru

Léčivé přípravky, které inhibují CYP3A4

Podávání přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A, může zvýšit koncentrace paritapreviru (viz bod 4.3 a tabulka 2).

Enzymové induktory

Podávání přípravku Viekirax a dasabuviru společně s léčivými přípravky, které jsou středně silnými nebo silnými enzymovými induktory, bude mít pravděpodobně za následek snížení koncentrace ombitasviru, paritapreviru, ritonaviru a dasabuviru v plasmě a snížení jejich terapeutického účinku. Příklady kontraindikovaných enzymových induktorů jsou uvedeny v bodu 4.3 a v tabulce 2.

Léčivé přípravky, které inhibují CYP3A4 a transportní proteiny

Paritaprevir je eliminován metabolismem zprostředkovaným CYP3A4 a biliární exkrecí (substrát jaterních transportérů OATP1B1, P-gp a BCRP). Je třeba dbát opatrnosti při společném podávání přípravku Viekirax s léčivými přípravky, které jsou současně inhibitory CYP3A4 i inhibitory mnohočetných transportérů (P-gp, BCRP a/nebo OATP1B1/OATP1B3). Tyto léčivé přípravky mohou

vykázat klinicky relevantní zvýšení expozice paritapreviru (např. ritonavir s atazanavirem, erytromycinem, diltiazemem nebo verapamilem).

Léčivé přípravky, které inhibují transportní proteiny

Silné inhibitory P-gp, BCRP, OATP1B1 a/nebo OATP1B3 mohou zvýšit expozici paritapreviru. Neočekává se, že inhibice těchto transportérů s sebou ponese klinicky relevantní zvýšení expozic ombitasviru a dasabuviru.

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Vhledem k tomu, že během léčby přípravkem Viekirax s ombitasvirem/paritaprevirem/ritonavirem může dojít ke změně jaterních funkcí, je doporučeno pečlivé monitorování mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Studie lékových interakcí

Doporučení pro současné podávání přípravku Viekirax s nebo bez dasabuviru pro řadu léčivých přípravků jsou uvedena v tabulce 2.

Pokud již pacient užívá nebo začíná užívat během léčby přípravkem Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho nějaký léčivý přípravek/přípravky s očekávanou možností lékové interakce, je třeba zvážit úpravu dávky současně podávaného léčivého přípravku/přípravků nebo vhodné klinické monitorování (tabulka 2).

Pokud byly kvůli terapii přípravkem Viekirax nebo přípravkem Viekirax s dasabuvirem upraveny dávky současně podávaných léčivých přípravků, je třeba tyto dávky po dokončení terapie přípravkem Viekirax nebo přípravkem Viekirax s dasabuvirem znovu upravit.

Tabulka 2 uvádí vliv poměru průměrů nejmenších čtverců (90% interval spolehlivosti) na koncentraci přípravku Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho a současně podávaných léčivých přípravků.

Pokud není uvedeno jinak, je velikost interakce přípravku Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho při podávání s léčivými přípravky uvedenými v tabulce 2 podobná ($\leq 25\%$ rozdíl v poměru průměrů nejmenších čtverců). U karbamazepinu, furosemidu, zolpidemu, darunaviru (dvakrát denně), darunaviru (podání večer), atazanaviru (podání večer), rilpivirinu, abakaviru/lamivudinu, dolutegraviru, metforminu, sulfamethoxazolu/trimethoprimu, cyklobenzaprinu, karisoprodu, hydrokodonu/paracetamolu nebo diazepamu byly lékové interakce hodnoceny pro režim přípravku Viekirax s dasabuvirem, ale nikoliv pro režim přípravku Viekirax bez dasabuviru. U těchto léků lze tudíž výsledky a dávkovací doporučení pro režim přípravku Viekirax a dasabuviru extrapolovat na přípravek Viekirax bez dasabuviru.

Směr šipky ukazuje směr změny v expozicích (C_{max} a AUC) u paritapreviru, ombitasviru, dasabuviru a společně podávaných léčivých přípravků (\uparrow = zvýšení (o více než 20 %), \downarrow = snížení (o více než 20 %), \leftrightarrow = beze změny nebo změna menší než 20 %). Nejedná se o exkluzivní seznam.

Tabulka 2. Interakce mezi přípravkem Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinické poznámky
ANTAGONISTÉ ALFA-1 ADRENERGNIÍCH RECEPTORŮ						
Alfuzosin Mechanismus : inhibice	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: \uparrow alfuzosin				Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
CYP3A ritonavirem						
AMINOSALICYLÁTY						
Sulfasalazin Mechanismus : inhibice BCRP paritaprevire m, ritonavirem a dasabuvirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ sulfasalazin				Při společném podávání sulfasalazinu s přípravkem Viekirax s nebo bez dasabuviru je třeba dbát opatrnosti.
BLOKÁTORY RECEPTORŮ ANGIOTENZINU						
Valsartan Losartan Kandesartan Mechanismus : inhibice CYP3A4 a/nebo OATP1B paritaprevire m	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ valsartan ↑ losartan ↑ kandesartan				Při společném podávání přípravku Viekirax s nebo bez dasabuviru s blokátory receptorů angiotenzinu je doporučeno klinické monitorování a snížení dávky.
ANTIANGINÓZA/ANTIARYTMIKA						
Amiodaron Disopyramid Dronedaron Chinidin Ranolazin Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ amiodaron ↑ disopyramid ↑ dronedaron ↑ chinidin ↑ ranolazin				Současné podávání je kontraindikováno (viz 4.3).
Digoxin 0,5 mg jedna dávka Mechanismus : inhibice P- gp paritaprevire m, ritonavirem a dasabuvirem	Viekirax + dasabuvir	↔ digoxin	1,15 (1,04–1,27)	1,16 (1,09–1,23)	1,01 (0,97–1,05)	I když dávku digoxinu není třeba upravovat, doporučuje se vhodné monitorování hladin digoxinu v séru.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97–1,10)	1,00 (0,98–1,03)	0,99 (0,96–1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80–1,06)	0,94 (0,81–1,08)	0,92 (0,82–1,02)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92–1,07)	0,97 (0,91–1,02)	0,99 (0,92–1,07)	
	Viekirax bez dasabuviru	↑ digoxin	1,58 (1,43–1,73)	1,36 (1,21–1,54)	1,24 (1,07–1,43)	Dávku digoxinu snížit o 30–50 %. Doporučuje se vhodné monitorování hladin digoxinu v séru.
		↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
ANTIBIOTIKA (SYSTÉMOVÉ PODÁNÍ)						
Klarithromycin Telithromycin Mechanismus : inhibice	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ klarithromycin ↑ telithromycin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Současné podávání je kontraindikováno (viz 4.3).

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
CYP3A4/ P-gp klarithromycinem a ritonavirem						
Erythromycin Mechanismus : inhibice CYP3A4/ P-gp erythromycinem, paritaprevirem, ritonavirem a dasabuvirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ erythromycin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Podávání přípravku Viekirax s nebo bez dasabuviru s erythromycinem může vést ke zvýšení koncentrací erythromycinu a paritapreviru. Je doporučeno dbát opatrnosti.
Kyselina fusidová Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ kyselina fusidová				Současné podávání je kontraindikováno (viz 4.3).
Sulfamethoxazol, trimethoprim 800/160 mg dvakrát denně Mechanismus : zvýšení dasabuviru možná vlivem inhibice CYP2C8 trimethoprimem	Viekirax + dasabuvir	↑ sulfamethoxazol ↑ trimethoprim ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir ↑ dasabuvir	1, 21 (1, 15- 1, 28)	1, 17 (1, 14- 1, 20)	1, 15 (1, 10- 1, 20)	Úprava dávky přípravku Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho není třeba.
			1, 17 (1, 12- 1, 22)	1, 22 (1, 18- 1, 26)	1, 25 (1, 19- 1, 31)	
			0, 88 (0, 83- 0, 94)	0, 85 (0, 80- 0, 90)	NA	
			0, 78 (0, 61- 1, 01)	0, 87 (0, 72- 1, 06)	NA	
			1, 15 (1, 02- 1, 31)	1, 33 (1, 23- 1, 44)	NA	
	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno: Očekávají se podobné účinky jako u přípravku Viekirax s dasabuvirem.				
CYTOSTATIKA/INHIBITORY KINÁZY						
Enkorafenib Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ enkorafenib				Současné podávání může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků. Pro informace o současném podávání se silnými CYP3A inhibitory viz SmPC pro enkorafenib.
Apalutamid Enzalutamid Mitotan	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Současné podávání je kontraindikováno (viz 4.3).

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
Mechanismus: indukce CYP3A4 apalutamidem, enzalutamidem a mitotanem						
Fostamatinib Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ fostamatinib				Současné podávání může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků. Pro informace o současném podávání se silnými CYP3A inhibitory viz SmPC pro fostamatinib.
Ibrutinib Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ ibrutinib				Současné podávání může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků. Pro informace o současném podávání se silnými CYP3A inhibitory viz SmPC pro ibrutinib.
Imatinib Mechanismus : inhibice BCRP paritaprevirem, ritonavirem a dasabuvirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ imatinib				Je doporučeno klinické monitorování a nižší dávky imatinibu.
ANTIKOAGULANCIA						
Warfarin 5 mg jedna dávka a jiní antagonisté vitamínu K	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarin	1,05 (0,95–1,17)	0,88 (0,81–0,95)	0,94 (0,84–1,05)	I když není očekávána žádná změna farmakokinetiky warfarinu, doporučuje se pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitamínu K, z důvodu změn jaterních funkcí během léčby přípravkem Viekirax s dasabuvirem.
		↔ 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)	
		↔ R-warfarin	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
	↔ S-warfarin					
	↔ paritaprevir					
	↔ ombitasvir					
	Dabigatran-etexilát Mechanismus : střevní inhibice P-gp paritaprevirem a ritonavirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ dabigatran-etexilát			

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
ANTI-KONVULZIVA						
Karbamazepin 200 mg jednou denně, následováno 200 mg dvakrát denně Mechanismus : indukce CYP3A4 karbamazepin em.	Viekirax + dasabuvir	↔ karbamazepin	1,10 (1,07–1,14)	1,17 (1,13–1,22)	1,35 (1,27–1,45)	Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
		↓ karbamazepin 10, 11-epoxid	0,84 (0,82–0,87)	0,75 (0,73–0,77)	0,57 (0,54–0,61)	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61–0,78)	0,70 (0,64–0,74)	Nerelevantní	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25–0,48)	0,30 (0,23–0,38)	Nerelevantní	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41–0,50)	0,30 (0,27–0,33)	Nerelevantní	
Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno: očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.					
fenobarbital Mechanismus : indukce CYP3A4 fe- nobarbitalem.	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).	
fenytoin Mechanismus : indukce CYP3A4 fenytoinem.	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).	
S-mefenytoin Mechanismus : indukce CYP2C19 ritonavirem.	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↓ S-mefenytoin			Klinické monitorování a úprava dávky S- mefenytoinu může být zapotřebí.	
ANTIDEPRESIVA						
Escitalopram 10 mg jedna dávka	Viekirax + dasabuvir	↔ es- citalopram	1,00 (0,96–1,05)	0,87 (0,80–0,95)	Nerelevantní	Úprava dávky u escitalopramu není zapotřebí.
		↑ S- desmethyl citalopram	1,15 (1,10–1,21)	1,36 (1,03–1,80)	Nerelevantní	
		↔ 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 bez dasabuviru	↓ es- citalopram	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↔ S- desmethyl citalopram	1,17 (1,08–1,26)	1,07 (1,01–1,13)	Nerelevantní	
		↔ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↔ paritaprevir				
Duloxetin	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetin	0,79 (0,67–0,94)	0,75 (0,67–0,83)	Nerelevantní	Úprava dávky u duloxetinu není nutná.

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
60 mg jedna dávka		↔ ombitasvir	0,98 (0,88–1,08)	1,00 (0,95–1,06)	1,01 (0,96–1,06)	Úprava dávky u přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není nutná.
		↓ 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 bez dasabuviru	↔ duloxetin	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↔ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63–1,81)	0,96 (0,70–1,32)	0,93 (0,76–1,14)	
Trazodon Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem.	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ trazodon				Trazodon má být užíván s opatrností a mají být zváženy nižší dávky trazodonu.
ANTIDIURETICKÝ HORMON						
Konivaptan Mechanismus : inhibice CYP3A4/ P-gp konivaptanem a paritaprevirem/ ritonavirem/ ombitasvirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ konivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTIMYKOTIKA						
Ketokonazol 400 mg 1x denně Mechanismus : inhibice CYP3A4/ P-gp ketokonazolem a paritaprevirem/ ritonavirem/ ombitasvirem	Viekirax s dasabuvirem	↑ ketokonazol	1,15 (1,09–1,21)	2,17 (2,05–2,29)	Nerelevantní	Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90–1,06)	1,17 (1,11–1,24)	Nerelevantní	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11–1,69)	1,98 (1,63–2,42)	Nerelevantní	
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03–1,32)	1,42 (1,26–1,59)	Nerelevantní	
	Viekirax bez dasabuviru	↑ ketokonazol	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↑ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
↑ paritaprevir		1,72 (1,32–2,26)	2,16 (1,76–2,66)	Nerelevantní		
Itrakonazol Posakonazol Mechanismus : inhibice CYP3A4	Viekirax + dasabuvir Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ itraconazol ↑ posakonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
a/nebo P-gp itraconazole, posakonazole a paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↓ vorikonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir Nestudováno. U slabých metabolizérů CYP2C19 se očekává: ↑ vorikonazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTIURATIKA						
Kolchicin Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem.	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ kolchicin				U pacientů s normální funkcí jater nebo ledvin je doporučeno snížení dávky kolchicinu nebo přerušení léčby kolchicinem, pokud je vyžadována léčba přípravkem Viekirax s nebo bez dasabuviru. Použití kolchicinu je kontraindikováno při použití přípravku Viekirax s nebo bez dasabuviru u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz body 4.3 a 4.4).
ANTIHIISTAMINIKA						
Astemizol Terfenadin Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem.	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ astemizol/terfenadin				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Fexofenadin Mechanismus : inhibice OATP1B1 ritonavirem.	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ fexofenadin				Pozornost je třeba věnovat při podávání přípravku Viekirax s nebo bez dasabuviru při společném podávání s fexofenadinem.
ANTIHYPERLIPIDEMIKA						
Gemfibrozil 600 mg 2x denně Mechanismus: zvýšení expozice dasabuviru je asi způsobeno inhibicí CYP2C8. Zvýšení paritapreviru je asi	Paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94–1,57)	1,38 (1,18–1,61)	Nerelevantní	Současné použití přípravku Viekirax s dasabuvirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71–2,38)	11,25 (9,05–13,99)	Nerelevantní	
	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Žádné interakce v případě použití gemfibrozilu v kombinaci s přípravkem Viekirax bez dasabuviru se neočekávají.				Úprava dávky gemfibrozilu není zapotřebí. U přípravku Viekirax není třeba upravovat dávku.

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
způsobeno inhibicí OATP gemfibrozilem						
Lomitapid Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ lomitapid				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY						
Rifampicin Mechanismus : indukce CYP3A4 rifampicinem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↓ omitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTIPSYCHOTIKA						
Lurasidon Pimozid Kvetiapin Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ pimozid ↑ kvetiapin ↑ lurasidon				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
INHIBITORY AGREGACE TROMBOCYTŮ						
Tikagrelor Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem.	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ tikagrelor				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA, BIGUANIDY						
Metformin 500 mg jedna dávka	Viekirax + dasabuvir	↓ metformin	0,77 (0,71–0,83)	0,90 (0,84–0,97)	NA	Dávka metforminu se při společném podání s přípravkem Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho nemusí upravovat.
		↔ 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 bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ						
Amlodipin 5 mg jedna dávka Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipin	1,26 (1,11–1,44)	2,57 (2,31–2,86)	Nerelevantní	Snížení dávky amlodipinu o 50 % a monitorování klinických účinků u pacientů.
		↔ 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 bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.				

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
Diltiazem Verapamil Mechanismus : inhibice CYP3A4/P- gp	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ diltiazem, verapamil ↑ paritaprevir ↑ / ↔ dasabuvir				Je třeba dbát zvýšené opatrnosti vzhledem k očekávané zvýšené expozici paritapreviru. Při společném podávání přípravku Viekirax s nebo bez dasabuviru je doporučeno snížení dávky a klinické monitorování blokátorů kalciových kanálů.
Nifedipin Mechanismus : inhibice CYP3A4	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ nifedipin				Při společném podávání přípravku Viekirax s nebo bez dasabuviru je doporučeno snížení dávky a klinické monitorování blokátorů kalciových kanálů.
KONTRACEPTIVA						
Ethinylestra- diol/ norgestimát 0,035/0,25 mg 1x denně Mechanismus: Možná vlivem inhibice UGT paritaprevirem , ombitasvirem a dasabuvirem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	↔ ethinylestra- diol	1,16 (0,90–1,50)	1,06 (0,96–1,17)	1,12 (0,94–1,33)	Perorální antikoncepce s obsahem ethinylestraidolu je kontraindikována (viz bod 4.3).
		Metabolity norgestimátu:				
		↑ 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)	
Norethsteron (pilulka obsahující jen progestin) 0,35 mg 1x denně	Viekirax + dasabuvir	↔ nor- ethisteron	0,83 (0,69–1,01)	0,91 (0,76–1,09)	0,85 (0,64–1,13)	Úprava dávky u norethsteronu nebo přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není zapotřebí.
		↔ 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 bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
DIURETIKA						
Furosemid 20 mg jedna dávka Mechanismus : Možná vlivem inhibice UGT1A1	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemid	1,42 (1,17–1,72)	1,08 (1,00–1,17)	Nerelevantní	Mají být monitorovány klinické účinky u pacientů; může být zapotřebí snížit dávku furosemidu až o 50 %. U přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není třeba upravovat dávku.
		↔ 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 bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.				

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem						
NÁMELOVÉ ALKALOIDY						
Ergotamin Dihydroergotamin Ergometrin Methylergometrin Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ námelové deriváty				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
GLUKOKORTIKOIDY (INHALAČNÍ)						
Flutikason Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ flutikason				Současné podání s flutikasonem může zvýšit systémovou expozici flutikasonu. Současné podávání přípravku Viekirax a flutikasonu, zejména dlouhodobé, má být zahájeno, pouze převýší-li potenciální přínos rizika systémových účinků kortikosteroidů (viz bod 4.4).
GASTROINTESTINÁLNÍ PŘÍPRAVKY (PROPULZIVNÍ)						
Cisaprid Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ cisaprid				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
HCV ANTIVIROTIKA						
Sofosbuvir 400 mg jednou denně Mechanismus : inhibice BCRP a P-gp paritaprevirem, ritonavirem a dasabuvirem	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38–1,88)	2,12 (1,91–2,37)	NA	Dávku sofosbuviru není třeba při podání s přípravkem Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho upravovat
		↑ 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 bez dasabuviru	Velikost interakce se podobala velikosti pozorované u přípravku Viekirax s dasabuvirem.					
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY						
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>) Mechanismus : indukce	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
třezalkou tečkovanou						
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITORY PROTEÁZY						
Pro obecné informace o léčbě pacientů s koinfekcí HIV, včetně hodnocení různých antivirových režimů, které mohou být použity, se prosím podívejte do bodu 4.4 (Léčba pacientů s koinfekcí HIV).						
Atazanavir 300 mg 1x denně (podaných ve stejnou dobu) Mechanismus : zvýšení expozice paritapreviru může být způsobeno inhibicí OATP1B1/ B3 a CYP3 atazanavirem	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84–0,99)	1,01 (0,93–1,10)	0,90 (0,81–1,01)	Při kombinaci s přípravkem Viekirax s dasabuvirem je doporučená dávka atazanaviru 300 mg bez ribavirinu. Atazanavir musí být podán ve stejnou dobu jako Viekirax s dasabuvirem. Dávka ritonaviru v přípravku Viekirax optimalizuje farmakokinetiku atazanaviru. U přípravku Viekirax s dasabuvirem není třeba upravovat dávku. Léčba atazanavirem + Viekirax bez dasabuviru se nedoporučuje (↑ paritaprevir). Kombinace atazanaviru a přípravku Viekirax + dasabuviru zvyšuje hladinu bilirubinu, zejména v případě, že součástí režimu hepatitidy C je ribavirin, (viz body 4.4 a 4.8).
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70–0,85)	0,83 (0,74–0,94)	0,89 (0,78–1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06–1,99)	1,94 (1,34–2,81)	3,26 (2,06–5,16)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71–0,96)	0,82 (0,71–0,94)	0,79 (0,66–0,94)	
	Viekirax bez dasabuviru	↔ atazanavir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76–4,27)	2,87 (2,08–3,97)	3,71 (2,87–4,79)	
↔ ombitasvir		Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg 1x denně (podáno s odstupem 12 hodin) Mechanismus : zvýšení expozice paritapreviru může být způsobeno inhibicí OATP1B1/ B3 a CYP3A atazanavirem a CYP3A další dávkou ritonaviru	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)	
Darunavir 800 mg 1x denně (podáno ve stejnou dobu) Mechanismus : neznámý	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,92 (0,87–0,98)	0,76 (0,71–0,82)	0,52 (0,47–0,58)	Doporučená dávka darunaviru je 800 mg jednou denně, bez ritonaviru, při podání ve stejnou dobu jako Viekirax + dasabuvir (dávka ritonaviru v přípravku Viekirax optimalizuje farmakokinetiku darunaviru). Tento režim lze použít v nepřítomnosti větší rezistence na IP (tj. absence
		↔ 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 bez dasabuviru	↔ darunavir	0,99 (0,92–1,08)	0,92 (0,84–1,00)	0,74 (0,63–0,88)	
↔ ombitasvir		Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.				

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
		↑ paritaprevir	2,09 (1,35–3,24)	1,94 (1,36–2,75)	1,85 (1,41–2,42)	darunavir rezistentních mutací), viz také bod 4.4.
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg 2x denně Mechanismus : neznámý	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79–0,96)	0,80 (0,74–0,86)	0,57 (0,48–0,67)	U přípravku Viekirax s dasabuvirem není třeba upravovat dávku. Darunavir v kombinaci s přípravkem Viekirax se nedoporučuje u pacientů s větší rezistencí na IP. Léčba darunavirem + přípravkem Viekirax bez dasabuviru se nedoporučuje (↑ paritapreviru).
		↓ 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 bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg 1x denně (podáno s odstupem 12 hod) Mechanismus : neznámý	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70–0,90)	1,34 (1,25–1,43)	0,54 (0,48–0,62)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82–0,93)	0,87 (0,81–0,93)	0,87 (0,80–0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50–0,99)	0,81 (0,60–1,09)	1,59 (1,23–2,05)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64–0,88)	0,72 (0,64–0,82)	0,65 (0,58–0,72)	
	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
Lopinavir / ritonavir 400/100 mg 2x denně Mechanismus : zvýšení expozice paritapreviru může být způsobeno inhibicí CYP3A/ efluxních transportérů lopinavirem a vyšší dávkou ritonaviru	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76–0,99)	0,94 (0,81–1,10)	1,15 (0,93–1,42)	Současné použití je kontraindikováno (viz bod 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 bez dasabuviru	↔ lopinavir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↑ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54–6,39)	6,10 (4,30–8,67)	12,33 (7,30–20,84)	
Indinavir Sachinavir Tipranavir Mechanismus : inhibice CYP3A4 inhibitory proteázy	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ paritaprevir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
HIV ANTIVIROTIKA: NENUKLEOSIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY						
Rilpivirin ²	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirin	2,55 (2,08–3,12)	3,25 (2,80–3,77)	3,62 (3,12–4,21)	Společné podávání přípravku Viekirax s rilpivirinem jednou denně se má zvážit jen u pacientů
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02–1,20)	1,09 (1,04–1,14)	1,05 (1,01–1,08)	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
25 mg 1x denně podáván ráno, s jídlem Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax bez dasabuviru	↑ paritaprevir	1,30 (0,94–1,81)	1,23 (0,93–1,64)	0,95 (0,84–1,07)	bez známé prodloužení QT, jimž nejsou podávány žádné další léčivé přípravky způsobující prodloužení QT. V případě použití dané kombinace je třeba provádět opakované monitorování EKG, viz bod 4.4. U přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není třeba upravovat dávku.
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02–1,37)	1,17 (0,99–1,38)	1,10 (0,89–1,37)	
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir- disoproxil- fumarát 600/300/ 200 mg jednou denně Mechanismus : možná indukce CYP3A4 efavirenzem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Společné podávání režimů založených na efavirenzu (enzymový induktor) s paritaprevirem/ritonavirem + dasabuvirem mělo za následek zvýšení hladiny ALT, a tudíž předčasné ukončení studie.				Společné použití s efavirenzem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Nevirapin Etravirin	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
HIV ANTIVIROTIKA: INHIBITOR HIV-1 INTEGRÁZY						
Dolutegravir 50 mg jednou denně Mechanismus : možná inhibicí UGT1A1 paritaprevirem, dasabuvirem a ombitasvirem a inhibicí CYP3A4 ritonavirem	Viekirax + dasabuvir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15–1,29)	1,38 (1,30–1,47)	1,36 (1,19–1,55)	Dávku dolutegraviru není třeba při podání s přípravkem Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho upravovat.
		↔ 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)	
Raltegravir 400 mg 2x denně Mechanismus : zvýšení	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66–3,27)	2,34 (1,70–3,24)	2,00 (1,17–3,42)	Úprava dávky u raltegraviru nebo přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není zapotřebí.
	Viekirax bez dasabuviru	↑ raltegravir	1,22 (0,78–1,89)	1,20 (0,74–1,95)	1,13 (0,51–2,51)	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
expozice raltegraviru může být způsobeno inhibicí UGT1A1 paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem		Během společného podávání nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní změny v expozicích dasabuviru, paritapreviru a ombitasviru (na základě srovnání s historickými údaji).				
HIV ANTIWIROTIKA: NUKLEOSIDOVÉ INHIBITORY						
Abakavir/ lamivudin 600/300 mg jednou denně	Viekirax + dasabuvir	↔ abakavir	0,87 (0,78–0,98)	0,94 (0,90–0,99)	NA	Dávku abakaviru nebo lamivudinu při současném podání přípravku Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho není třeba upravovat.
		↓ lamivudin	0,78 (0,72–0,84)	0,88 (0,82–0,93)	1,29 (1,05–1,58)	
		↔ 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 bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
Emtricitabin/ tenofovir 200 mg jednou denně/ 300 mg jednou denně	Viekirax + dasabuvir	↔ emtricitabin	1,05 (1,00–1,12)	1,07 (1,00–1,14)	1,09 (1,01–1,17)	Úprava dávky u emtricitabinu/tenofoviru a přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není zapotřebí.
		↔ 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 bez dasabuviru	↔ emtricitabin	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↔ tenofovir	0,80 (0,71–0,90)	1,01 (0,96–1,07)	1,13 (1,06–1,21)	
		↔ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63–1,64)	1,04 (0,74–1,47)	1,09 (0,88–1,35)	
HIV ANTIWIROTIKA OPTIMALIZUJÍCÍ FARMAKOKINETIKU						
Režimy obsahující kobicistat Mechanismus : inhibice CYP3A4 kobicistatem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
INHIBITOR HMG-CoA REDUKTÁZY						
Rosuvastatin	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11–9,96)	2,59 (2,09–3,21)	0,59 (0,51–0,69)	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
5 mg 1x denně Mechanismus : inhibice OATP1B paritaprevirem a inhibice BCRP paritaprevirem, ritonavirem nebo dasabuvirem		↔ ombitasvir	0,92 (0,82–1,04)	0,89 (0,83–0,95)	0,88 (0,83–0,94)	Maximální denní dávka rosuvastatinu má být 5 mg (viz bod 4.4). U přípravku Viekirax s dasabuvirem není třeba upravovat dávku.
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13–2,23)	1,52 (1,23–1,90)	1,43 (1,22–1,68)	
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92–1,24)	1,08 (0,92–1,26)	1,15 (1,05–1,25)	
	Viekirax bez dasabuviru	↑ rosuvastatin	2,61 (2,01–3,39)	1,33 (1,14–1,56)	0,65 (0,57–0,74)	Maximální denní dávka rosuvastatinu má být 10 mg (viz bod 4.4). U přípravku Viekirax není třeba upravovat dávku.
		↔ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↑ paritaprevir	1,40 (1,12–1,74)	1,22 (1,05–1,41)	1,06 (0,85–1,32)	
Pravastatin 10 mg 1x denně Mechanismus : inhibice OATP1B1 paritaprevirem	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatin	1,37 (1,11–1,69)	1,82 (1,60–2,08)	Nerelevantní	Dávku pravastatinu snižte o 50 %. U přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není třeba upravovat dávku.
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89–1,02)	0,89 (0,83–0,95)	0,94 (0,89–0,99)	
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87–1,14)	0,96 (0,85–1,09)	1,03 (0,91–1,15)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69–1,32)	1,13 (0,92–1,38)	1,39 (1,21–1,59)	
	Viekirax bez dasabuviru	↑ pravastatin	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↔ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15–1,81)	1,33 (1,09–1,62)	1,28 (0,83–1,96)	
Fluvastatin Mechanismus : inhibice OATP1B/BCRP paritaprevirem Pitavastatin Mechanismus : inhibice OATP1B paritaprevirem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ fluvastatinu ↑ pitavastatinu			Současné použití s fluvastatinem a pitavastatinem se nedoporučuje (viz bod 4.4). Doporučuje se po dobu léčby přípravkem Viekirax dočasně přerušit podávání fluvastatinu a pitavastatinu. Pokud je během léčby zapotřebí podávat statiny, je možné přejít na pravastatin nebo rosuvastatin v nižších dávkách.	
Lovastatin Simvastatin Atorvastatin Mechanismus : inhibice CYP3A4/OATP1B	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ lovastatin, simvastatin, atorvastatin			Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
IMUNOSUPRESIVA						
Cyklosporin 30 mg 1x denně ³ Mechanismus : účinek na cyklosporin vyvolává inhibici CYP3A4 ritonavirem a zvýšení expozice paritapreviru může být způsobeno inhibicí OATP/BCRP/ P-gp cyklosporinem	Viekirax + dasabuvir	↑ cyklosporin	1,01 (0,85–1,20)	5,82 (4,73–7,14)	15,8 (13,8–18,09)	Při zahájení podávání společně s přípravkem Viekirax použijte jednu pětinu celkové denní dávky cyklosporinu jednou denně s přípravkem Viekirax. Monitorujte hladiny cyklosporinu a dávku a/nebo frekvenci dávkování podle potřeby upravujte. U přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není třeba upravovat dávku.
		↔ 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 bez dasabuviru	↑ cyklosporin	0,83 (0,72–0,94)	3,74 (3,19–4,39)	12,8 (10,6–15,6)	
		↔ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
↑ paritaprevir		1,39 (1,10–1,75)	1,46 (1,29–1,64)	1,18 (1,08–1,30)		
Everolimus 0,75 mg jednorázová dávka Mechanismus : účinek na everolimus je důsledkem inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax + dasabuvir	↑ everolimus	4,74 (4,29–5,25)	27,1 (24,5–30,1)	16,1 (14,5–17,9) ⁴	Současné podávání přípravku Viekirax s everolimem není doporučeno z důvodu významného zvýšení expozic everolimu, jelikož nelze odpovídajícím způsobem upravit dávkování pomocí dostupných sil (viz bod 4.4).
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95–1,03)	1,02 (0,99–1,05)	1,02 (0,99–1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03–1,43)	1,26 (1,07–1,49)	1,06 (0,97–1,16)	
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90–1,18)	1,08 (0,98–1,20)	1,14 (1,05–1,23)	
	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako účinek pozorovaný u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
Sirolimus 0,5 mg jednorázová dávka ⁵ Mechanismus : účinek na sirolimus je důsledkem inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax + dasabuvir	↑ sirolimus	6,40 (5,34–7,68)	38,0 (31,5–45,8)	19,6 (16,7–22,9) ⁶	Současné použití sirolimu s přípravkem Viekirax s dasabuvirem není doporučeno, pokud přínosy nepřeváží rizika (viz bod 4.4). Pokud je sirolimus používán společně s přípravkem Viekirax + dasabuvirem, podávejte sirolimus v dávce 0,2 mg dvakrát týdně (každé 3 nebo 4 dny ve stejné dva dny v týdnu). Koncentrace sirolimu v krvi mají být monitorovány každých 4 až 7 dnů, dokud 3 po sobě jdoucí zjištěné hladiny neprokáží stabilní koncentrace sirolimu. Dávka sirolimu a/nebo frekvence dávkování mají být podle potřeby upraveny.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93–1,15)	1,02 (0,96–1,09)	1,05 (0,98–1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91–1,54)	1,19 (0,97–1,46)	1,16 (1,00–1,34)	
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89–1,22)	1,07 (0,95–1,22)	1,13 (1,01–1,25)	
	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako účinek pozorovaný u přípravku Viekirax + dasabuviru.				

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
						Pět dnů po dokončení léčby přípravkem Viekirax + dasabuvirem má být dávka sirolimu a frekvence dávkování obnovena na úroveň před podáním přípravku Viekirax + dasabuviru, spolu s rutinním monitorováním koncentrací sirolimu v krvi.
Takrolimus 2 mg jedna dávka ⁷ Mechanismus : účinek na takrolimus je vyvolán inhibicí CYP3A4 ritonavirem	Viekirax + dasabuvir	↑ takrolimus	3,99 (3,21–4,97)	57,1 (45,5–71,7)	16,6 (13,0–21,2)	Současné použití takrolimu s přípravkem Viekirax a dasabuvirem není doporučeno, pokud přínosy nepřeváží rizika (viz bod 4.4).
		↔ 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 bez dasabuviru	↑ takrolimus	4,27 (3,49–5,22)	85,8 (67,9–108)	24,6 (19,7–30,8)	Pokud je takrolimus používán současně s přípravkem Viekirax a dasabuvirem, nemá být takrolimus podáván v den, kdy je zahájena léčba přípravkem Viekirax a dasabuvirem. Další den po dni, ve kterém byla zahájena léčba přípravkem Viekirax a dasabuvirem, je třeba léčbu takrolimem obnovit ve snížené dávce vycházející z koncentrací takrolimu v krvi. Doporučená dávka takrolimu je 0,5 mg každých 7 dnů. Celkové koncentrace takrolimu v krvi mají být monitorovány po zahájení a v průběhu současného podávání s přípravkem Viekirax a dasabuvirem a dávka a/nebo frekvence podávání mají být upraveny dle potřeby. Po skončení léčby přípravkem Viekirax a dasabuvirem mají být vhodná dávka a frekvence podávání takrolimu stanoveny vyhodnocením koncentrací takrolimu v krvi.
		↔ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala Závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.			
		↓ paritaprevir				

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
INHALAČNÍ BETA-AGONISTÉ						
Salmeterol Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem.	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ salmeterol				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
STIMULÁTORY SEKRECE INZULÍNU						
Repaglinid Mechanismus : inhibice OATP1B1 paritaprevirem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ repaglinid				Při společném podávání repaglinidu s přípravkem Viekirax s nebo bez dasabuviru je třeba dbát opatrnosti, může být potřeba snížit dávku repaglinidu.
MYORELAXANCIA						
Karisoprodol 250 mg jedna dávka Mechanismus : indukce CYP2C19 ritonavirem	Viekirax + dasabuvir	↓ karisoprodol	0,54 (0,47–0,63)	0,62 (0,55–0,70)	NA	Dávka karisoprodolu se nemusí upravovat; dávku zvýšte, je-li to klinicky indikováno.
		↔ 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 bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
Cyklobenzaprin 5 mg jedna dávka Mechanismus : snížení možná vlivem indukce CYP1A2 ritonavirem	Viekirax + dasabuvir	↓ cyklobenzaprin	0,68 (0,61–0,75)	0,60 (0,53–0,68)	NA	Dávka cyklobenzaprinu se nemusí upravovat; dávku zvýšte, je-li to klinicky indikováno.
		↔ 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 bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
NARKOTICKÁ ANALGETIKA						
Paracetamol (podávaný formou fixní dávky hydrokodonu/paracetamolu) 300 mg jedna dávka	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamol	1,02 (0,89–1,18)	1,17 (1,09–1,26)	NA	Úprava dávky paracetamolu při podávání přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není zapotřebí.
		↔ 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 bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
Hydrokodon (podávaný formou fixní dávky)	Viekirax + dasabuvir	↑ hydrokodon	1,27 (1,14–1,40)	1,90 (1,72–2,10)	NA	Snížení dávky hydrokodonu o 50 % a/nebo klinické monitorování je třeba zvážit při podání s přípravkem
		Změny u dasabuviru, ombitasviru a paritapreviru jsou tytéž jako u paracetamolu výše				

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
hydrokodonu/ paracetamolu) 5 mg jedna dávka Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.				Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho.
OPIOIDY						
Methadon 20–120 mg 1x denně ⁸	Viekirax + dasabuvir	↔ R-methadon	1,04 (0,98–1,11)	1,05 (0,98–1,11)	0,94 (0,87–1,01)	Úprava dávky u methadonu a přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není zapotřebí.
		↔ S-methadon	0,99 (0,91–1,08)	0,99 (0,89–1,09)	0,86 (0,76–0,96)	
		↔ ombitasvir/paritaprevir/ dasabuvir (na základě porovnání ve zkřížené studii)				
	Viekirax bez dasabuviru	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
Buprenorfin/ naloxon 4–24 mg/ 1–6 mg 1x denně ⁸ Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem a inhibice UGT paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem	Viekirax + dasabuvir	↑ buprenorfin	2,18 (1,78–2,68)	2,07 (1,78–2,40)	3,12 (2,29–4,27)	Úprava dávky u buprenorfinu/naloxonu a přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není zapotřebí.
		↑ norbuprenorfin	2,07 (1,42–3,01)	1,84 (1,30–2,60)	2,10 (1,49–2,97)	
		↑ naloxon	1,18 (0,81–1,73)	1,28 (0,92–1,79)	Nerelevantní	
	↔ ombitasvir/paritaprevir/ dasabuvir (na základě porovnání ve zkřížené studii)					
	Viekirax bez dasabuviru	↑ buprenorfin	1,19 (1,01–1,40)	1,51 (1,27–1,78)	1,65 (1,30–2,08)	
↑ norbuprenorfin		Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
↔ naloxon		↔ ombitasvir/paritaprevir (na základě porovnání ve zkřížené studii)				
INHIBITORY FOSFODIESTERÁZY (PDE-5)						
Sildenafil (při použití k léčbě pulmonální hypertenze) Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ sildenafil				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY						
Omeprazol 40 mg 1x denně Mechanismus : indukce	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48–0,80)	0,62 (0,51–0,75)	Nerelevantní	Je-li to klinicky indikováno, mají být použity vyšší dávky omeprazolu.
		↔ 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)	U přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není třeba upravovat dávku.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03–1,25)	1,08 (0,98–1,20)	1,05 (0,93–1,19)	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky	
CYP2C19 ritonavirem	Viekirax bez dasabuviru	↓ omeprazol	0,48 (0,29–0,78)	0,46 (0,27–0,77)	Nerelevantní		
		↔ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
		↔ paritaprevir					
Esomeprazol Lansoprazol Mechanismus : indukce CYP2C19 ritonavirem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↓ omeprazol, lansoprazol				Je-li to klinicky indikováno, mají být použity vyšší dávky esomeprazolu/lansoprazolu.	
SEDATIVA/HYPNOTIKA							
Zolpidem 5 mg jedna dávka	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76–1,16)	0,95 (0,74–1,23)	Nerelevantní	Úprava dávky zolpidemu není třeba. U přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není třeba upravovat dávku.	
		↔ 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)		
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84–1,03)	0,95 (0,84–1,08)	0,92 (0,83–1,01)		
	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.					
Alprazolam 0,5 mg jedna dávka Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03–1,15)	1,34 (1,15–1,55)	Nerelevantní	Doporučuje se klinické monitorování pacientů. Na základě klinické odpovědi lze zvážit snížení dávky alprazolamu. U přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není třeba upravovat dávku.	
		↔ 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 bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.					
Perorálně podávaný midazolam Triazolam Mechanismus : inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ midazolam nebo triazolam				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3). Při současném parenterálním podání midazolamu s přípravkem Viekirax s nebo bez dasabuviru má být zavedeno pečlivé klinické monitorování z důvodu respirační deprese a/nebo prodloužené sedace a má být zvážena úprava dávky.	
Diazepam 2 mg jedna dávka	Viekirax + dasabuvir	↓ diazepam	1,18 (1,07–1,30)	0,78 (0,73–0,82)	NA	Dávku diazepamem není třeba upravovat; dávku zvýšte, je-li to klinicky indikováno.	
		↓ 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)		

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
Mechanismus : indukce CYP2C19 ritonavirem		↔	0,95 (0,77–1,18)	0,91 (0,78–1,07)	0,92 (0,82–1,03)	
		↔	1,05 (0,98–1,13)	1,01 (0,94–1,08)	1,05 (0,98–1,12)	
	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuviru.				
THYROIDNÍ HORMONY						
Levothyroxin Mechanismus : inhibice UGT1A1 paritapreviarem, ombitasvirem a dasabuvirem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ levothyroxin				Klinické monitorování a úprava dávky může být vyžadována pro levothyroxin.
<ol style="list-style-type: none"> Lopinavir/ritonavir 800/200 mg 1x denně (večer) byl rovněž podáván s přípravkem Viekirax společně s dasabuvirem nebo bez něho. Účinek na C_{max} a AUC DAA a lopinaviru byl podobný jako u podávání lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg 2x denně s přípravkem Viekirax a s dasabuvirem nebo bez něho. Rilpivirin byl v dalších dvou ramenech studie také podáván večer s jídlem a 4 hodiny po večeři s přípravkem Viekirax a s dasabuvirem. Účinek na expozici rilpivirinu byl podobný jako u podávání rilpivirinu ráno s jídlem a s přípravkem Viekirax + dasabuvirem (viz tabulka výše). Cyklosporin v dávce 100 mg podaných samostatně a 10 mg podaných s přípravkem Viekirax a 30 mg podaných s přípravkem Viekirax a s dasabuvirem. Normalizované poměry dávek cyklosporinu jsou uvedeny pro interakci s přípravkem Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho. C₁₂:= koncentrace 12 hodin po podání jedné dávky everolimu. Sirolimus v dávce 2 mg byl podán samostatně, 0,5 mg podáno s přípravkem Viekirax + dasabuvirem. Normalizované poměry dávky sirolimu jsou uvedeny pro interakce s přípravkem Viekirax + dasabuvirem. C₂₄:= koncentrace 24 hodin po podání jedné dávky cyklosporinu, takrolimu nebo sirolimu. Takrolimus v dávce 2 mg byl podán samostatně, 0,5 mg s přípravkem Viekirax a 2 mg s přípravkem Viekirax a s dasabuvirem. Normalizované poměry takrolimu jsou uvedeny pro interakci s přípravkem Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho. Normalizované parametry uváděny pro methadon, buprenorfin a naloxon. <p>Poznámka: Dávky použité pro přípravek Viekirax a dasabuvir byly následující: ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg 1x denně a dasabuvir 400 mg 2x denně nebo 250 mg 2x denně. Expozice dasabuviru získané s dávkou 400 mg a dávkou 250 mg jsou podobné. Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho byly ve všech studiích lékových interakcí podávány formou několikanásobných dávek, s výjimkou studií lékových interakcí s karbamazepinem, gemfibrozilem, ketokonazolem a sulfamethoxazolem/trimethoprimem.</p>						

Pediatrická populace

Studie lékových interakcí byly prováděny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Při užívání přípravku Viekirax v kombinaci s ribavirinem je třeba s extrémní opatrností dbát na to, aby pacientky a partnerky pacientů neotěhotněly. U všech živočišných druhů vystavených působení ribavirinu byly prokázány významné teratogenní a/nebo embryocidní účinky; ribavirin je proto u těhotných žen a u partnerů těhotných žen kontraindikován. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin.

Pacientky: Ženy ve fertilním věku nesmí dostávat ribavirin, pokud během léčby ribavirinem a 4 měsíce po jejím ukončení nepoužívají účinnou formu antikoncepce. Ethinylestradiol je kontraindikován v kombinaci s přípravkem Viekirax (viz body 4.3 a 4.4).

Pacienti a jejich partnerky: pacienti i jejich partnerky ve fertilním věku musí během léčby ribavirinem a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

O použití přípravku Viekirax u těhotných žen existují jen velmi omezené údaje Studie s ombitasvirem a paritaprevirem/ritonavirem u zvířat prokázaly malformace (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viekirax se nemá používat během těhotenství nebo u žen ve fertilním věku nepoužívajících účinnou antikoncepci.

Pokud se společně s přípravkem Viekirax podává ribavirin, platí kontraindikace týkající se užívání ribavirinu během těhotenství (viz také souhrn údajů o přípravku pro ribavirin).

Kojení

Není známo, zda se paritaprevir/ritonavir nebo ombitasvir a jejich metabolity vylučují do mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje od zvířat prokázaly vylučování léčivé látky a metabolitu do mléka (viz bod 5.3). Vzhledem k možným nežádoucím účinkům léčivého přípravku u kojených dětí je třeba rozhodnout, zda se ukončí kojení nebo léčba přípravkem Viekirax; je třeba vzít v úvahu význam terapie pro matku. U pacientek dostávajících ribavirin je třeba prostudovat také souhrn údajů o přípravku pro ribavirin.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Viekirax na fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují žádné škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Viekirax nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba informovat o tom, že při léčbě přípravkem Viekirax v kombinaci s dasabuvirem a ribavirinem byla hlášena únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

U subjektů dostávajících přípravky Viekirax a dasabuvir s ribavirinem byly nejčastějšími nežádoucími účinky (u více než 20 % subjektů) únava a nauzea. Podíl subjektů, které trvale ukončily léčbu kvůli nežádoucím účinkům, byl 0,2 % (5/2 044) a u 4,8 % (99/2 044) subjektů se kvůli nežádoucím účinkům musela snížit dávka ribavirinu.

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

Shrnutí bezpečnosti je založeno na souhrnných údajích z klinických studií fáze 2 a 3 u subjektů, které dostávaly přípravek Viekirax a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něho. Většina nežádoucích účinků uvedených v tabulce 3 měla u režimů obsahujících přípravek Viekirax a dasabuvir závažnost stupně 1.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 3. Nežádoucí účinky zjištěné u přípravku Viekirax v kombinaci s dasabuvirem, s ribavirinem a bez ribavirinu

Frekvence	Viekirax + dasabuvir + ribavirin* N = 2 044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		
Časté	Anémie	
<i>Poruchy imunitního systému</i>		
Není známo	Anafylaktické reakce	Anafylaktické reakce
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		
Méně časté	Dehydratace	
<i>Psychiatrické poruchy</i>		
Velmi časté	Insomnie	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Velmi časté	Nauzea, průjem	
Časté	Zvracení	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		
Není známo	Jaterní dekompenzace a selhání jater	Jaterní dekompenzace a selhání jater
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>		
Velmi časté	Pruritus	
Časté		Pruritus
Vzácné	Angioedém	Angioedém
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Velmi časté	Astenie Únava	

* Soubor údajů zahrnuje všechny subjekty infikované genotypem 1 ve studiích fáze 2 a 3 včetně subjektů s cirhózou. Poznámka: Laboratorní abnormality jsou uvedeny v tabulce 4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ve srovnání s pacienty bez cirhózy byla u pacientů s kompenzovanou cirhózou zvýšená frekvence přechodné hyperbilirubinémie v případech, kdy součástí léčby byl ribavirin.

Laboratorní abnormality

Změny ve vybraných laboratorních parametrech jsou popsány v tabulce 4. Údaje jsou uvedeny vedle sebe kvůli zjednodušení prezentace; přímé porovnání mezi hodnocenými studiemi nelze provádět kvůli odlišnému uspořádání jednotlivých studií.

Tabulka 4. Vybrané laboratorní abnormality vyvolané léčbou

Laboratorní parametry	SAPPHIRE I a II	PEARL II, III, a IV	TURQUOISE II (subjekty s cirhózou)
	Viekirax a dasabuvir + ribavirin 12 týdnů N = 770 n (%)	Viekirax a dasabuvir 12 týdnů N = 509 n (%)	Viekirax a dasabuvir + ribavirin 12 nebo 24 týdnů N = 380 n (%)
ALT			
> 5–20 × ULN* (stupeň 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × ULN (stupeň 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hemoglobin			
< 100–80 g/l (stupeň 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80–65 g/l (stupeň 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (stupeň 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Celkový bilirubin			
> 3–10 × ULN (stupeň 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × ULN (stupeň 4)	1/765 (0,1 %)	0	0

* ULN: Horní limit normálních hodnot podle zkušební laboratoře.

Zvýšení hladiny ALT v séru

V souhrnné analýze klinických hodnocení s přípravkem Viekirax a dasabuvirem s ribavirinem a bez něho došlo u 1 % subjektů po zahájení terapie ke zvýšení hladin ALT v séru, přesahujícímu 5násobek horní meze normálních hodnot (ULN). Vzhledem k tomu, že incidence takových zvýšení u žen užívajících současně léky s obsahem ethinylestradiolu byla 26 %, jsou tyto léky s přípravkem Viekirax a s dasabuvirem nebo bez něho kontraindikovány. U jiných typů systémově podávaných estrogenů, běžně používaných pro hormonální substituční terapii (např. estradiol a konjugované estrogény) nebylo zvýšení incidence vzestupu hodnot ALT pozorováno. Zvýšení hladiny ALT bylo obvykle asymptomatické, obvykle k němu docházelo během prvních 4 týdnů terapie (průměr 20 dnů, rozmezí 8–57 dnů) a většinou během léčby samo ustoupilo. Dva pacienti, z toho jedna pacientka užívající ethinylestradiol, ukončili užívání přípravku Viekirax a dasabuviru kvůli zvýšeným hladinám ALT. Tři pacienti, z toho jedna pacientka užívající ethinylestradiol, přerušili užívání přípravku Viekirax a dasabuviru na dobu jednoho až sedmi dnů. Většina těchto zvýšení hladiny ALT byla přechodná a hodnocená jako související s léčivem. Zvýšení hladiny ALT nebyla obvykle spojena se zvýšením hladiny bilirubinu. Cirhóza nebyla rizikovým faktorem pro zvýšení hladiny ALT (viz bod 4.4).

Zvýšení hladiny bilirubinu v séru

Přechodná zvýšení hladiny bilirubinu v séru (převážně nepřímého) byla pozorována u subjektů dostávajících přípravek Viekirax a dasabuvir s ribavirinem a souvisela s inhibicí transportéru bilirubinu OATP1B1/1B3 vlivem paritapreviru a hemolýzou indukovanou ribavirinem. Ke zvýšení hladiny bilirubinu došlo po zahájení léčby. Vrcholu bylo dosaženo během prvního týdne studie a obvykle během pokračování terapie odeznělo. Zvýšení hladiny bilirubinu nebyla spojena se zvýšením aminotransferázy. Frekvence zvýšení nepřímého bilirubinu byla nižší u subjektů nedostávajících ribavirin.

Pacienti po transplantaci jater

Celkový bezpečnostní profil u pacientů s HCV infekcí po transplantaci jater, jimž byl podáván přípravek Viekirax a dasabuvir a ribavirin (navíc k imunosupresivní medikaci), byl podobný jako u subjektů léčených přípravkem Viekirax a dasabuvirem a ribavirinem v klinických studiích fáze 3, i když frekvence některých nežádoucích účinků byla zvýšena. Deset subjektů (29,4 %) mělo po zahájení nejméně jednu hodnotu hemoglobinu nižší než 10 g/dl. U 10 z 34 subjektů (29,4 %) byla modifikována dávka ribavirinu kvůli snížení hemoglobinu a u 2,9 % (1/34) bylo podávání ribavirinu

přerušeno. Modifikace dávky ribavirinu neměla vliv na míru setrvalé virologické odpovědi (SVR). Pět subjektů potřebovalo erythropoetin, přičemž všichni zahájili léčbu dávkou ribavirinu 1 000 až 1 200 mg denně. Ani jeden subjekt nepotřeboval transfuzi krve.

Pacienti s koinfekcí HIV/HCV

Celkový bezpečnostní profil u pacientů s koinfekcí HCV/HIV-1 byl podobný jako u pacientů s monoinfekcí HCV. K přechodnému zvýšení celkového bilirubinu >3 x ULN (většinou nepřímého) došlo u 17 (27,0 %) subjektů; 15 z těchto subjektů dostávalo atazanavir. Ani u jednoho ze subjektů s hyperbilirubinemií nedošlo k současnému zvýšení aminotransferáz.

Pacienti s infekcí GT1 s cirhózou nebo bez s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD)

Přípravek Viekirax a dasabuvir s nebo bez ribavirinu byl hodnocen u 68 subjektů s infekcí genotypu 1 s cirhózou nebo bez s těžkou poruchou funkce ledvin nebo ESRD (viz bod 5.1). Celkový bezpečnostní profil u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin byl podobný profilu, který byl pozorován v předcházejících studiích fáze 3 u subjektů bez těžké poruchy funkce ledvin, vyjma větší části subjektů, které vyžadovaly intervenci kvůli snížení sérového hemoglobinu spojeného s podáváním ribavirinu. Průměrná výchozí hladina hemoglobinu byla 12,1 g/dl a průměrný pokles hemoglobinu na konci léčby u pacientů užívajících ribavirin byl 1,2 g/dl. Třicet devět z 50 subjektů, které užívaly ribavirin, vyžadovalo přerušení podávání ribavirinu, a 11 z těchto subjektů bylo také léčeno erythropoetinem. U čtyř subjektů byla hladina hemoglobinu < 8 g/dl. Dva subjekty dostaly krevní transfuzi. Nežádoucí účinky ve formě anémie nebyly pozorovány u 18 subjektů s infekcí GT1b, které nedostávaly ribavirin. Přípravek Viekirax s nebo bez dasabuviru byl také hodnocen bez ribavirinu u 18 pacientů s infekcí GT1a a GT4; žádné nežádoucí účinky ve formě anémie nebyly u těchto subjektů pozorovány.

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Viekirax u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

4.9 Předávkování

Nejvyšší dokumentovaná jednotlivá dávka podaná zdravým dobrovolníkům byla 400 mg paritapreviru (se 100 mg ritonaviru), 200 mg ritonaviru (se 100 mg paritapreviru) a 350 mg ombitasviru. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky související s paritaprevirem, ritonavirem nebo ombitasvirem. Přechodná zvýšení nepřímého bilirubinu byla pozorována při nejvyšší dávce paritapreviru/ritonaviru. Při předávkování se doporučuje u pacienta sledovat případné známky a příznaky nežádoucích reakcí nebo účinků a ihned zahájit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci; přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AP53

Mechanismus účinku

Podává-li se Viekirax společně s dasabuvirem, kombinuje tři antivirotika s odlišným mechanismem účinku a nepřekrývajícími se profily rezistence, přímo působící na cílový HCV ve více fázích životního cyklu viru. Farmakologické vlastnosti dasabuviru naleznete v jeho souhrnu údajů o přípravku.

Ritonavir

Ritonavir nepůsobí aktivně proti HCV. Ritonavir je inhibítoem CYP3A, zvyšujícím systémovou expozici substrátu CYP3A paritapreviru.

Ombitasvir

Ombitasvir je inhibítoem HCV NS5A, který je zásadní pro replikaci viru.

Paritaprevir

Paritaprevir je inhibítoem HCV NS3/4A proteázy, která je potřebná pro proteolytické štěpení kódovaného polyproteinu HCV (do zralých forem proteinů NS3, NS4A, NS4B, NS5A a NS5B) a je nezbytná pro replikaci viru.

Aktivita v buněčné kultuře a/nebo při biochemických studiích

Ombitasvir

EC₅₀ ombitasviru proti kmenům genotypu 1a-H77 a 1b-Con1 dosáhla v testech na buněčných kulturách s replikony HCV hodnot 14,1 pM resp. 5 pM. V přítomnosti 40% lidské plasmy byla aktivita ombitasviru oslabena 11násobně až 13násobně. Průměrná EC₅₀ ombitasviru proti replikonům obsahujícím NS5A z panelu izolátů z dosud neléčených genotypů 1a resp. 1b v buněčných kulturách s replikony HCV byla 0,66 pM (rozsah 0,35 až 0,88 pM; n=11) resp. 1,0 pM (rozsah 0,74 až 1,5 pM; n=11). Hodnoty EC₅₀ u ombitasviru proti replikonovým buněčným liniím vytvořeným s NS5A z jednotlivých izolátů zastupujících genotypy 2a, 2b, 3a, 4a, 5a resp. 6a byly (v uvedeném pořadí) 12 pM, 4,3 pM, 19 pM, 1,7 pM, 3,2 pM resp. 366 pM.

Paritaprevir

EC₅₀ pro paritaprevir proti kmenům genotypu 1a-H77 a 1b-Con1 dosáhla v testech na buněčných kulturách s replikony HCV hodnot 1,0 nM resp. 0,21 nM. V přítomnosti 40% lidské plasmy byla aktivita paritapreviru oslabena 24násobně až 27násobně. Průměrná EC₅₀ paritapreviru proti replikonům obsahujícím NS3 z panelu izolátů z dosud neléčených genotypů 1a resp. 1b v buněčných kulturách s replikony HCV byla 0,86 nM (rozsah 0,43 až 1,87 nM; n=11) resp. 0,06 nM (rozsah 0,03 až 0,09 pM; n=9). Hodnota EC₅₀ pro paritaprevir proti 2a-JFH-1 replikonové buněčné linii byla 5,3 nM a hodnoty EC₅₀ proti replikonovým buněčným liniím obsahujícím NS3 z jednotlivých izolátů od genotypů 3a, 4a resp. 6a byly 19 nM, 0,09 nM resp. 0,68 nM.

Ritonavir neměl přímý antivirový účinek na replikaci replikonů subgenomů HCV a přítomnost ritonaviru neovlivnila *in vitro* antivirovou aktivitu paritapreviru.

Rezistence

V buněčné kultuře

Genotyp 1

Rezistence na paritaprevir a ombitasvir ve variantách v NS3 resp. NS5A, vyselektovaných v buněčné kultuře nebo nalezených v klinických studiích fáze 2b a 3, byly fenotypicky charakterizovány v příslušných replikonech genotypu 1a nebo 1b.

V genotypu 1a substituce F43L, R155K, A156T a D168A/H/V/Y u HCV NS3 snížily citlivost na paritaprevir. V replikonu genotypu 1a byla aktivita paritapreviru snížena substitucemi F43L, R155K resp. A156T 20násobně, 37násobně resp. 17násobně (v uvedeném pořadí). Substitucí D168V byla aktivita paritapreviru snížena 96násobně a každou z dalších substitucí D168V 50násobně až 219násobně. Jednotlivými substitucemi V36A/M, V55I, Y56H, Q80K nebo E357K nebyla aktivita paritapreviru u genotypu 1a významně ovlivněna. Dvojitě varianty zahrnující kombinace substitucí V36LM, F43L, Y56H, Q80K nebo E357K s R155K nebo s D168 snížily aktivitu paritapreviru o další 2 až 3násobek v porovnání s jednotlivou substitucí R155K nebo D168. U replikonu genotypu 1b byla vlivem D168A, D168H, D168V a D168Y aktivita paritapreviru snížena 76násobně resp. 159násobně resp. 337násobně. Samotná substituce Y56H nemohla být kvůli špatné replikační kapacitě hodnocena, ale kombinace Y56H a D168A/V/Y snížila aktivitu paritapreviru 700 až 4 118násobně.

V genotypu 1a substituce M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N a M28V + Q30R u HCV NS5A snížily citlivost k ombitasviru. V replikonu genotypu 1a byla aktivita ombitasviru snížena u substitucí M28T/V a H58D 896násobně resp. 58násobně resp. 243násobně a u substitucí Q30E/R, L31V a Y93C/H/N 1 326násobně resp. 800násobně resp. 155násobně resp. 1 675násobně až 66 740násobně. Y93H, Y93N nebo M28V v kombinaci s Q30R snížily aktivitu ombitasviru více než 42 802násobně. V genotypu 1b snížily substituce L28T, L31F/V i Y93H samy o sobě nebo v kombinaci s L28M, R30Q, L31F/M/V nebo P58S u HCV NS5A citlivost na ombitasvir. V replikonu genotypu 1b byla aktivita ombitasviru snížena méně než 10násobně variantami na pozicích aminokyselin 30 a 31. V genotypu 1b byla aktivita ombitasviru proti substitucím L28T, Y93H, R30Q v kombinaci s Y93H a L31M v kombinaci s Y93H snížena (v uvedeném pořadí) 661násobně resp. 77násobně resp. 284násobně resp. 142násobně. Všechny další dvojitě substituce Y93H v kombinaci se substitucemi na pozicích 28, 31 nebo 58 snížily aktivitu ombitasviru více než 400násobně.

Genotyp 4

Rezistence na paritaprevir resp. ombitasvir ve variantách v NS3 resp. NS5A, vyselektovaných v buněčné kultuře, byly fenotypicky charakterizovány v genotypu 4a. Substituce R155C, A156T/V a D168H/V u HCV NS3 snížily citlivost k paritapreviru 40násobně až 323násobně. Substituce L28V u HCV NS5A snížily citlivost na ombitasvir 21násobně.

Účinek výchozích substitucí/polymorfismů HCV na výsledek léčby

Byla provedena souhrnná analýza subjektů s infekcí HCV genotypu 1 léčených během klinické studie fáze 2b a 3 pomocí paritapreviru, ombitasviru a dasabuviru (nonnukleotidového inhibitoru NS5B) s ribavirinem nebo bez něho. Cílem bylo prostudovat spojitost mezi výchozími substitucemi/polymorfismy NS3/4A, NS5A nebo NS5B a výsledkem léčby u doporučených režimů.

Ve více než 500 výchozích vzorcích genotypu 1a v této analýze byly nejčastěji pozorovanými variantami souvisejícími s rezistencí M28V (7,4 %) u NS5A a S556G (2,9 %) u NS5B. Přestože je Q80K polymorfismem s vysokou prevalencí u NS3 (41,2 % vzorků), působí minimální rezistenci na paritaprevir. Varianty na pozicích R155 a D168, spojované s rezistencí, byly u NS3 na počátku pozorovány vzácně (méně než 1 %). Ve více než 200 výchozích vzorcích genotypu 1b v této analýze byly nejčastěji pozorovanými variantami souvisejícími s rezistencí Y93H (7,5 %) u NS5A a C316N (17,0 %) a S556G (15 %) u NS5B. Vzhledem k nízké četnosti selhání pozorované u doporučených léčebných režimů u subjektů infikovaných HCV genotypů 1a a 1b se zdá, že výchozí výskyt variant má na pravděpodobnost dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) jen malý vliv.

V klinických studiích

Z 2 510 subjektů infikovaných HCV genotypu 1 léčených v klinických studiích fáze 2b a 3 režimy obsahujícími ombitasvir, paritaprevir a dasabuvir s ribavirinem či bez něho (po dobu 8, 12 nebo 24 týdnů) došlo k virologickému selhání celkem u 74 subjektů (3 %) (primárně poléčebný relaps).

Variety, které se objevily při léčbě, a jejich prevalence u uvedených populací s virologickým selháním ukazuje tabulka 5. Z 67 subjektů infikovaných genotypem 1a byly varianty NS3 pozorovány u 50 subjektů, varianty NS5A u 46 subjektů, varianty NS5B u 37 subjektů a varianty, které se objevily při léčbě u všech tří cílů léčiv, se vyskytly u 30 subjektů. Ze 7 subjektů infikovaných genotypem 1b byly varianty, které se objevily při léčbě u NS3, pozorovány u 4 subjektů, varianty NS5A u 2 subjektů a varianty jak u NS3, tak i NS5A u 1 subjektu. U žádného ze subjektů infikovaných genotypem 1b se při léčbě neobjevily varianty u všech 3 cílů léčiv.

Tabulka 5. Substitute, které se objevily u aminokyselin při léčbě, v souhrnné analýze režimů přípravku Viekirax a dasabuviru s RBV nebo bez něho v klinických studiích fáze 2b a 3 (N=2 510)

Cíl	Substitute, které se objevily u aminokyselin ^a	Genotyp 1a N=67 ^b % (n)	Genotyp 1b N=7 % (n)
NS3	V55I ^c	6 (4)	
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	
	R155K	13,4 (9)	
	D168A	6 (4)	
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5 %	
NS5A	M28T	20,9 (14)	
	M28V ^c	9 (6)	
	Q30R ^c	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. Pozorováno nejméně u 2 subjektů s tímž subtypem.

b. N=66 pro cíl NS5B.

c. Substitute byly pozorovány v kombinaci s jinými substitucemi, které se objevily u aminokyselin u NS3 na pozici R155 nebo D168.

d. Pozorováno u kombinace u subjektů infikovaných genotypem 1b.

e. Pozorováno u kombinace u 6 % (4/67) subjektů.

Poznámka: V buněčných kulturách byly selektovány následující varianty, které se ale neobjevily během léčby: NS3 – varianty A156T u genotypu 1a, R155Q a D168H u genotypu 1b; NS5A – varianty Y93C/H u genotypu 1a, L31F/V nebo Y93H v kombinaci s L28M, L31F/V nebo P58S u genotypu 1b; NS5B – varianty Y448H u genotypu 1a, M414T a Y448H u genotypu 1b.

Přetrvávání substitucí spojených s rezistencí

Přetrvávání substitucí aminokyselin u NS3, NS5A resp. NS5B, spojovaných s rezistencí paritapreviru, ombitasviru resp. dasabuviru, bylo hodnoceno u subjektů infikovaných genotypem 1a ve studiích fáze 2b. Varianty V36A/M, R155K nebo D168V se u NS3 objevily při léčbě pomocí paritapreviru u 47 subjektů. Varianty M28T, M28V nebo Q30R byly u NS5A při léčbě ombitasvirem pozorovány u 32 subjektů. Varianty M414T, G554S, S556G, G558R nebo D559G/N byly u NS5B při léčbě dasabuvirem zjištěny u 34 subjektů.

Varianty NS3 V36A/M a R155K a varianty NS5B M414T a S556G byly detekovatelné i ve 48. týdnu po léčbě, zatímco varianta NS3 D168V a všechny ostatní varianty NS5B nebyly ve 48. týdnu po léčbě pozorovány. Všechny varianty, které se objevily při léčbě u NS5A, byly detekovatelné i ve 48. týdnu po léčbě. Vzhledem k vysoké četnosti SVR u genotypu 1b nebylo u tohoto genotypu možno stanovit tendence v přetrvávání variant, které se objevily během léčby.

Není-li detekován virus obsahující substituci spojenou s rezistencí, neznamena to, že daný rezistentní virus není již přítomen v klinicky významném množství. Dlouhodobý klinický dopad vzniku nebo přetrvávání viru obsahujícího substituce související s rezistencí na přípravek Viekirax a dasabuvir na budoucí léčbu není znám.

Zkřížená rezistence

Zkřížená rezistence se očekává mezi inhibitory NS5A, inhibitory proteázy NS3/4A a nenukleosidovými inhibitory NS5B podle jednotlivých tříd. Dopad předchozí léčby ombitasvirem, paritaprevirem nebo dasabuvirem na účinnost jiných inhibitorů NS5A, inhibitorů proteázy NS3/4A nebo inhibitorů NS5B nebyl studován.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie u subjektů s hepatitidou C genotypu 1

Účinnost a bezpečnost přípravku Viekirax v kombinaci s dasabuvirem a s ribavirinem či bez něho byla hodnocena v osmi klinických studiích fáze 3, včetně dvou studií prováděných výlučně u subjektů s cirhózou (Child-Pugh A), s více než 2 360 subjekty s infekcí virem chronické hepatitidy C genotypu 1, jak souhrnně uvádí tabulka 6.

Tabulka 6. Globální, multicentrické studie fáze 3, prováděné s přípravkem Viekirax a dasabuvirem, s ribavirinem (RBV) či bez něho

Studie	Počet léčených subjektů	Genotyp HCV (GT)	Shrnutí designu studie
Bez předchozí léčby, bez cirhózy			
SAPPHIRE I	631	GT1	Rameno A: Viekirax a dasabuvir + RBV Rameno B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Rameno A: Viekirax a dasabuvir+ RBV Rameno B: Viekirax a dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Rameno A: Viekirax a dasabuvir+ RBV Rameno B: Viekirax a dasabuvir
GARNET (otevřená studie)	166	GT1b	Viekirax a dasabuvir (8 týdnů)
S předchozí léčbou peginterferonem + ribavirinem, bez cirhózy			
SAPPHIRE II	394	GT1	Rameno A: Viekirax a dasabuvir + RBV Rameno B: Placebo
PEARL II (otevřená studie)	179	GT1b	Rameno A: Viekirax a dasabuvir+ RBV Rameno B: Viekirax a dasabuvir
Bez předchozí léčby a po léčbě peginterferonem + ribavirinem, s kompenzovanou cirhózou			
TURQUOISE II (otevřená studie)	380	GT1	Rameno A: Viekirax a dasabuvir + RBV (12 týdnů) Rameno B: Viekirax a dasabuvir + RBV (24 týdnů)
TURQUOISE III (otevřená studie)	60	GT1b	Viekirax a dasabuvir (12 týdnů)

Ve všech osmi studiích se přípravek Viekirax podával v dávce 25 mg/150 mg/100 mg jednou denně a dasabuvir v dávce 250 mg dvakrát denně. U subjektů dostávajících ribavirin byla dávka ribavirinu 1 000 mg denně pro osoby o tělesné hmotnosti pod 75 kg nebo 1 200 mg denně pro osoby s tělesnou hmotností 75 kg a více.

Setrvalá virologická odpověď (SVR) byla primárním cílovým parametrem pro stanovení četnosti vyléčení HCV ve studiích fáze 3 a byla definována jako nekvantifikovatelná nebo nedetekovatelná HCV RNA 12 týdnů po ukončení léčby (SVR12). Trvání léčby bylo v každé studii pevně dané a neřídilo se hladinami HCV RNA subjektu (nebyl použit algoritmus léčby řízený terapeutickou odpovědí). Plasmatické hodnoty HCV RNA byly během klinických studií měřeny pomocí testu COBAS TaqMan HCV (verze 2.0) pro použití se systémem High Pure (vyjma studie GARNET, kde byl použit test COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV, v. 2.0). Spodní limit kvantifikace (LLOQ) systému High Pure byl 25 IU/ml a AmpliPrep měl LLOQ 15 IU/ml.

Klinické studie u dosud neléčených dospělých

SAPPHIRE-I – genotyp 1, bez předchozí léčby, bez cirhózy

Design: randomizovaná, globální multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná
Léčba: Viekirax a dasabuvir s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Medián věku léčených subjektů (N=631) byl 52 let (rozmezí 18 až 70); 54,5 % tvořili muži; 5,4 % byli černoši; 15,2 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 79,1 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml; 15,4 % mělo portální fibrózu (F2) a 8,7 % přemostující fibrózu (F3); 67,7 % mělo infekci HCV genotypu 1a; 32,3 % mělo infekci HCV genotypu 1b.

Tabulka 7. SVR12 u dosud neléčených subjektů infikovaných genotypem 1 ve studii SAPPHIRE-I

Výsledek léčby	Viekirax a dasabuvir s RBV po 12 týdnů		
	n/N	%	95% CI
Celková SVR12	456/473	96,4	94,7, 98,1
Genotyp HCV 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
Genotyp HCV 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
Výsledek u subjektů bez SVR12			
VS při léčbě ^a	1/473	0,2	
Relaps	7/463	1,5	
Jiné ^b	9/473	1,9	

a. Potvrzený nálezn HCV ≥ 25 IU/ml po dosažení HCV RNA < 25 IU/ml během léčby, potvrzené zvýšení HCV RNA o 1 \log_{10} IU/ml oproti nejnižší hodnotě (nadír), nebo nálezn HCV RNA trvale ≥ 25 IU/ml při nejméně 6 týdnech léčby.

b. Jako „jiné“ bylo definováno časné přerušení podávání léku nikoliv vlivem virologického selhání a chybějící hodnoty HCV RNA u SVR12).

Ani u jednoho ze subjektů s infekcí HCV genotypu 1b nedošlo při léčbě k virologickému selhání a u jednoho subjektu s infekcí HCV genotypu 1b došlo k relapsu.

PEARL-III – genotyp 1b, bez předchozí léčby, bez cirhózy

Design: randomizovaná, globální multicentrická, dvojitě zaslepená, kontrolovaná
Léčba: Viekirax a dasabuvir bez ribavirinu nebo s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Medián věku léčených subjektů (N=419) byl 50 let (rozmezí 19–70); 45,8 % tvořili muži; 4,8 % byli černoši; 9,3 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 73,3 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml; 20,3 % mělo portální fibrózu (F2) a 10,0 % přemostující fibrózu (F3).

Tabulka 8. SVR12 u dosud neléčených subjektů infikovaných genotypem 1b v studii PEARL III

Výsledek léčby	Viekirax a dasabuvir po 12 týdnů					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Celková SVR12	209/210	99,5	98,6, 100,0	209/209	100	98,2, 100,0
Výsledek u subjektů bez SVR12						
VS při léčbě	1/210	0,5		0/209	0	
Relaps	0/210	0		0/209	0	
Jiné	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV – genotyp 1a, bez předchozí léčby, bez cirhózy

Design: randomizovaná, globální multicentrická, dvojitě zaslepená, kontrolovaná
 Léčba: Viekirax a dasabuvir bez ribavirinu nebo s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Medián věku léčených subjektů (N=305) byl 54 let (rozmezí 19–70); 65,2 % tvořili muži; 11,8 % byli černoši; 20,7 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 86,6 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml; 18,4 % mělo portální fibrózu (F2) a 17,7 % přemostřující fibrózu (F3).

Tabulka 9. SVR12 u dosud neléčených subjektů infikovaných genotypem 1a v studii PEARL IV

Výsledek léčby	Viekirax a dasabuvir po 12 týdnů					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Celková SVR12	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
Výsledek u subjektů bez SVR12						
VS při léčbě	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relaps	1/98	1,0		10/194	5,2	
Jiné	1/100	1,0		4/205	2,0	

GARNET – genotyp 1b, bez předchozí léčby, bez cirhózy

Design: otevřená, jednoramenná, globální multicentrická
 Léčba: Viekirax a dasabuvir po dobu 8 týdnů

Medián věku léčených subjektů (N=166) byl 53 let (rozmezí: 22–82); 56,6 % tvořily ženy; 3,0 % byly osoby asijského původu; 0,6 % byli černoši; 7,2 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 6 000 000 IU/ml; 9 % mělo pokročilou fibrózu (F3) a 98,2 % mělo infekci HCV genotypu 1b (u tří subjektů byl nalezen jiný genotyp – 1a, 1d a 6).

Tabulka 10. SVR12 u subjektů bez předchozí léčby, bez cirhózy, infikovaných genotypem 1b

	Viekirax a dasabuvir po dobu 8 týdnů n/N (%)
SVR ₁₂	160/163 (98,2)
95% CI ^a	96,1, 100, 0
F0–F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. Vypočteno s použitím normální aproximace k binomiální distribuci

b. 1 pacient přerušil léčbu z důvodu non-compliance

c. Relaps u 2 z 15 pacientů (potvrzena hladina HCV RNA \geq 15 IU/ml v době před nebo během uplynutí časového úseku 12 týdnů nutného k hodnocení SVR12 mezi subjekty s HCV RNA < 15IU/ml při posledním sledování s nejméně 51 dny léčby).

Klinické studie u dospělých po předchozí léčbě peginterferonem a ribavirinem

SAPPHIRE-II – genotyp 1, po předchozí léčbě pegIFN+RBV, bez cirhózy

Design: randomizovaná, globální multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná
Léčba: Viekirax a dasabuvir s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Medián věku léčených subjektů (N=394) byl 54 let (rozmezí 19–71); 49,0 % nereagovalo na předchozí léčbu pegIFN/RBV; 21,8 % na předchozí léčbu pegIFN/RBV reagovalo částečně; a u 29,2 % došlo po předchozí léčbě pegIFN/RBV k relapsu; 57,6 % tvořili muži; 8,1 % byli černoši; 20,6 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 87,1 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml; 17,8 % mělo portální fibrózu (F2) a 14,5 % přemostující fibrózu (F3); 58,4 % mělo infekci HCV genotypu 1a; 41,4 % mělo infekci HCV genotypu 1b.

Tabulka 11. SVR12 u subjektů dříve léčených peginterferonem a ribavirinem, infikovaných genotypem 1 v studii SAPPHIRE-II

Výsledek léčby	Viekirax a dasabuvir s RBV po 12 týdnů		
	n/N	%	95% CI
Celková SVR12	286/297	96,3	94,1, 98,4
Genotyp HCV 1a	166/173	96,0	93,0, 98,9
Nulová reakce na předchozí pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0, 99,8
Částečná reakce na předchozí pegIFN/RBV	36/36	100	100,0, 100,0
Relaps po předchozí pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4, 100,0
Genotyp HCV 1b	119/123	96,7	93,6, 99,9
Nulová reakce na předchozí pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3, 100,0
Částečná reakce na předchozí pegIFN/RBV	28/28	100	100,0, 100,0
Relaps po předchozí pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9, 100,0
Výsledek u subjektů bez SVR12			
VS při léčbě	0/297	0	
Relaps	7/293	2,4	
Jiné	4/297	1,3	

Ani u jednoho ze subjektů s infekcí HCV genotypu 1b nedošlo při léčbě k virologickému selhání a u 2 subjektů s infekcí HCV genotypu 1b došlo k relapsu.

PEARL-II – genotyp 1b, po předchozí léčbě pegIFN+RBV, bez cirhózy

Design: randomizovaná, globální multicentrická, otevřená
Léčba: Viekirax a dasabuvir bez ribavirinu nebo s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Medián věku léčených subjektů (N=179) byl 57 let (rozmezí 26–70); 35,2 % nereagovalo na předchozí léčbu pegIFN/RBV; 28,5 % na předchozí léčbu pegIFN/RBV reagovalo částečně; a u 36,3 % došlo po předchozí léčbě pegIFN/RBV k relapsu; 54,2 % tvořili muži; 3,9 % byli černoši; 12,8 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 87,7 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml; 17,9 % mělo portální fibrózu (F2) a 14,0 % přemostující fibrózu (F3).

Tabulka 12. SVR12 u subjektů dříve léčených peginterferonem a ribavirinem, infikovaných genotypem 1b ve studii PEARL II

Výsledek léčby	Viekirax a dasabuvir po 12 týdnů					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
Celková SVR12	86/88	97,7	94,6 100,0	91/91	100	95,9 100,0
Nulová reakce na předchozí pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6, 100,0	32/32	100	89,3, 100,0
Částečná reakce na předchozí pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3, 100,0	26/26	100	87,1, 100,0
Relaps po předchozí pegIFN/RBV	32/32	100	89,3, 100,0	33/33	100	89,6, 100,0
Výsledek u subjektů bez SVR12						
VS při léčbě	0/88	0		0/91	0	
Relaps	0/88	0		0/91	0	
Jiné	2/88	2,3		0/91	0	

Klinická studie u subjektů s kompenzovanou cirhózou

TURQUOISE-II –bez předchozí léčby nebo po předchozí léčbě pegIFN + RBV s kompenzovanou cirhózou

Design: randomizovaná, globální multicentrická, otevřená
Léčba: Viekirax a dasabuvir s ribavirinem dávkovaným podle tělesné hmotnosti po dobu 12 nebo 24 týdnů

Medián věku léčených subjektů (N=380) byl 58 let (rozmezí 21–71); 42,1 % nebylo dosud léčeno; 36,1 % nereagovalo na předchozí léčbu pegIFN/RBV; 8,2 % na předchozí léčbu pegIFN/RBV reagovalo částečně; u 13,7 % došlo po předchozí léčbě pegIFN/RBV k relapsu; 70,3 % tvořili muži; 3,2 % byli černoši; 14,7 % mělo počty trombocytů pod hodnotou $90 \times 10^9/l$; 49,7 % mělo hodnoty albuminu pod 40 g/l; 86,1 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml; 24,7 % mělo v anamnéze depresi nebo bipolární poruchu; 68,7 % mělo infekci HCV genotypu 1a; 31,3 % mělo infekci HCV genotypu 1b.

Tabulka 13. SVR12 pro subjekty infikované genotypem 1 s kompenzovanou cirhózou, buď dosud neléčené, nebo dříve léčené pomocí pegIFN/RBV

Výsledek léčby	Viekirax a dasabuvir s RBV					
	12 týdnů			24 týdnů		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
Celková SVR12	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
Genotyp HCV 1a	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Bez předchozí léčby	59/64	92,2		53/56	94,6	
Nulová reakce na předchozí pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Částečná reakce na předchozí pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Relaps po předchozí pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
Genotyp HCV 1b	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0, 100
Bez předchozí léčby	22/22	100		18/18	100	
Nulová reakce na předchozí pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Částečná reakce na předchozí pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Relaps po předchozí pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Výsledek u subjektů bez SVR12						
VS při léčbě	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relaps	12/203	5,9		1/164	0,6	
Jiné	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. Pro primární cílové parametry účinnosti (celková četnost SVR12) jsou použity 97,5% intervaly spolehlivosti; pro sekundární cílové parametry účinnosti (četnosti SVR12 u subjektů infikovaných HCV genotypu 1a a 1b) jsou použity 95% intervaly spolehlivosti.

Četnosti relapsů u subjektů s GT1a a cirhózou podle výchozích laboratorních hodnot jsou uvedeny v tabulce 14.

Tabulka 14. TURQUOISE-II: Četnosti relapsů podle výchozích laboratorních hodnot po 12 a 24 týdnech terapie u subjektů s infekcí genotypu 1a a kompenzovanou cirhózou

	Viekirax a dasabuvir s RBV Rameno 12 týdnů	Viekirax a dasabuvir s RBV Rameno 24 týdnů
Počet reagujících subjektů na konci léčby	135	113
AFP* < 20 ng/ml, trombocyty $\geq 90 \times 10^9/l$ A albumin $\geq 35 g/l$ před léčbou		
Ano (u všech tří výše uvedených parametrů)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Ne (ani u jednoho z výše uvedených parametrů)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP= sérový alfa-fetoprotein		

U subjektů s příznivými výchozími hodnotami všech tří laboratorních parametrů (AFP < 20 ng/ml, trombocyty $\geq 90 \times 10^9/l$ a albumin $\geq 35 g/l$), léčených po dobu 12 nebo 24 týdnů, byly četnosti relapsů podobné.

TURQUOISE-III: bez předchozí léčby nebo po přechodí léčbě pegIFN + RBV s kompenzovanou cirhózou

Design: globální multicentrická, otevřená
Léčba: Viekirax a dasabuvir bez ribavirinu po dobu 12 týdnů

Randomizováno a léčeno bylo 60 pacientů a 60/60 (100 %) dosáhlo SVR12. Hlavní charakteristiky jsou uvedeny níže.

Tabulka 15. Hlavní demografické charakteristiky v hodnocení TURQUOISE-III

Charakteristiky	N = 60
Věk, průměr (rozmezí) (roky)	60,5 (26–78)
Mužské pohlaví, n (%)	37 (61)
Předchozí léčba HCV:	
žádná, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Výchozí albumin, střední hodnota (g/l)	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Výchozí počet destiček, střední hodnota (× 10 ⁹ /l)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Souhrnné analýzy klinických studií

Trvání odpovědi

Výsledky HCV RNA pro časové body SVR12 i SVR24 byly k dispozici celkem u 660 subjektů z klinických studií fáze 2 a 3. U těchto subjektů byla pozitivní prediktivní hodnota SVR12 pro SVR24 99,8 %.

Souhrnná analýza účinnosti

V klinických studiích fáze 3 dostalo doporučený režim 1075 subjektů (včetně 181 s kompenzovanou cirhózou). Tabulka 16 ukazuje četnosti SVR u těchto subjektů.

U subjektů, které dostaly doporučený režim, dosáhlo celkové SVR 97 % (z nichž 181 subjektů s kompenzovanou cirhózou dosáhlo 97 % SVR), přičemž u 0,5 % došlo k virologickému průlomu a u 1,2 % k poléčebnému relapsu.

Tabulka 16. Četnosti SVR12 u doporučených léčebných režimů podle populací pacientů

Trvání terapie	Genotyp HCV 1b Viekirax a dasabuvir		Genotyp HCV 1a Viekirax a dasabuvir s RBV	
	Bez cirhózy	S kompenzovanou cirhózou	Bez cirhózy	S kompenzovanou cirhózou
	12 týdnů	12 týdnů	12 týdnů	24 týdnů
Bez předchozí terapie	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
pegIFN + RBV, již dříve léčení	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Předchozí relaps	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Předchozí částečná odpověď	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Předchozí nulová odpověď	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Jiné selhání pegIFN/RBV	0	100 % (18/18)	0	0
CELKEM	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+ Jiné selhání pegIFN/RBV zahrnuje méně dobře dokumentovanou absenci odpovědi, relaps/průlom nebo jiné selhání pegIFN.

Viekirax bez ribavirinu a bez dasabuviru byl rovněž hodnocen u subjektů infikovaných genotypem 1b se studiích fáze 2 M13-393 (PEARL-I) a M12-536. PEARL I byla prováděna v USA a Evropě, M12-536 v Japonsku. Subjekty, které již byly dříve léčeny, byly primárně pacienti, kteří nereagovali na léčbu pegIFN/RBV. Dávky ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru byly 25 mg, 150 mg a 100 mg jednou denně ve studii PEARL-I, zatímco ve studii M12-536 byla dávka paritapreviru 100 mg nebo 150 mg. U dosud neléčených pacientů léčba trvala 12 týdnů, u již dříve léčených 12–24 týdnů a 24 týdnů u subjektů s cirhózou. SVR12 po 12–24 týdnech terapie dosáhlo celkem 107 ze 113 subjektů bez cirhózy a 147 ze 155 subjektů s cirhózou.

Viekirax s ribavirinem a bez dasabuviru byl hodnocen po dobu 12 týdnů u pacientů s genotypem 1 bez předchozí terapie a již léčených subjektů bez cirhózy ve studii fáze 2 M-652 (AVIATOR). Dávky paritapreviru byly 100 mg a 200 mg a ombitasviru 25 mg. Dávky ribavirinu byly stanoveny na základě tělesné hmotnosti (1 000–1 200 mg/den). Celkově dosáhlo 72 ze 79 subjektů bez předchozí léčby (45 z 52 GT1a a 27 z 27 GT1B) a 40 ze 45 již léčených subjektů (21 z 26 GT1A a 19 z 19 GT1B) SVR12 po 12 týdnech léčby.

Vliv úpravy dávky ribavirinu na pravděpodobnost SVR

V klinických studiích fáze 3 nepotřebovalo 91,5 % subjektů během terapie úpravu dávky ribavirinu. U 8,5 % subjektů, kterým se dávka ribavirinu během terapie upravovala, byla četnost SVR (98,5 %) srovnatelná se subjekty, které si svou počáteční dávku ribavirinu udržely po celou dobu léčby.

TURQUOISE-I –bez předchozí léčby nebo po předchozí léčbě pegIFN + RBV s HCV GT1 nebo GT4 s koinfekcí HIV-1 bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou

Design: randomizovaná, globální multicentrická, otevřená
Léčba: Viekirax s nebo bez dasabuviru podávaného současně s nebo bez ribavirinu dávkovaného podle tělesné hmotnosti po dobu 12 nebo 24 týdnů

Doporučené dávkování pro HCV pacienty s koinfekcí HIV-1 je uvedeno v bodu 4.2. Subjekty s HCV GT1 nebo GT4 s koinfekcí HIV-1 dostávaly stabilní antiretrovirovou terapii proti HIV-1 (ART), zahrnující atazanavir, posílený ritonavirem, raltegravir, dolutegravir (pouze část 2) nebo darunavir (pouze část 1b a část 2 GT4) podávané společně s tenofovirem a emtricitabinem nebo lamivudinem.

Část 1 studie byla pilotní kohortová studie fáze 2 zahrnující 2 části, část 1a (63 subjektů) a část 1b (22 subjektů). Část 2 byla kohortová studie fáze 3 zahrnující 233 subjektů.

V části 1a dostávaly všechny subjekty přípravek Viekirax a dasabuvir s ribavirinem po dobu 12 nebo 24 týdnů. Medián věku léčených subjektů (N=63) byl 51 let (rozmezí 31 až 69); 24 % byli černoši; 19 % mělo kompenzovanou cirhózu; 67 % dosud nebylo léčeno pro HCV; 33 % bylo neúspěšně léčeno pegIFN/RBV; 89 % mělo infekci HCV genotypu 1a.

V části 1b dostávaly všechny subjekty přípravek Viekirax a dasabuvir s ribavirinem po dobu 12 týdnů. Medián věku léčených subjektů (N=22) byl 54 let (rozmezí 34 až 68); 41 % byli černoši; 14 % mělo kompenzovanou cirhózu; 86 % dosud nebylo léčeno pro HCV; 14 % bylo neúspěšně léčeno pegIFN/RBV; 68 % mělo infekci HCV genotypu 1a.

V části 2 dostávaly subjekty s HCV GT1 přípravek Viekirax a dasabuvir s nebo bez ribavirinu po dobu 12 nebo 24 týdnů. Subjekty s HCV GT4 dostávaly přípravek Viekirax s ribavirinem po dobu 12 nebo 24 týdnů. Medián věku léčených subjektů (N=233) byl 49 let (rozmezí 26 až 69); 10 % byli černoši; 12 % mělo kompenzovanou cirhózu; 66 % dosud nebylo léčeno; 32 % bylo neúspěšně léčeno pegIFN/RBV; 2 % byla neúspěšně léčena sofosbuvirem.

Tabulka 17 ukazuje primární analýzu SVR12 provedenou u subjektů s HCV GT1 s koinfekcí HIV-1, které dostávaly doporučený režim v části 2 studie TURQUOISE-I.

Tabulka 17. Primární hodnocení v části 2, subjekty s HCV GT1 s koinfekcí HIV-1 ve studii TURQUOISE-I

Cílový parametr	Viekirax a dasabuvir s/bez ribavirinu po dobu 12 nebo 24 týdnů N=200 ^a
SVR12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Výsledek u subjektů, které nedosáhly SVR12	
Virologické selhání během léčby	1
Poléčebný relaps	1
Jiné ^b	4

a. Zahrnuje všechny subjekty s HCV GT1 v části 2 s výjimkou subjektů v ramenu G, které nedostaly doporučený režim.

b. Zahrnuje subjekty, které ukončily léčbu kvůli nežádoucím účinkům, byly nedostupné pro následné sledování nebo předčasně ukončily účast, a subjekty s reinfekcí.

Analýzy účinnosti provedené v jiných částech studie prokázaly podobně vysoké četnosti SVR12. V části 1a bylo SVR12 dosaženo u 29/31 (93,5 %) subjektů ve 12týdenním ramenu (95% CI: 79,3 %–98,2 %) a u 29/32 (90,6 %) subjektů ve 24týdenním ramenu (95% CI: 75,8 %–96,8 %). Došlo k 1 relapsu ve 12týdenním ramenu a 1 virologickému selhání léčby ve 24týdenním ramenu. V části 1b bylo SVR12 dosaženo u 22/22 (100 %) subjektů (95% CI: 85,1 %; 100 %). V části 2 bylo SVR12 dosaženo u 27/28 (96,4 %) subjektů s HCV GT4 s koinfekcí HIV-1 (95% CI: 82,3 %; 99,4 %) bez virologického selhání.

Četnosti SVR12 u subjektů s HCV a koinfekcí HIV-1 byly proto konzistentní s četnostmi SVR12 v hodnoceních fáze 3 u subjektů s monoinfekcí HCV.

CORAL-I: bez předchozí léčby nebo po přechodí léčbě pegIFN + RBV, nejméně 3 měsíce po transplantaci jater nebo 12 měsíců po transplantaci ledvin

Design: randomizovaná, globální multicentrická, otevřená

Léčba: Viekirax a dasabuvir po dobu 12 nebo 24 týdnů s ribavirinem nebo bez (s dávkou podle úvahy zkoušejícího) u infekce genotypu GT1 a GT4

Pacienti po transplantaci jater, bez cirhózy a s infekcí GT1 dostávali přípravek Viekirax a dasabuvir po dobu 12–24 týdnů, s RBV nebo bez. Subjekty po transplantaci jater s cirhózou dostávaly přípravek Viekirax a dasabuvir s RBV (GT1a 24 týdnů [n=4], GT1b 12 týdnů [n=2]). Subjekty s transplantací ledvin a bez cirhózy dostávaly léčbu 12 týdnů (s RBV u GT1a [n=9], bez RBV u GT1b [n=3]). Subjektům po transplantaci jater a s infekcí GT4 byl podáván Viekirax s RBV (bez cirhózy po dobu 12 týdnů [n=2] a s cirhózou po dobu 24 týdnů [n=1]). Dávka ribavirinu byla individualizována podle úvahy zkoušejícího, přičemž většina subjektů dostávala 600 až 800 mg jako počáteční dávku a většina subjektů také dostávala dávku 600 až 800 mg denně na konci léčby.

Bylo léčeno celkem 129 subjektů, 84 s GT1a, 41 s GT1b, 1 s jiným GT1, 3 s infekcí GT4. Celkem mělo 61 % fibrózu stadia F0–F1, 26 % F2, 9 % F3 a 4 % F4. 61 % podstoupilo před transplantací léčbu HCV. Co se týká imunosupresivní léčby, většina subjektů užívala takrolimus (81 %) a zbývající užívaly cyklosporin.

Ze všech subjektů s GT1, které byly po transplantaci jater, dosáhlo 111/114 (97,4 %) SVR12; s 2 subjekty s relapsem po léčbě a 1 průlomem onemocnění během léčby. Ze subjektů s onemocněním GT1, které byly po transplantaci ledvin, dosáhlo 9/12 (75 %) SVR12; nedošlo však k žádnému virologickému selhání. Všechny 3 subjekty (100 %) s infekcí GT 4 po transplantaci jater dosáhly SVR12.

Klinické hodnocení u pacientů dostávajících chronickou opioidní substituční terapii

V multicentrické otevřené studii fáze 2 s jedním ramenem dostávalo 38 dosud neléčených subjektů nebo subjektů po léčbě pegIFN/RBV, necirhotických, s infekcí genotypu 1, užívajících stabilní dávky

methadonu (N=19) nebo buprenorfinu s naloxonem či bez něho (N=19), po dobu 12 týdnů přípravek Viekirax v kombinaci s dasabuvirem a ribavirinem. Medián věku léčených subjektů byl 51 let (rozmezí 26 až 64); 65,8 % byli muži a 5,3 % byli černoši. Většina (86,8 %) měla výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml a většina (84,2 %) měla infekci genotypu 1a; 15,8 % mělo portální fibrózu (F2) a 5,3 % přemostující fibrózu (F3). U 94,7 % infekce HCV dosud nebyla léčena.

SVR12 dosáhlo celkem 37 (97,4 %) z 38 subjektů. Ani u jednoho ze subjektů během léčby nedošlo k virologickému selhání nebo relapsu.

RUBY-I: subjekty dosud neléčené nebo po léčbě pegIFN + RBV s cirhózou nebo bez a s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD)

Design: multicentrická, otevřená
Léčba: Viekirax a dasabuvir s nebo bez ribavirinu po dobu 12 nebo 24 týdnů

Těžká porucha funkce ledvin nebo ESRD zahrnuje CKD 4 definované jako eGFR < 30–15 ml/min/1,73 m² nebo CKD 5 definované jako < 15 ml/min/1,73 m² nebo stav vyžadující hemodialýzu. U léčených subjektů (N=68) byl medián věku 58 let (rozmezí: 32–77 let); 83,8 % byli muži; 58,8 % byli černoši; 73,5 % subjektů mělo HCV infekci GT1a; 75,0 % mělo CKD 5 a 69,1 % bylo na hemodialýze.

Šedesát čtyři z 68 subjektů (94,1 %) dosáhlo SVR12. U jednoho subjektu došlo k relapsu ve 4. týdnu po léčbě, 2 subjekty předčasně přerušily podávání léku ve studii a u 1 subjektu chyběly SVR12 údaje.

Viz také bod 4.8, kde jsou uvedeny bezpečnostní informace týkající se studie RUBY-I.

V jiné otevřené studii fáze 3b, která hodnotila 12týdenní léčbu přípravkem Viekirax s nebo bez dasabuviru a bez ribavirinu u pacientů bez cirhózy, dosud neléčených, s genotypem GT1a a GT4 s CKD 4 nebo 5, byl poměr SVR12 94,4 % (17/18), u žádného subjektu nedošlo během léčby k virologickému selhání nebo relapsu.

Klinické studie u subjektů s chronickou hepatitidou C genotypu 4

PEARL-I – genotyp 4, bez předchozí léčby nebo po léčbě pegIFN + RBV bez cirhózy

Design: randomizovaná, globální multicentrická, otevřená
Léčba: bez předchozí léčby: Viekirax bez ribavirinu nebo s ribavirinem podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů
po léčbě pegIFN + RBV: Viekirax s ribavirinem podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Medián věku subjektů (N=135) byl 51 let (rozsaň 19 až 70); 63,7 % dosud nebylo léčeno, 17,0 % nereagovalo na léčbu pomocí pegIFN/RBV, 6,7 % na předchozí léčbu pomocí pegIFN/RBV reagovalo částečně, u 12,6 % dříve léčených pomocí pegIFN/RBV došlo k relapsu; 65,2 % tvořili muži; 8,9 % byli černoši; 69,6 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml; 6,7 % mělo přemostující fibrózu (F3).

Tabulka 18. Četnosti SVR12 u subjektů infikovaných genotypem 4 ve studii PEARL I, dosud neléčených nebo po předchozí terapii pomocí pegIFN/RBV

Výsledek léčby	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* po 12 týdnů					
	Bez předchozí léčby S RBV		Bez předchozí léčby Bez RBV		Po léčbě pegIFN + RBV S RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Celková SVR12	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %

Výsledek u subjektů bez SVR12						
VS při léčbě	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0
Relaps	0/42	0	2/44	4,5 %	0/49	0
Jiné	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0

* Tablety ombitasviru, tablety paritapreviru a tobolky ritonaviru podávané samostatně.

AGATE-1 –bez předchozí léčby nebo po léčbě pegIFN + RBV s kompenzovanou cirhózou

Design: randomizovaná, globální multicentrická, otevřená
Léčba: Viekirax s ribavirinem podle tělesné hmotnosti po dobu 12 nebo 16 týdnů

Medián věku subjektů byl 56 let (rozsah 32 až 81); 50 % dosud nebylo léčeno, 28 % nereagovalo na léčbu kombinací pegIFN/RBV; 10 % na předchozí léčbu kombinací pegIFN/RBV reagovalo částečně, u 13 % dříve léčených kombinací pegIFN/RBV došlo k relapsu; 70 % tvořili muži; 17 % byli černoši; 73 % mělo výchozí hladiny HCV RNA nejméně 800 000 IU/ml; 17 % mělo počet trombocytů nižší než $90 \times 10^9/l$ a 4 % měla hladinu albuminu nižší než 3,5 mg/dl.

Tabulka 19. SVR12 pro subjekty infikované HCV genotypem 4 s kompenzovanou cirhózou

	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir s RBV	
	12 týdnů	16 týdnů
SVR12 % (n/N)	97 % (57/59)	98 % (60/61)
Výsledek u subjektů bez SVR12		
Virologické selhání během léčby	2 (1/59)	0 (0/61)
Poléčebný relaps	0 (0/57)	0 (0/59)
Jiné	2 (1/59)	2 (1/61)

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Viekirax u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě chronické hepatitidy C (viz bod 4.2 – informace o použití v pediatrii).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti kombinace přípravku Viekirax s dasabuvirem byly hodnoceny u zdravých dospělých subjektů a u subjektů s chronickou hepatitidou C. Tabulka 20 ukazuje průměrnou C_{max} a AUC přípravku Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg jednou denně s dasabuvirem 250 mg dvakrát denně po opakovaných dávkách podávaných s jídlem zdravým dobrovolníkům.

Tabulka 20. Geometrické průměry C_{max} , AUC opakovaných dávek přípravku Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg podávaných jednou denně s dasabuvirem 250 mg dvakrát denně s jídlem zdravým dobrovolníkům

	C_{max} (ng/ml) (% CV)	AUC (ng*h/ml) (% CV)
Ombitasvir	127 (31)	1 420 (36)
Paritaprevir	1 470 (87)	6 990 (96)
Ritonavir	1 600 (40)	9 470 (41)

Absorpce

Ombitasvir, paritaprevir a ritonavir byly absorbovány po perorálním podání s průměrným T_{max} přibližně 4 až 5 hodin. Zatímco se expozice ombitasviru zvýšily úměrně dávce, zvýšení expozice paritapreviru a ritonaviru bylo větší než úměrné dávce. Akumulace je minimální u ombitasviru

a přibližně 1,5–2násobná u ritonaviru a paritapreviru. Rovnovážného farmakokinetického stavu u kombinace se dosáhne po přibližně 12 dnech podávání.

Absolutní biologická dostupnost ombitasviru a paritapreviru byla přibližně 50 % při podání s jídlem jako Viekirax.

Účinek paritapreviru/ritonaviru na ombitasvir a dasabuvir

Expozice dasabuviru se v přítomnosti paritapreviru/ritonaviru snížily přibližně o 50 % až 60 %, zatímco expozice ombitasviru se zvýšily o 31–47 %.

Účinek ombitasviru na paritaprevir/ritonavir a dasabuvir

Expozice paritapreviru byly v přítomnosti ombitasviru ovlivněny jen minimálně (změna o 5 % až 27 %), zatímco expozice dasabuviru se zvýšily přibližně o 30 %.

Účinek dasabuviru na paritaprevir/ritonavir a ombitasvir

Expozice paritapreviru se v přítomnosti dasabuviru zvýšily o 50 % až 65 %, zatímco u expozic ombitasviru nedošlo ke změně.

Vliv jídla

Ombitasvir, paritaprevir a ritonavir je třeba podávat s jídlem. Při všech klinických studiích se ombitasvir, paritaprevir a ritonavir podávaly s jídlem.

Jídlo zvýšilo expozici (AUC) ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru až o 82 %, 211 % resp. 49 % v porovnání se stavem nalačno. Zvýšení expozice bylo podobné bez ohledu na typ jídla (např. s vysokým nebo středním obsahem tuků) nebo počet kalorií (přibližně 600 kcal oproti přibližně 1 000 kcal). Aby byla absorpce co největší, musí se Viekirax užívat s jídlem bez ohledu na obsah tuků nebo kalorií.

Distribuce

Ombitasvir, paritaprevir a ritonavir mají vysokou vazbu na plasmatické proteiny. Vazba na plasmatické proteiny u osob s poruchou funkce ledvin nebo jater není výrazně pozměněna. Poměry koncentrací v krvi vůči plasmě se u lidí pohybovaly v rozmezí od 0,6 do 0,8, což naznačuje, že ombitasvir a paritaprevir byly přednostně distribuovány do plasmatického kompartmentu plné krve. Ombitasvir se na proteiny lidské plasmy vázal přibližně z 99,9 %. Paritaprevir se na proteiny lidské plasmy vázal přibližně z 97–98,6 %. Ritonavir se na proteiny lidské plasmy vázal více než z 99,9 %.

Údaje *in vitro* ukazují, že paritaprevir je substrátem pro lidské přenašeče vychytávání látek v játrech, OATP1B1 a OATP1B3.

Biotransformace

Ombitasvir

Ombitasvir je metabolizován cestou hydrolyzy amidu, následovanou oxidativním metabolismem. Po jednorázové dávce samostatně podaných 25 mg ¹⁴C-ombitasviru tvořilo původní léčivo 8,9 % celkové radioaktivity v lidské plasmě; v lidské plasmě bylo identifikováno celkem 13 metabolitů. Neočekává se, že by tyto metabolity měly antivirovou nebo jinou mimocílovou farmakologickou aktivitu.

Paritaprevir

Paritaprevir je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4 a v menší míře i CYP3A5. Po podání jednorázové perorální dávky 200 mg/100 mg ¹⁴C paritapreviru/ritonaviru u lidí byla výchozí látka hlavní složkou v oběhu s přibližně 90 % radioaktivity v plasmě. V oběhu bylo nalezeno nejméně 5 menších metabolitů paritapreviru, tvořících přibližně 10 % radioaktivity v plasmě. Neočekává se, že by tyto metabolity měly antivirovou aktivitu.

Ritonavir

Ritonavir se metabolizuje převážně prostřednictvím CYP3A a v menší míře i CYP2D6. Po podání jediné dávky 600 mg perorálního roztoku ¹⁴C-ritonaviru u lidí byla téměř celá radioaktivita v plasmě přičtena nezměněnému ritonaviru.

Eliminace

Ombitasvir

Po podání ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvirem či bez něho byl průměrný plasmatický poločas ombitasviru přibližně 21 až 25 hodin. Po podání jedné dávky 25 mg ¹⁴C-ombitasviru bylo přibližně 90 % radioaktivity bylo nalezeno ve stolici a 2 % v moči. U nezměněné výchozí látky bylo 88 % celkové radioaktivity nalezeno ve stolici, což naznačuje, že hlavní cestou eliminace ombitasviru je biliární exkrece.

Paritaprevir

Po podání ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvirem nebo bez něho byl průměrný poločas paritapreviru v plasmě přibližně 5,5 hodiny. Po podání dávky 200 mg ¹⁴C-paritapreviru se 100 mg ritonaviru bylo přibližně 88 % radioaktivity nalezeno ve stolici, s omezenou radioaktivitou (8,8 %) v moči. Metabolismus i biliární exkrece výchozí látky přispívá k eliminaci paritapreviru.

Ritonavir

Po podání ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru byl průměrný plasmatický poločas ritonaviru přibližně 4 hodiny. Po podání dávky 600 mg ¹⁴C-ritonaviru ve formě perorálního roztoku bylo 86,4 % radioaktivity nalezeno ve stolici a 11,3 % dávky bylo vyloučeno močí.

Údaje o interakci *in vitro*

Ombitasvir a paritaprevir neinhibují transportér organických aniontů (OAT1) *in vivo* a neočekává se, že by inhibovaly transportéry organických kationtů (OCT1 a OCT2), transportéry organických aniontů (OAT3) nebo mnohočetné lékové a toxinové extruzní proteiny (MATE1 a MATE2K) v klinicky relevantních koncentracích. Ritonavir neinhibuje OAT1 a neočekává se, že by inhiboval OCT2, OAT3, MATE1 a MATE2K v klinicky relevantních koncentracích.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Na základě údajů populační farmakokinetické analýzy z klinických studií fáze 3 by 10leté zvýšení nebo snížení věku z 54 roků (medián věku ve studiích fáze 3) mělo za následek přibližně 10% změnu expozic ombitasviru, a ≤ 20% změnu expozic paritapreviru. Farmakokinetické informace pro pacienty > 75 nejsou k dispozici.

Pohlaví nebo tělesná hmotnost

Na základě údajů populační farmakokinetické analýzy z klinických studií fáze 3 mají ženy přibližně o 55 % vyšší, o 100 % vyšší a o 15 % vyšší expozice ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru než muži. Nicméně žádné úpravy dávky nejsou odůvodněny na základě pohlaví. Změna tělesné hmotnosti o 10 kg ze 76 kg (medián tělesné hmotnosti ve studiích fáze 3) by měla za následek < 10% změnu v expozicích ombitasviru, a žádnou změnu v expozicích paritapreviru. Tělesná hmotnost není významným prediktorem expozice ritonaviru.

Rasa nebo etnický původ

Na základě údajů populační farmakokinetické analýzy z klinických studií fáze 3 by u asijských subjektů byly expozice ombitasviru o 18–21 % vyšší a expozice paritapreviru o 37–39 % vyšší než u neasijských subjektů. Expozice ritonaviru byly mezi asijskými a neasijskými subjekty srovnatelné.

Porucha funkce ledvin

Změny expozic ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin nejsou považovány za klinicky významné. Omezené údaje u pacientů

v terminálním stádiu onemocnění ledvin nenaznačují žádné klinicky významné změny v expozici také v této skupině pacientů. U pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin na dialýze není třeba dávku přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho upravovat (viz bod 4.2).

Farmakokinetika kombinace ombitasviru v dávce 25 mg, paritapreviru v dávce 150 mg a ritonaviru v dávce 100 mg s dasabuvirem v dávce 400 mg či bez něho byla hodnocena u subjektů s lehkou (CrCl: 60 až 89 ml/min), středně těžkou (CrCl: 30 až 59 ml/min) a těžkou (CrCl: 15 až 29 ml/min) poruchou funkce ledvin.

Po podání přípravku Viekirax a dasabuviru

V porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin byly expozice ombitasviru srovnatelné u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin. V porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin byly hodnoty C_{max} paritapreviru srovnatelné, ale hodnoty AUC byly vyšší o 19 % u lehké, o 33 % u středně těžké a o 45 % u těžké poruchy funkce ledvin. Koncentrace ritonaviru v plasmě se zvýšily, když se snížila funkce ledvin: hodnoty C_{max} a AUC byly u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin o 26 % až 42 % vyšší, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin o 48 % až 80 % vyšší a u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin o 66 % až 114 % vyšší.

Po podání přípravku Viekirax

Po podání přípravku Viekirax byly změny expozic ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podobné změnám pozorovaným u přípravku Viekirax při podávání společně s dasabuvirem, a nejsou považovány za klinicky významné.

Porucha funkce jater

Po podání přípravku Viekirax a dasabuviru

Farmakokinetika kombinace dávky 25 mg ombitasviru, 200 mg paritapreviru a 100 mg ritonaviru se 400 mg dasabuviru nebo bez něho byla hodnocena u subjektů bez HCV infekce s lehkou (Child-Pugh A), středně těžkou (Child-Pugh B) a těžkou (Child-Pugh C) poruchou funkce jater.

U subjektů s lehkou poruchou funkce jater se střední hodnoty C_{max} a AUC u paritapreviru, ritonaviru a ombitasviru snížily o (v uvedeném pořadí) 29 % až 48 %, 34 % až 38 %, resp. až o 8 % v porovnání se subjekty s normální funkcí jater.

U subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater se průměrné hodnoty C_{max} a AUC u ombitasviru a ritonaviru snížily o 29 % až 30 %, resp. 30 % až 33 %, průměrné hodnoty C_{max} a AUC u paritapreviru se zvýšily o 26 % až 62 % v porovnání se subjekty s normální funkcí jater (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

U subjektů s těžkou poruchou funkce jater se průměrné hodnoty C_{max} a AUC u paritapreviru zvýšily 3,2 až 9,5násobně, průměrné hodnoty C_{max} u ritonaviru byly o 35 % nižší a hodnoty AUC byly o 13 % vyšší a průměrné hodnoty C_{max} a AUC u ombitasviru se snížily o 68 %, resp. 54 % v porovnání se subjekty s normální funkcí jater. Viekirax a dasabuvir se proto u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nesmí používat (viz body 4.2 a 4.4).

U subjektů s infekcí HCV, v porovnání se subjekty bez cirhózy, se hodnoty AUC u paritapreviru zvýšily 2,2 až 2,4násobně u subjektů s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) a 3 až 4násobně u subjektů s cirhózou stupně Child-Pugh B.

Po podání přípravku Viekirax

Farmakokinetika kombinace dávky 25 mg ombitasviru, 200 mg paritapreviru a 100 mg ritonaviru nebyla u subjektů s lehkou (Child-Pugh A), středně těžkou (Child-Pugh B) a těžkou (Child-Pugh C) poruchou funkce jater hodnocena. Výsledky farmakokinetického hodnocení kombinace ombitasviru

v dávce 25 mg, paritapreviru v dávce 200 mg a ritonaviru v dávce 100 mg se 400 mg dasabuviru lze extrapolovat na kombinaci 25 mg ombitasviru, 200 mg paritapreviru a 100 mg ritonaviru.

Pediatrická populace

Farmakokinetika přípravku Viekirax u pediatrických pacientů nebyla hodnocena (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ombitasvir

Ombitasvir a jeho hlavní neaktivní lidské metabolity (M29, M36) nebyly genotoxické při souhrnném *in vitro* či *in vivo* testování zahrnujícím i bakteriální mutagenitu, chromozomové aberace za použití lidských lymfocytů z periferní krve a mikronukleární test u potkanů *in vivo*.

Ombitasvir nebyl karcinogenní v 6měsíční studii transgenních myší až po nejvyšší studované dávky (150 mg/kg/den), což mělo za následek expozice AUC ombitasviru přibližně 26násobně vyšší než jsou u lidí při doporučené klinické dávce 25 mg.

Podobně nebyl ombitasvir karcinogenní ve 2leté studii u potkanů až po nejvyšší studované dávky (30 mg/kg/den), což mělo za následek expozice ombitasviru přibližně 16násobně vyšší než jsou u lidí při dávce 25 mg.

U králíků ombitasvir prokázal malformace při maximálních možných expozicích 4násobně vyšších než expozice AUC při doporučené klinické dávce. Malformace o nízké incidenci byly pozorovány hlavně v očích (mikroftalmie) a zubech (chybějící řezáky). U myší byla nalezena zvýšená incidence otevřeného očního víčka u plodů matek, které dostávaly ombitasvir; vztah k léčbě ombitasvirem je však nejistý. Hlavní neaktivní lidské metabolity ombitasviru rovněž nebyly teratogenní u myší při expozicích přibližně 26násobně vyšších než u lidí při doporučené klinické dávce. Ombitasvir při hodnocení na myších neměl vliv na fertilitu.

Nezměněný ombitasvir byl převažující složkou pozorovanou v mléce laktujících potkanů a na kojená mláďata neměl žádný vliv. Přenos materiálu pocházejícího z ombitasviru přes placentu u těhotných potkanů byl minimální.

Paritaprevir/ritonavir

Paritaprevir byl pozitivní v *in vitro* testu aberací lidských chromozomů. Paritaprevir byl negativní v testu bakteriální mutace a ve dvou *in vivo* testech genetické toxikologie (mikronukleární test v kostní dřeni potkanů a Comet testy u jater potkanů).

Paritaprevir/ritonavir nebyl karcinogenní v 6měsíční studii transgenních myší až do nejvyšší testované dávky (300 mg/30 mg/kg/den), což mělo za následek expozice AUC paritapreviru přibližně 38násobně vyšší než expozice u lidí při doporučené dávce 150 mg. Podobně nebyl paritaprevir/ritonavir karcinogenní v 2leté studii na potkanech až do nejvyšší testované dávky (300 mg/30 mg/kg/den), což mělo za následek expozice AUC paritapreviru přibližně 8násobně vyšší než expozice u lidí při dávce 150 mg.

Paritaprevir/ritonavir prokázal malformace (otevřená oční víčka) o nízké incidenci u myší při expozicích 32/8násobně vyšších než je expozice u lidí při doporučené klinické dávce.

Paritaprevir/ritonavir při hodnocení u potkanů při expozicích 2 až 8násobně vyšších než je expozice u lidí při doporučené klinické dávce neměl vliv na životaschopnost embrya-plodu ani na fertilitu.

Paritaprevir a produkt jeho hydrolýzy M13 byly převažujícími složkami pozorovanými v mléce laktujících potkanů a na kojená mláďata neměly žádný vliv. Přenos materiálu pocházejícího z paritapreviru přes placentu u březích potkaních samic byl minimální.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kopovidon
Tokofersolan
Propylenglykol-monolaurát
Sorbitan-laurát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350
Mastek (E553b)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PCTFE blistr s hliníkovou fólií.
Balení má 56 tablet (vícečetné balení obsahuje 4 balení po 14 tabletách).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/14/982/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. ledna 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

06/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webové stránce Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu>.