

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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 genotypově specifické působení na virus 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 12,5 mg / 75 mg / 50 mg jednou denně s jídlem.

Viekirax je třeba užívat v kombinaci s dalšími léčivými přípravky určenými k léčbě 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
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
*Poznámka: Při volbě dávkování u pacientů s infekcí neznámým subtypem genotypu 1 nebo infekcí smíšeným genotypem 1 se řiďte doporučením pro genotyp 1a.		

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

Ohledně dávkování se řiďte doporučeními uvedenými v Tabulce 1. Doporučené dávkování s antivirovými přípravky proti infekci HIV je uvedeno v bodech 4.4 (Léčba pacientů s koinfekcí HIV) a 4.5. Další informace naleznete v bodu 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 kalcineurinovými inhibitory je uvedeno v bodu 4.5.

Starší osoby

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 se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) (viz body 4.4 a 4.8). Přípravek Viekirax je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) (viz body 4.3 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Viekirax u dětí do 18 let nebyla stanovena. 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 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 s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh 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
- astemizol, terfenadin
- cisaprid
- kolchicin u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin
- dronedaron
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, methylergometrin
- kyselina fusidová
- lovastatin, simvastatin, atorvastatin
- lurasidon
- perorální midazolam, triazolam
- pimoqid
- kvetiapin
- chinidin
- ranolazin
- 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
- 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 se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B). Viekirax je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) (viz body 4.2, 4.3, 4.8 a 5.2).

U pacientů s cirhózou:

- Monitorujte klinické známky a příznaky jaterní dekompenzace (například ascites, jaterní encefalopatii, krvácení z varixů).
- 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.

- U pacientů s projevy jaterní dekompenzace léčbu přerušte.

Zvýšení 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 ALT na více než pětinašobek horní hranice běžných hodnot. Zvýšení 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 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 ALT u subjektů užívajících jiné typy estrogenů, například v rámci hormonální substituční terapie (tj. perorálně a lokálně podávaný estradiol a konjugované estrogenu) 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 a dasabuvirem přejít na jinou metodu antikoncepce (např. antikoncepci obsahující pouze progestin nebo nehormonální metody) (viz body 4.3 a 4.5).

Přestože zvýšení ALT spojené s přípravkem Viekirax a dasabuvirem byla asymptomatická, je třeba pacienty poučit, aby sledovali časné varovné známky hepatitidy, například únavu, slabost, ztrátu chuti k jídlu, nauzeu a zvracení, i známky pozdní, například žloutenku a světlou stolici, 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 přerušení 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.

Genotypově specifická aktivita

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. Přípravek Viekirax proto nemá být použit pro léčbu pacientů infikovaných těmito genotypy.

Společné podávání s dalšími přímo působícími antivirotyky proti HCV

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

Opakovaná léčba

Účinnost přípravku Viekirax u pacientů, kteří již dříve dostávali 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 následné 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 hyperbilirubinémie (včetně ikteru očí), zejména tehdy, je-li ribavirin součástí režimu 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 zvýšit i více, 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 antiviroty. 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.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Viekirax u dětí do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace.

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 ALT (viz Tabulka 2). Společné podávání s ethinylestradiolem může zvýšit riziko zvýšení 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 přípravek 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, 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-mefenytol), 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. ciprofloxacín, teofylin a kofein). U substrátů CYP2D6 (např. desipramin, metoprolol a dextrometorfan) 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 vykazat 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 Exviera 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 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 mechanism us interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C_{max}	AUC	C_{min}	Klinické poznámky
ANTAGONISTÉ ALFA-1 ADRENERGŇÍCH RECEPTŮ						
Alfuzosin Mechanism us: inhibice CYP3A ritonavirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: \uparrow alfuzosin				Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
AMINOSALICYLÁTY						
Sulfasalazin	Viekirax s nebo	Nestudováno. Očekává se:				Při společném podávání

Léčivý přípravek/ možný mechanismus us interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky	
Mechanismus: inhibice BCRP paritaprevirem, ritonavirem a dasabuvirem	bez dasabuviru	↑ sulfasalazin				sulfasalazín s Viekiraxem s nebo bez dasabuviru je třeba dbát opatrnosti.	
BLOKÁTORY RECEPTORŮ ANGIOTENZINU							
Valsartan Losartan Kandesartan Mechanismus: inhibice CYP3A4 a/nebo OATP1B paritaprevirem	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 Dronedaron Chinidin Ranolazin Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ amiodaron ↑ dronedaron ↑ chinidin ↑ ranolazin				Současné podávání je kontraindikováno (viz 4.3).	
Digoxin 0,5 mg jedna dávka Mechanismus: inhibice P-gp paritaprevirem, 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	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuvir.				
↔ paritaprevir							
ANTIBIOTIKA (SYSTÉMOVÉ PODÁNÍ)							
Klarithromycin Telithromycin	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ klarithromycin ↑ telithromycin ↑ paritaprevir				Současné podávání je kontraindikováno (viz 4.3).	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
Mechanismus: inhibice CYP3A4/P-gp klarithromycinem a ritonavirem		↑ dasabuvir				
Erythromycin Mechanismus: inhibice CYP3A4/P-gp erythromycinem, paritaprevirem, ritonavirem a dasabuvirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ erythromycin ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Podávání Viekiraxu 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	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.
		↑ trimethoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	NA	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	NA	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	NA	
	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno: Očekávají se podobné účinky jako u Viekiraxu s dasabuvirem				
CYTOSTATIKA						
Enzalutamid Mitotan	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↓ ombitasvir				Současné podávání je kontraindikováno (viz 4.3).

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
Mechanismus: indukce CYP3A4 enzalutamidem a mitotaniem		↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				
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	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)	
	Viekirax bez dasabuviru	↔ R-warfarin	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuvir.			
		↔ S-warfarin				
		↔ paritaprevir				
		↔ ombitasvir				
Dabigatran-etexilát Mechanismus: střevní inhibice P-gp paritaprevirem a ritonavirem	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ dabigatran-etexilát				Viekirax bez dasabuviru může zvýšit plasmatickou koncentraci dabigatran-etexilátu. Použití s opatrností.
ANTIKNVULZIVA						
Karbamazepin	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).
		↓	0,84	0,75	0,57	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
200 mg jednou denně, následováno 200 mg dvakrát denně Mechanismus: indukce CYP3A4 karbamazepinem.		karbamazepin 10, 11-epoxid	(0,82-0,87)	(0,73-0,77)	(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 + dasabuvir				
Fenobarbital Mechanismus: indukce CYP3A4 fenobarbitalem.	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-mefenytin Mechanismus: indukce CYP2C19 ritonavirem.	Viekirax s nebo bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↓ S-mefenytin				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 + dasabuvir.			

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky	
		↔ 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 + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuvir.				
Duloxetin 60 mg jedna dávka	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetin	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	Nerelevantní	Úprava dávky u duloxetinu není nutná. Úprava dávky u přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není nutná.	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)		
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)		
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)		
	Viekirax bez dasabuviru	↔ duloxetin	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuvir.				
		↔ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuvir.				
		↔ 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-	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		

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
gp ketokonazol em a paritaprevirem/ ritonavirem/ ombitasvirem.	Viekirax bez dasabuviru	↑ ketokonazol	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	Nerelevantní	
Itrakonazol Posakonazol Mechanismus: inhibice CYP3A4 a/nebo P-gp ittrakonazole m, posakonazol em a paritaprevirem/ ritonavirem/ ombitasvirem	Viekirax + dasabuvir Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se: ↑ itrakonazol ↑ posakonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
	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).

Léčivý přípravek/ možný mechanismus us interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
ANTIHYPERLIPIDEMIKA						
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 způsobeno inhibicí OATP gemfibrozilem.	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.
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY						

Léčivý přípravek/ možný mechanismus us interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
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 + dasabuvir.				
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 + dasabuvir.				

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 paritapreviru m, ombitasviru m 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 ethinylestradiolu 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)	
Nor- ethindron (pilulka obsahující jen progestin) 0,35 mg 1x denně	Viekirax + dasabuvir	↔ nor- ethindron	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Úprava dávky u norethindronu 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 + dasabuvir.				
DIURETIKA						
Furosemid	Viekirax +	↑ furosemid	1,42	1,08	Nerelevant	Mají být monitorovány

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
20 mg jedna dávka Mechanismus: Možná vlivem inhibice UGT1A1 paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem	dasabuvir		(1,17-1,72)	(1,00-1,17)	ní	klinické účinky u pacientů; může být zapotřebí snížit dávku furosemidu až o 50 %.
		↔ 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)	
	Viekirax bez dasabuviru		1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	U přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není třeba upravovat dávku.
NÁMELOVÉ ALKALOIDY						
Ergotamin Dihydroergotamin Ergonovin Methylergometrin Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem.	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ deriváty námelu				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 (PROPULSIVNÍ)						
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	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
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
denně Mechanismus: inhibice BCRP a P-gp paritaprevirem, ritonavirem a dasabuvirem		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)	něho upravovat
		↔ 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 Viekiraxu s dasabuvirem.				
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY						
Třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum) Mechanismus: indukce třezalkou tečkovanou.	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Současné použití je kontraindikováno (viz bod 4.3).
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 u 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 přípravek Viekirax s dasabuvirem. Dávka ritonaviru v přípravku Viekirax zesílí farmakokinetiku atazanaviru. U přípravku Viekirax s dasabuvirem není třeba upravovat dávku. Léčba atazanavirem + Viekirax bez dasabuviru se nedoporučuje (↑ paritaprevir).
		↓ 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 + dasabuvir .			
		↑ 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 - dasabuvir				
Atazanavir/	Viekirax +	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Kombinace atazanaviru a

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
ritonavir 300/100 mg 1x denně (podáno s odstupem 12 hodin) Mechanismus: us: zvýšení expozice paritaprevir u může být způsobeno inhibicí OATP1B1/ B3 a CYP3A atazanavire m a CYP3A další dávkou ritonaviru.	dasabuvir	↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	přípravku Viekirax + dasabuvir zvyšuje hladinu bilirubinu, zejména v případě, že součástí režimu hepatitidy C je ribavirin, (viz body 4.4 a 4.8).
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
	----- Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno: Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuvir.				
Darunavir 800 mg 1x denně (podáno ve stejnou dobu) Mechanismus: us: 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, <i>bez</i> ritonaviru, při podání ve stejnou dobu jako přípravek Viekirax + dasabuvir (dávka ritonaviru v přípravku Viekirax zvýší farmakokinetiku darunaviru). Tento režim lze použít v nepřítomnosti větší rezistence na IP (tj. absence darunavir rezistentních mutací), viz také bod 4.4.
		↔ 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 + dasabuvir.			
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg 2x denně Mechanismus: us: 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.
		↓ 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 + dasabuvir.			Léčba darunavirem + přípravkem Viekirax bez	
Darunavir/ Viekirax +	↑ darunavir	0,79	1,34	0,54		

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky	
ritonavir 800/100 mg 1x denně (podáno s odstupem 12 hod)	dasabuvir		(0,70-0,90)	(1,25-1,43)	(0,48-0,62)	dasabuviru se nedoporučuje (↑ paritapreviru).	
		↔	0,87 (0,82-0,93)	(0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)		
		↓	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)		
Mechanismus: neznámý	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuvir.					
Lopinavir / ritonavir 400/100 mg 2x denně Mechanismus: zvýšení expozice paritapreviru u 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).	
		↔	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)		
		↑	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 + dasabuvir.				
		↑ ombitasvir	Studie prováděna s Viekirou. Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuvir.				
↑ 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 25 mg 1x denně podáván ráno, s jídlem	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 bez známé prodloužení QT, jimž nejsou podávány žádné další léčivé přípravky způsobující prodloužení	
		↔	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)		
		↑	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)		
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)		

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno: Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuvir.				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.
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 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 ANTIROTIKA: INHIBITOR HIV-1 INTEGRÁZY						
Dolutegravir 50 mg jednou denně Mechanismus: možná inhibice UGT1A1 paritaprevirem, dasabuvirem a ombitasvirem a inhibice 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)	
	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuvir.				

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
Raltegravir 400 mg 2x denně Mechanismus: zvýšení expozice raltegraviru může být způsobeno inhibicí UGT1A1 paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem	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.
	Během společného podávání nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní změny v expozicích dasabuviru, paritapreviru a ombitasviru (na základě srovnání s historickými údaji).					
	Viekirax bez dasabuviru	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
Během společného podávání nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní změny v expozicích dasabuviru, paritapreviru a ombitasviru (na základě srovnání s historickými údaji).						
HIV ANTIROTIKA: 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 lamivudine při současném podání přípravku Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho není třeba upravovat
		↓ lamivudine	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 + dasabuvir.				
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 + dasabuvir.			
↔ 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 + dasabuvir.				

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)	
HIV ANTIVIROTIKA: POSILOVAČE FARMAKOKINETIKY						
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 5 mg 1x denně Mechanismus: inhibice OATP1B paritaprevirem a inhibice BCRP paritaprevirem, ritonavirem nebo dasabuvirem	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maximální denní dávka rosuvastatinu má být 5 mg (viz bod 4.4).
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	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)	
		↔ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuvir.			U přípravku Viekirax není třeba upravovat dávku.
		↑ paritaprevir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	
		↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	Nerelevantní	
Pravastatin 10 mg 1x denně Mechanismus: inhibice OATP1B1 paritaprevirem	Viekirax + dasabuvir	↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	U přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není třeba upravovat dávku.
		↔ 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 + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuvir.			U přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není třeba upravovat dávku.
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus us interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
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).
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 + dasabuvir.			
↑ paritaprevir		1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)		
Takrolimus	Viekirax + dasabuvir	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Při zahájení aplikace společně s přípravkem Viekirax podávejte 0,5 mg
		↔	0,93	0,94	0,94	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
2 mg jedna dávka ⁴ Mechanismus: účinek na takrolimus je vyvolán inhibicí CYP3A4 ritonavirem.		ombitasvir	(0,88-0,99)	(0,89-0,98)	(0,91-0,96)	takrolimu jednou týdně. Monitorujte hladiny takrolimu a dávku a/nebo frekvenci dávkování upravujte podle potřeby.
		↓ 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)	U přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není třeba upravovat dávku.
		↔ ombitasvir ↓ paritaprevir	Závažnost interakce se podobala Závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuvir.			
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						
Karisoprodo 1 250 mg jedna dávka Mechanismus: indukce CYP2C19 ritonavirem	Viekirax + dasabuvir	↓ karisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Dávka karisoprodu se nemusí upravovat; dávku zvyšte, 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 + dasabuvir.			Dávka cyklobenzaprinu se nemusí upravovat; dávku zvyšte, je-li to klinicky indikováno.	
Cyklobenzaprin 5 mg jedna dávka	Viekirax + dasabuvir	↓ cyklobenzaprin	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	
		↔	0,98	1,00	1,01	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
Mechanismus: snížení možná vlivem indukce CYP1A2 ritonavirem		ombitasvir	(0,92-1,04)	(0,97-1,03)	(0,98-1,04)	
		↔	1,14	1,13	1,13	
		paritaprevir	(0,99-1,32)	(1,00-1,28)	(1,01-1,25)	
Viekirax bez dasabuviru		↔	0,98	1,01	1,13	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuvir.
		dasabuvir	(0,90-1,07)	(0,96-1,06)	(1,07-1,18)	
NARKOTICKÁ ANALGETIKA						
Paracetamol (podávaný formou fixní dávky hydrokodon u/paracetamolu)	Viekirax + dasabuvir	↔	1,02	1,17	NA	Úprava dávky paracetamolu při podávání přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není zapotřebí.
		↔	1,01	0,97	0,93	
		↔	1,01	1,03	1,10	
		↔	1,13	1,12	1,16	
300 mg jedna dávka	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuvir.				
Hydrokodon (podávaný formou fixní dávky hydrokodon u/paracetamolu)	Viekirax + dasabuvir	↑	1,27	1,90	NA	Snížení dávky hydrokodonu o 50 % a/nebo klinické monitorování je třeba zvážit při podání s přípravkem Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho.
		hydrokodon	(1,14-1,40)	(1,72-2,10)		
5 mg jedna dávka	Viekirax bez dasabuviru	Nestudováno. Očekává se podobný účinek jako u přípravku Viekirax + dasabuvir.				
Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem		Změny u dasabuviru, ombitasviru a paritapreviru jsou tytéž jako u paracetamolu výše				
OPIOIDY						
Methadon 20-120 mg 1x denně	Viekirax + dasabuvir	↔ R- methadon	1,04	1,05	0,94	Úprava dávky u methadonu a přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není zapotřebí.
		↔ S- methadon	0,99	0,99	0,86	
		↔ ombitasvir/paritaprevir/ dasabuvir (na základě porovnání v křížové studii)				
	Viekirax bez dasabuviru	Závažnost interakce se podobala závažnosti pozorované u přípravku Viekirax + dasabuvir.				
Buprenorfin	Viekirax + dasabuvir	↑	2,18	2,07	3,12	Úprava dávky u buprenorfinu/naloxonu a přípravku Viekirax
		buprenorfin	(1,78-2,68)	(1,78-2,40)	(2,29-4,27)	
		↑	2,07	1,84	2,10	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus us interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
/ naloxon 4-24 mg/1-6 mg 1x denně ⁵ Mechanismus: inhibice CYP3A4 ritonavirem a inhibice UGT paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem		norbuprenorfin	(1,42-3,01)	(1,30-2,60)	(1,49-2,97)	s dasabuvirem či bez něho není zapotřebí.
		↑ 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 + dasabuvir.			
		↔ 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 CYP2C19 ritonavirem	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. U přípravku Viekirax s dasabuvirem či bez něho není třeba upravovat dávku.
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax 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 + dasabuvir.			
↔ paritaprevir						
Esomeprazol Lansoprazol Mechanismus: indukce CYP2C19	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↓ omeprazol, lansoprazol				Je-li to klinicky indikováno, mají být použity vyšší dávky esomeprazolu/lansoprazolu.

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNO S	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
ritonavirem.						
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 + dasabuvir.				
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 + dasabuvir.				
Perorální 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 podání parenterálního 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 Mechanismus: indukce	Viekirax + dasabuvir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Dávku diazepamů 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)	
		↔	0,95	0,91	0,92	

Léčivý přípravek/ možný mechanismus interakce	PODÁVÁNÍ	ÚČINEK	C _{max}	AUC	C _{min}	Klinické poznámky
CYP2C19 ritonavirem		paritaprevir	(0,77-1,18)	(0,78-1,07)	(0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	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 + dasabuvir.				
THYROIDNÍ HORMONY						
Levothyroxin Mechanismus: inhibice UGT1A1 paritaprevirem, ombitasvirem a dasabuvirem	Viekirax s dasabuvirem nebo bez něho	Nestudováno. Očekává se: ↑ levothyroxin			Klinické monitorování a úprava dávky může být vyžadována pro levothyroxin.	
<p>1. 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.</p> <p>2. 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).</p> <p>3. 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.</p> <p>4. 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.</p> <p>5. Normalizované parametry uváděny pro methadon, buprenorfin a naloxon.</p> <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

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

Shrnutí bezpečnosti je založeno na souhrnných údajích z klinických studií fáze II a III u více než 2 600 subjektů, které dostávaly Viekirax a dasabuvir s ribavirinem nebo bez něho.

U subjektů dostávajících 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 % (5/2044) a u 4,8 % (99/2044) subjektů se kvůli nežádoucím účinkům musela snížit dávka ribavirinu.

U osob dostávajících přípravek Viekirax a dasabuvir bez ribavirinu byly nežádoucí účinky typicky spojované s ribavirinem (např. nauzea, insomnie, anémie) méně časté a ani jeden subjekt (0/588) kvůli nežádoucím účinkům terapii natrvalo nepřerušil.

Bezpečnostní profil přípravku Viekirax a dasabuviru byl u pacientů bez cirhózy a s kompenzovanou cirhózou podobný, s výjimkou zvýšených četností přechodné hyperbilirubinémie v případech, kdy součástí léčby byl ribavirin.

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

V Tabulce 3 je uveden seznam nežádoucích účinků, u nichž existuje příčinná souvislost mezi nežádoucím účinkem a ombitasvirem/ paritaprevirem/ ritonavirem v kombinaci s dasabuvirem a/nebo ribavirinem a výskyt nežádoucího účinku je alespoň v rozumné míře pravděpodobný. 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10000$).

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

Frekvence	Viekirax + dasabuvir + ribavirin* N = 2044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>		
Časté	Anémie	
<i>Psychiatrické poruchy</i>		
Velmi časté	Insomnie	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Velmi časté	Nauzea	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</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 II a III včetně subjektů s cirhózou. Poznámka: Laboratorní abnormality jsou uvedeny v Tabulce 4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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 naléhavé 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 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 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 ALT byla přechodná a hodnocená jako související s léčivem. Zvýšení ALT nebyla obvykle spojena se zvýšením bilirubinu. Cirhóza nebyla rizikovým faktorem pro zvýšení ALT (viz bod 4.4).

Zvýšení bilirubinu v séru

Přechodná zvýšení hladiny bilirubinu v séru (převážně nepřímého) byla pozorována u subjektů dostávajících Viekirax a dasabuvir s ribavirinem a souvisela s inhibicí transportérů bilirubinu OATP1B1/1B3 vlivem paritapreviru a hemolýzou indukovanou ribavirinem. Ke zvýšení bilirubinu došlo po zahájení léčby. Vrcholu bylo dosaženo během prvního týdne studie a obvykle během pokračování terapie odeznělo. Zvýšení hladin 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 III, i když frekvence některých nežádoucích účinků byla zvýšena. Deset subjektů (29,4 %) mělo po zahájení nejméně jednou 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 četnost setrvalé virologické odpovědi (SVR). Pět subjektů potřebovalo erythropoetin, přičemž všichni zahájili léčbu dávkou ribavirinu 1000 až 1200 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.

Nežádoucí reakce po uvedení přípravku na trh

Poruchy jater a žlučových cest: Během léčby přípravkem Viekirax s dasabuvirem a bez něho a s ribavirinem či bez něho byla pozorována jaterní dekompenzace a selhání jater (viz bod 4.4). Frekvence těchto účinků není známa.

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 prostřednictvím národního systému hlášení uvedeného v [Dodatku V](#).

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: J05AX67

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 inhibítorem CYP3A, zvyšujícím systémovou expozici substrátu CYP3A paritapreviru.

Ombitasvir

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

Paritaprevir

Paritaprevir je inhibítorem 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 IIb a III, 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 4118násobně.

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 1326násobně resp. 800násobně resp. 155násobně resp. 1675násobně 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 IIb a III 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 2510 subjektů infikovaných HCV genotypu 1 léčených v klinických studiích fáze IIb a III 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). Varianty, 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 IIb a III (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 %	

- Pozorováno nejméně u 2 subjektů s tímž subtypem.
- N=66 pro cíl NS5B.
- Substitute byly pozorovány v kombinaci s jinými substitucemi, které se objevily u aminokyselin u NS3 na pozici R155 nebo D168.
- Pozorováno u kombinace u subjektů infikovaných genotypem 1b.
- 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, spojených 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, neznamená 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 sedmi klinických studiích fáze III, včetně dvou studií prováděných výlučně u subjektů s cirhózou (Child-Pugh A), s více než 2360 subjekty s infekcí virem chronické hepatitidy C genotypu 1, jak souhrnně uvádí Tabulka 6.

Tabulka 6. Globální, multicentrické studie fáze III, 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
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)	380	GT1	Rameno A: Viekirax a dasabuvir + RBV (12 týdnů) Rameno B: Viekirax a dasabuvir + RBV (24 týdnů)
TURQUOISE III (otevřená)	60	GT1b	Viekirax a dasabuvir (12 týdnů)

Ve všech sedmi studiích se 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 1000 mg denně pro osoby o tělesné hmotnosti pod 75 kg nebo 1200 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 III 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. Spodní limit kvantifikace (LLOQ) testu byl 25 m.j. na 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 podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Střední věk 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 m.j./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 m.j./ml po dosažení HCV RNA < 25 m.j./ml během léčby, potvrzené zvýšení HCV RNA o 1 \log_{10} m.j./ml oproti nejnižší hodnotě (nadir), nebo nálezn HCV RNA trvale ≥ 25 m.j./ml při nejméně 6 týdnech léčby.

b. Jako „jiné“ bylo definováno časné přerušeni 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 podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Střední věk 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 m.j./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 podle tělesné po dobu 12 týdnů

Střední věk 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 m.j./ml; 18,4 % mělo portální fibrózu (F2) a 17,7 % přemostující 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	

Klinické studie u dospělých po předchozí léčbě peginterferonem a ribavirinem

SAPPHIRE-II – genotyp 1, po předchozí léčbě peginterferonem a ribavirinem, bez cirhózy

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

Sřední věk 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 m.j./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 10. SVR12 u subjektů léčených dříve 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 peginterferonem a ribavirinem, bez cirhózy

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

Sřední věk 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 m.j./ml; 17,9 % mělo portální fibrózu (F2) a 14,0 % přemostující fibrózu (F3).

Tabulka 11. 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 – subjekty dosud neléčené nebo po předchozí léčbě pegIFN + RBV s kompenzovanou cirhózou

Design: randomizovaná, globální multicentrická, otevřená

Léčba: Viekirax a dasabuvir s ribavirinem podle tělesné hmotnosti po dobu 12 týdnů

Sřední věk 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 m.j./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 12. 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 13.

Tabulka 13. 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 ≥ 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 ≥ 35 g/l), léčených po dobu 12 nebo 24 týdnů, byly četnosti relapsů podobné.

TURQUOISE-III: subjekty dosud neléčené 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 14. 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 ($\times 10^9/l$)	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 II a III. U těchto subjektů byla pozitivní prediktivní hodnota SVR12 pro SVR24 99,8 %.

Souhrnná analýza účinnosti

V klinických studiích fáze III dostalo doporučený režim 1075 subjektů (včetně 181 s kompenzovanou cirhózou). Tabulka 15 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 průlomů a u 1,2 % k poléčebnému relapsu.

Tabulka 15. 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 II 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 II M-652 (AVIATOR). Dávky paritapreviru byly 100 mg a 200 mg a ombitasviru 25 mg. Dávky ribavirinu byly stanoveny na základě tělesné hmotnosti (1000 mg – 1200 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 III 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 – subjekty s koinfekcí HIV-1 dosud neléčené nebo po přechodí léčbě pegIFN + RBV, bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou

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

Doporučené dávkování pro HCV pacienty s koinfekcí HIV-1 je uvedeno v bodu 4.2. Subjekty dostávaly stabilní antiretrovirovou terapii proti HIV-1 (ART), zahrnující atazanavir, posílený ritonavirem, nebo raltegravir, podávaný společně s tenofoviem a emtricitabinem nebo lamivudinem.

Střední věk léčených subjektů (N = 63) byl 51 let (rozmezí 31 až 69); 24% subjektů byli černoši; 19% subjektů mělo kompenzovanou cirhózu; 67% subjektů dosud nebylo léčeno pro HCV; 33% bylo neúspěšně léčeno pegIFN/RBV; 89% subjektů mělo infekci HCV genotypu 1a.

Tabulka 16. SVR12 pro subjekty s koinfekcí HIV-1 ve studii TURQUOISE-I

Koncový bod	Viekirax a dasabuvir s RBV	
	Rameno A 12 týdnů N = 31	Rameno B 24 týdnů N = 32
SVR12, n/N (%) [95% CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Výsledek u subjektů bez SVR12		
Virologické selhání během léčby	0	1
Poléčebný relaps	1	2 ^a
Jiné	1	0

- a. Na základě analýz počátečních vzorků a vzorků po virologickém selhání se zdá, že tato virologická selhání byla důsledkem reinfekce.

Ve studii TURQUOISE-I byly četnosti SVR12 u subjektů s HCV a koinfekcí HIV-1 konzistentní s četnostmi SVR12 v hodnocení fáze III u subjektů s monoinfekcí HCV. Sedm ze 7 subjektů s infekcí genotypu 1b a 51 z 56 subjektů s infekcí genotypu 1a dosáhlo SVR12. Pět ze 6 subjektů s kompenzovanou cirhózou v každém rameni dosáhlo SVR12.

CORAL-I: subjekty dosud neléčené nebo po přechodí léčbě pegIFN + RBV, nejméně 12 měsíců po transplantaci jater

Design: randomizovaná, globální multicentrická, otevřená

Léčba: Viekirax a dasabuvir s dávkou ribavirinu podle úvahy zkoušejícího po dobu 24 týdnů

Dávka ribavirinu byla individualizována podle úvahy zkoušejícího, přičemž většina pacientů dostávala 600 až 800 mg jako počáteční dávku a většina pacientů také dostávala dávku 600 až 800 mg denně na konci léčby.

Zařazeno bylo 34 subjektů (29 s infekcí HCV genotypu 1a a 5 s infekcí HCV genotypu 1b), u kterých dosud infekce HCV nebyla po transplantaci léčena a kteří dosahovali stadia fibrózy F2 nebo méně podle klasifikačního systému METAVIR. Třicet tři subjektů z 34 (97,1%) dosáhlo SVR12 (96,6 % ze subjektů s infekcí genotypu 1a a 100 % ze subjektů s infekcí genotypu 1b). U 1 subjektu s infekcí HCV genotypu 1a došlo po léčbě k relapsu.

Klinické hodnocení u pacientů dostávajících chronickou opioidní substituční terapii

V multicentrické otevřené studii fáze II 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. Střední věk 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.

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

Střední věk subjektů (N=135) byl 51 let (rozsah 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 m.j./ml; 6,7 % mělo přemostující fibrózu (F3).

Tabulka 17. 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 léčby		Bez léčby		Po léčbě pegIFN + RBV	
	S RBV		Bez 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

Střední věk 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 m.j./ml; 17 % mělo počet trombocytů nižší než 90x10⁹/l a 4 % měla hladinu albuminu nižší než 3,5 mg/dl.

Tabulka 18. 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 19 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 19. 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 přípravek 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 (v uvedeném pořadí) 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 1000 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 hydrolýzy 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 III by 10leté zvýšení nebo snížení věku z 54 roků (střední věk ve studiích fáze III) 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 III 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 (střední tělesná hmotnost ve studiích fáze III) 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 III 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 %.

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 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).

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 test myších mikrojader *in vivo*.

Ombitasvir nebyl karcinogenní v 6měsíční studii transgenických 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 (mikrojádru v kostní dřeni potkanů a Comet testy u jater potkanů).

Paritaprevir/ritonavir nebyl karcinogenní v 6měsíční studii transgenických 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 hydrolyzy M13 byly převažujícími složkami pozorovanými v mléce laktujících potkanů a na kojena 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 uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

EU/1/14/982/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. ledna 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis (viz PŘÍLOHA I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci dále předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- Na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- Při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, mohou být předloženy současně.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem vyhodnocení rekurence hepatocelulárního karcinomu spojené s užíváním přípravku Viekirax provede držitel rozhodnutí o registraci klinickou prospektivní studii bezpečnosti s využitím údajů získaných u kohorty dobře definované skupiny pacientů dle odsouhlaseného protokolu a předloží její výsledky. Závěrečná zpráva ze studie se předloží do:	2. čtvrtletí 2021

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vícečetné balení v krabičce obsahující 56 (4 balení po 14) potahovaných tablet – včetně blue boxu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg potahované tablety
ombitasvirum /paritaprevirum /ritonavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Vícečetné balení: 56 (4 balení po 14) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Užívejte **dvě** tablety ráno.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

EU/1/14/982/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

viekirax

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička vícečetného balení pro 14 potahovaných tablet – bez blue boxu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg potahované tablety
ombitasvirum /paritaprevirum /ritonavirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
Součást vícečetného balení, samostatně neprodejně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Užívejte **dvě** tablety ráno.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

EU/1/14/982/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

viekirax

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

FÓLIE BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg tablety
ombitasvirum /paritaprevirum /ritonavirum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie Ltd

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg potahované tablety ombitasvirum/paritaprevirum/ritonavirum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Viekirax a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Viekirax užívat
3. Jak se přípravek Viekirax užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Viekirax uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Viekirax a k čemu se používá

Přípravek Viekirax je antivirový lék používaný k léčbě dospělých s chronickou (dlouhodobou) hepatitidou C (infekčním onemocněním, které postihuje játra a je vyvolané virem hepatitidy C). Obsahuje léčivé látky ombitasvir, paritaprevir a ritonavir.

Kombinované působení tří léčivých látek zastavuje dělení viru hepatitidy C a infikování nových buněk, a tím během určité doby zlikviduje virus z krve. Ombitasvir a paritaprevir blokují dva proteiny zásadní pro množení viru. Ritonavir působí jako „posilovač“ prodlužující účinek paritapreviru v těle.

Tablety přípravku Viekirax se užívají s dalšími protivirovými léčivými látkami, například dasabuvirem a ribavirinem. Váš lékař si s Vámi pohovoří o tom, které z uvedených léčivých přípravků máte společně s přípravkem Viekirax užívat.

Je velmi důležité, abyste si také přečetl(a) příbalové informace ostatních protivirových léčivých přípravků, které užíváte s přípravkem Viekirax. Máte-li nějaké otázky týkající se Vašich léků, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Viekirax užívat

Neužívejte přípravek Viekirax:

- jestliže jste alergický(á) na ombitasvir, paritaprevir, ritonavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže máte kromě hepatitidy C jiné závažné problémy s játry;

- jestliže užíváte některé léky uvedené v následující tabulce. Je tomu tak proto, že při užívání přípravku Viekirax s uvedenými léky může dojít k závažným účinkům nebo ohrožení života. Uvedené léky mohou ovlivnit způsob, jakým Viekirax působí, a Viekirax může ovlivnit způsob, jakým působí ostatní léky.

Léky, které nesmíte s přípravkem Viekirax užívat	
Lék nebo léčivá látka	Účel užívání léku
Alfuzosin	K léčbě zvětšené prostaty
Amiodaron, dronedaron	Používá se k nápravě nepravidelného srdečního rytmu
Astemizol, terfenadin	Proti příznakům alergie. Tyto léky mohou být vydávány bez lékařského předpisu.
Atorvastatin, lovastatin, simvastatin	Ke snížení hladiny cholesterolu v krvi
Karbamazepin, fenytoin, fenobarbital	K léčbě epilepsie
Cisaprid	Pro úlevu od určitých problémů s žaludkem
Klarithromycin, kyselina fusidová, rifampicin, telithromycin	K léčbě bakteriálních infekcí
Kolchicin u pacientů, kteří mají závažné problémy s játry nebo ledvinami	K léčbě záchvatů dny
Konivaptan	K úpravě hladiny sodíku v krvi na normální stav
Efavirenz, etravirin, lopinavir/ritonavir, sachinavir, tipranavir, nevirapin, indinavir, kobicistat	K léčbě infekce HIV
Enzalutamid	K léčbě rakoviny prostaty
Ergotamin, dihydroergotamin	K léčbě migrény
Ergonovin, methylergometrin	Používají se při porodu
Léky obsahující ethinylestradiol. Je obsažen například ve většině antikoncepčních pilulek a vaginálních kroužků používaných pro antikoncepci	K antikoncepci
Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	K léčbě plísňových infekcí
Midazolam, triazolam (při užívání ústy)	K léčbě úzkosti nebo problémů se spaním
Mitotan	Proti příznakům zhoubných nádorů nadledvin
Pimozid, lurasidon	K léčbě schizofrenie
Kvetiapin	Na schizofrenii, bipolární poruchu a závažnou depresivní poruchu
Chinidin	K léčbě abnormálního srdečního rytmu nebo malárie
Ranolazin	K léčbě chronické anginy pectoris (bolesti na hrudi)
Salmeterol	K léčbě astmatu
Sildenafil	Při použití k léčbě poruchy srdce a plic nazývané „plicní arteriální hypertenze“
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Rostlinný přípravek proti úzkosti a mírné depresi. Tento lék může být vydáván bez lékařského předpisu.
Tikagrelor	Zastavuje shlukování krevních destiček

Jestliže se Vás něco z výše uvedeného týká, Viekirax neužívejte. Nejste-li si jistý(á), před užitím přípravku Viekirax se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Viekirax se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- trpíte jiným jaterním onemocněním, než je hepatitida C;
- jste nyní nebo jste v minulosti byl(a) infikován(a) virem hepatitidy B, protože Vás pak možná bude Váš lékař chtít pečlivěji sledovat.

Při užívání přípravku Viekirax s dasabuvirem informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví následující příznaky, které mohou naznačovat zhoršení problémů s játry:

- pocit na zvracení, zvracení nebo ztráta chuti k jídlu;
- zpozorujete zežloutnutí kůže nebo očního bělma;
- máte tmavší moč než obvykle;
- zmatenost;
- zvětšení objemu břicha způsobené nahromaděním tekutiny.

Vztahuje-li se na Vás něco z výše uvedeného (nebo nejste-li si jistý(á)), poraďte se před užitím přípravku Viekirax se svým lékařem nebo lékárníkem.

Krevní testy

Lékař nechá vyšetřit vzorky Vaší krve před léčbou přípravkem Viekirax, během ní a po ní. Je tomu tak proto, aby mohl:

- rozhodnout, které další léky máte společně s přípravkem Viekirax užívat a jak dlouho;
- potvrdit, zda Vaše léčení bylo úspěšné a zda již nemáte virus hepatitidy C;
- kontrolovat nežádoucí účinky přípravku Viekirax nebo jiných protivirotických léků, které Vám předepsal k užívání společně s přípravkem Viekirax (např. dasabuviru a ribavirinu).

Děti a dospívající

Viekirax nepodávejte dětem a dospívajícím mladším 18 let. Použití přípravku Viekirax u dětí a dospívajících dosud nebylo studováno.

Další léčivé přípravky a Viekirax

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Existují některé léky, které s přípravkem Viekirax **nesmíte užívat** – viz předchozí tabulka Léky, které nesmíte s přípravkem Viekirax užívat.

Pokud užíváte některý z léků uvedených v následující tabulce, před užitím přípravku Viekirax se **poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem**. Lékař možná bude muset změnit Vaši dávku těchto léků. Před užitím přípravku Viekirax se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem také v případě, že užíváte hormonální antikoncepci. Přečtěte si dále uvedené informace o antikoncepci.

Léky, o kterých musíte svého lékaře informovat dříve, než začnete užívat Viekirax	
Lék nebo léčivá látka	Účel užívání léku
Alprazolam, diazepam	K léčbě úzkosti, záchvatů paniky (náhlé úzkosti) a problémů se spaním
Cyklosporin, takrolimus	K potlačení imunitního systému
Cyklobenzaprin, karisoprodol	K léčbě svalových křečí
Kolchicin u pacientů, jejichž testy funkce ledvin a jater jsou normální	K léčbě záchvatů dny nebo familiární středomořské horečky

Digoxin, amlodipin, nifedipin, valsartan, diltiazem, verapamil, kandesartan, losartan	K léčbě onemocnění srdce nebo vysokého krevního tlaku
Furosemid	Proti hromadění nadbytečného množství tekutiny v těle
Hydrokodon	K léčbě bolesti
Levothyroxin	K léčbě hypotyreózy (snížená činnost štítné žlázy)
Rilpivirin, darunavir, atazanavir	K léčbě infekce HIV
Omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	K léčbě žaludečních vředů a jiných žaludečních problémů
Imatinib	K léčbě některých druhů rakoviny krve
Fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	Na snížení hladiny cholesterolu v krvi
Dabigatran	Na ředění krve
Fexofenadin	K léčbě senné rýmy
S-mefenytoin	K léčbě epilepsie
Sulfasalazin	K léčbě zánětlivých střevních onemocnění
Repaglinid	Ke snížení krevního cukru
Erythromycin	K léčbě bakteriálních infekcí
Steroidy nebo kortikosteroidy (například flutikason)	K léčbě mnoha různých stavů včetně závažných onemocnění a alergií
Trazodon	K léčbě úzkosti a deprese
Warfarin a jiná podobná léčiva nazývaná antagonisté vitamínu K*	Na ředění krve

*Váš lékař bude možná muset zvýšit frekvenci Vašich krevních testů, aby zkontroloval Vaši krevní srážlivost.

Jestliže se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo nejste-li si jistý(á)), poraďte se před užitím přípravku Viekirax se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a antikoncepce

Účinky přípravku Viekirax během těhotenství nejsou známy. Těhotné ženy nebo ženy ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nemají přípravek Viekirax užívat.

- Vy nebo váš partner musíte během léčby používat účinnou metodu antikoncepce. Antikoncepční přípravky obsahující ethinylestradiol nelze v kombinaci s přípravkem Viekirax používat. Poradte se se svým lékařem, jaká antikoncepce bude pro vás nejlepší.

Zvláštní opatrnosti je třeba v případě, že se Viekirax užívá společně s ribavirinem. Ribavirin může způsobit vážné vrozené vady. Ribavirin přetrvává v těle dlouho po ukončení léčby, a proto je třeba účinnou formu antikoncepce používat nejen během léčby, ale i nějakou dobu po ní.

- Dostává-li ribavirin pacientka, která otěhotní, hrozí riziko vrozených vad.
- Riziko vrozených vad hrozí i v případě, že ribavirin užívá muž, jehož partnerka otěhotní.
- Velmi pečlivě si přečtěte bod „Těhotenství“ v příbalové informaci ribavirinu. Je třeba, aby si dané informace přečetli muži i ženy.
- Pokud během léčby přípravkem Viekirax a ribavirinem nebo v následujících měsících po léčbě otěhotníte nebo pokud otěhotní vaše partnerka, musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Kojení

Během léčby přípravkem Viekirax nemáte kojit. Není známo, zda léčivé látky v přípravku Viekirax (ombitasvir, paritaprevir a ritonavir) přecházejí do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů s přípravkem Viekirax

Někteří pacienti při užívání přípravku Viekirax s jinými léky k léčbě infekce hepatitidy C hlásili pocit velké únavy. Cítíte-li únavu, neříďte ani neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Viekirax užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tablety Viekirax se obvykle užívají s dalšími protivirovými léky, například s dasabuvirem a ribavirinem.

Kolik tablet Viekiraxu se užívá

Doporučená dávka jsou dvě tablety užitě najednou ráno.

Jak se Viekirax užívá

- Tablety užívejte ráno s jídlem. Typ jídla není důležitý.
- Tabletou spolkněte celou.
- Tablety nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte, protože mohou mít hořkou chuť.

Jak dlouho se Viekirax užívá

Viekirax budete užívat 12 nebo 24 týdnů. Váš lékař Vám řekne, jak dlouho bude léčba trvat. Nepřestávejte Viekirax užívat, dokud Vám Váš lékař neřekne. Je velmi důležité, abyste dokončil(a) celou léčebnou kúru. Tím dáte léku nejlepší šanci na likvidaci infekce virem hepatitidy C.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viekirax, než jste měl(a)

V případě, že jste si náhodně vzal(a) více než je doporučená dávka, je třeba, abyste ihned kontaktoval(a) svého lékaře nebo šel(šla) do nejbližší nemocnice. Obal od léku si vezměte s sebou, abyste mohl(a) snadno popsat, co jste si vzal(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viekirax

Je důležité dávku tohoto léku nevynechat. Pokud dávku vynecháte a:

- svou další dávku si máte vzít za **více než 12 hodin** – užíjte vynechanou dávku s jídlem co nejdříve.
- svou další dávku si máte vzít za **méně než 12 hodin** – vynechanou dávku si neberte, užíjte svou následující dávku jako obvykle s jídlem.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků, informujte svého lékaře nebo lékárníka.

Nežádoucí účinky při užívání přípravku Viekirax s dasabuvirem:

Časté: mohou ovlivnit až 1 pacienta z 10

- Svědění

Vzácné: mohou ovlivnit až 1 pacienta z 1000

- Otok vrstev kůže, který může postihnout jakoukoli část těla včetně obličeje, jazyka nebo krku a může způsobit obtížné polykání nebo dýchání (angioedém)

Nežádoucí účinky při užívání přípravku Viekirax s dasabuvirem a ribavirinem:

Velmi časté: mohou ovlivnit více než 1 pacienta z 10

- Pocit velké únavy
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Svědění
- Problémy se spaním (nespavost)
- Pocit slabosti nebo nedostatku energie (astenie)

Časté: mohou ovlivnit až 1 pacienta z 10

- Anémie (nízký počet červených krvinek)

Vzácné: mohou ovlivnit až 1 pacienta z 1000

- Otok vrstev kůže, který může postihnout jakoukoli část těla včetně obličeje, jazyka nebo krku a může způsobit obtížné polykání nebo dýchání (angioedém)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Viekirax uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Viekirax obsahuje

- Jedna tableta obsahuje ombitasvirum 12,5 mg, paritaprevirum 75 mg a ritonavirum 50 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - jádro tablety: kopovidon, tokofersolan, propylenglykol-monolaurát, sorbitan-laurát, koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551), natrium-stearyl-fumarát
 - potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350, mastek (E553b), oxid titaničitý (E171) a červený oxid železitý (E172).

Jak Viekirax vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravky Viekirax jsou růžové, podlouhlé, potahované tablety o rozměrech 18,8 mm x 10,0 mm, označené textem „AV1“. Tablety přípravku Viekirax jsou baleny do blistrů obsahujících 2 tablety. Jedna krabička obsahuje 56 tablet (vícečetné balení 4 krabiček po 14 tabletách).

Držitel rozhodnutí o registraci

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Velká Británie

Výrobce

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse,
67061 Ludwigshafen
Německo

Máte-li zájem o libovolné informace týkající se tohoto léčivého přípravku, kontaktujte místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

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