

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## **1. NÁZOV LIEKU**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmom obalené tablety

## **2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg ombitasviru, 75 mg paritapreviru a 50 mg ritonaviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## **3. LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta (tableta).

Ružové oválne bikonvexné filmom obalené tablety s rozmermi 18,8 mm x 10,0 mm a s vyrazeným označením "AV1" na jednej strane.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

Viekirax je indikovaný v kombinácii s inými liekmi na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) u dospelých (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Špecifická aktivita z hľadiska genotypu vírusu hepatitídy C (HCV) pozri časti 4.4 a 5.1.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu Viekiraxom má začať a sledovať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou chronickej hepatitídy C.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka Viekiraxu sú dve tablety 12,5 mg/75 mg/50 mg raz denne s jedlom.

Viekirax sa má predpisovať v kombinácii s inými liekmi na liečbu HCV (pozri tabuľku 1).

**Tabuľka 1. Odporúčaný súbežne podávaný liek resp. lieky a trvanie liečby Viekiraxom podľa populácií pacientov**

Populácia pacientov	Liečba*	Trvanie
<b>Genotyp 1b, bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou</b>	Viekirax + dasabuvir	12 týždňov  8 týždňov sa môže zväziť u predtým neliečených pacientov infikovaných genotypom 1b s miernou až stredne ťažkou fibrózou** (pozri časť 5.1 štúdia GARNET)
<b>Genotyp 1a, bez cirhózy</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirín*	12 týždňov
<b>Genotyp 1a, s kompenzovanou cirhózou</b>	Viekirax + dasabuvir + ribavirín*	24 týždňov (pozri časť 5.1)
<b>Genotyp 4, bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou</b>	Viekirax + ribavirín	12 týždňov

\*Poznámka: U pacientov s neznámym podtypom genotypu 1 alebo so zmiešanou infekciou genotypu 1 postupujte podľa odporúčaní týkajúcich sa dávkovania pre genotyp 1a.

\*\*Pri posudzovaní závažnosti ochorenia pečene použitím neinvazívnych metód sa presnosť zvyšuje kombináciou krvných biomarkerov alebo kombináciou merania tuhosti pečeneového tkaniva a krvného testu a je ich potrebné vykonať pred 8-týždňovou liečbou u všetkých pacientov so stredne ťažkou fibrózou.

Konkrétne pokyny na dávkovanie dasabuviru a ribavirínu, vrátane úpravy dávkovania, sú uvedené v príslušných Súhrnoch charakteristických vlastností lieku.

#### *Vynechanie dávok*

V prípade, že dôjde k vynechaniu dávky Viekiraxu, predpísanú dávku je možné užiť do 12 hodín. Ak uplynulo od času, keď sa Viekirax obvykle užíva, viac ako 12 hodín, pacient NEMÁ užiť vynechanú dávku a ďalšiu dávku má užiť vo zvyčajnom dávkovacom režime. Pacientov je potrebné poučiť, aby neužívali dvojnásobnú dávku.

#### Špeciálne skupiny pacientov

##### *Súbežná infekcia vírusom HIV-1*

Odporúčania pre dávkovanie uvedené v Tabuľke 1 sa majú dodržiavať. Odporúčania týkajúce sa dávkovania s antivirotikami proti HIV pozri časti 4.4 a 4.5. Ďalšie informácie pozri časti 4.8. a 5.1.

##### *Pacienti po transplantácii pečene*

Viekirax a dasabuvir v kombinácii s ribavirínom sa u pacientov po transplantácii pečene s infekciou HCV genotypu 1 odporúča podávať počas 24 týždňov. Viekirax sa v kombinácii s ribavirínom odporúča v liečbe infekcie genotypom 4. Na začiatku liečby môžu byť vhodné nižšie dávky ribavirínu. V štúdií zameranej na pacientov po transplantácii pečene bolo dávkovanie ribavirínu stanovované individuálne a väčšina pacientov užívalo 600 až 800 mg denne (pozri časť 5.1). Odporúčania týkajúce sa dávkovania s inhibítormi kalcineurínu pozri časť 4.5.

##### *Starší pacienti*

U starších osôb nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek na dialýze nie je potrebná úprava dávky Viekiraxu (pozri časť 5.2). Informácie o použití u pacientov, ktorí vyžadujú ribavirín, pozri použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek v súhrne charakteristických vlastností pre ribavirín.

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky Viekiraxu (trieda A podľa Childa-Pugha). Viekirax je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2 a 5.1).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Viekiraxu u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sú určené na vnútorné (perorálne) použitie. Pacientov je potrebné poučiť, aby prehltali tablety vcelku (t. j. pacienti nemajú tabletu hrýzť, lámať ani rozpúšťať). Na dosiahnutie maximálnej absorpcie je potrebné tablety Viekiraxu užívať s jedlom, a to bez ohľadu na obsah tuku a kalórií (pozri časť 5.2).

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

Podávanie liekov obsahujúcich etinylestradiol, aké sú obsiahnuté vo väčšine kombinovaných perorálnych antikoncepčných prípravkov alebo v antikoncepčných vaginálnych krúžkoch (pozri časti 4.4 a 4.5).

Lieky, ktorých vylučovanie značne závisí od CYP3A a u ktorých sú zvýšené plazmatické hladiny spojené so závažnými nežiaducimi účinkami, sa nesmú podávať súbežne s Viekiraxom (pozri časť 4.5). Príklady sú uvedené nižšie.

Substráty CYP3A4:

- alfuzosíniumchlorid;
- amiodarón, dizopyramid, dronedarón, chinidín, ranolazín;
- astemizol, terfenadín;
- cisaprid;
- kolchicín u pacientov s poruchou funkcie obličiek a pečene;
- ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín, metylergometrín;
- kyselina fusidová;
- lomitapid;
- lovastatín, simvastatín, atorvastatín;
- lurazidón;
- perorálny midazolam, triazolam;
- pimozyd;
- kvetiapín;
- salmeterol;
- sildenafil (pri použití na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie);
- tikagrelor.

Predpokladá sa, že súbežné podávanie Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho s liekmi, ktoré sú silnými alebo stredne silnými induktormi enzýmov, vedie k zníženiu plazmatických koncentrácií ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru a k zníženiu ich terapeutického účinku a nesmú sa podávať súbežne (pozri časť 4.5). Príklady kontraindikovaných silných alebo stredne silných induktorov enzýmov sú uvedené nižšie.

Induktory enzýmov:

- karbamazepín, fenytoín, fenobarbital;
- efavirenz, nevirapín, etravirín;
- apalutamid, enzalutamín;
- mitotán;
- rifampicín;
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Pri súbežnom podávaní Viekiraxu s alebo bez dasabuviru s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4 sa predpokladá zvýšenie hladiny plazmatickej koncentrácie paritapreviru nesmú byť súbežne podávané s Viekiraxom (pozri časť 4.5). Príklady kontraindikovaných silných inhibítorov CYP3A4 sú uvedené nižšie.

Inhibítory CYP3A4:

- kobicistát;
- indinavir, lopinavir/ritonavir, sachinavir, tipranavir;
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol;
- klaritromycín, telitromycín;
- konivaptán.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Všeobecné

Viekirax sa neodporúča podávať ako monoterapia a musí sa používať v kombinácii s inými liekmi na liečbu infekcie hepatitídy C (pozri časti 4.2 a 5.1).

##### Riziko dekompenzácie pečene a zlyhania pečene u pacientov s cirhózou

Dekompenzácia pečene a zlyhanie pečene, vrátane transplantácie pečene alebo fatálnych následkov, boli hlásené po uvedení na trh u pacientov liečených Viekiraxom s dasabuvirom a bez neho a s ribavirínom a bez neho. U väčšiny pacientov s týmito závažnými následkami bola preukázaná pokročilá alebo dekompenzovaná cirhóza pred začatím liečby. Aj keď je ťažké stanoviť kauzalitu vzhľadom k existujúcemu pokročilému ochoreniu pečene, potenciálne riziko nie je možné vylúčiť.

Viekirax je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda B alebo C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.2, 4.3, 4.8 a 5.2).

U pacientov s cirhózou:

- sa majú monitorovať klinické prejavy a príznaky dekompenzácie pečene (ako je ascites, hepatálna encefalopatia, krvácanie z varixov);
- sa majú vykonávať pečeňové laboratórne testy, vrátane hladín priameho bilirubínu pred začatím liečby, v priebehu prvých 4 týždňov od začatia liečby a potom podľa klinickej indikácie;
- sa má liečba prerušiť u pacientov, u ktorých sa objavia dôkazy dekompenzácie pečene.

##### Zvýšenie hladín ALT

V priebehu klinických skúšaní Viekiraxu a dasabuviru s ribavirínom alebo bez neho sa vyskytli prechodné zvýšenia hladín ALT na viac ako 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt u približne 1 % pacientov (35 z 3039). Prípady zvýšenia hladiny ALT boli asymptomatické a zvyčajne k nim došlo počas prvých 4 týždňov liečby, a to bez súčasného zvýšenia bilirubínu, a k zníženiu došlo približne do dvoch týždňov od začiatku, pričom sa pokračovalo v podávaní Viekiraxu a dasabuviru s ribavirínom alebo bez neho.

Tieto prípady zvýšenia hladiny ALT boli významne častejšie u podskupiny pacientok, ktoré používali lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú kombinované perorálne kontraceptíva alebo antikoncepcné vaginálne krúžky (6 z 25 pacientok); (pozri časť 4.3). Naproti tomu miera zvýšenia hladiny ALT u pacientok užívajúcich iné typy estrogénov, aké sa obvykle používajú pri hormonálnej substitučnej liečbe (t.j. perorálne a lokálne podávaného estradiolu a konjugovaných estrogénov), bola podobná miere pozorovanej u pacientok, ktoré nepoužívali lieky obsahujúce estrogén (v každej skupine približne 1 %).

Pacientky, ktoré používajú lieky obsahujúce etinylestradiol (t.j. väčšina kombinovaných perorálnych kontraceptív alebo antikoncepcných vaginálnych krúžkov), musia prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napríklad na antikoncepciu obsahujúcu výlučne progestín alebo musia využívať nehormonálne metódy) ešte pred začatím užívania Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho (pozri časti 4.3 a 4.5).

Hoci boli prípady zvýšenia hladiny ALT spojené s Viekiraxom a dasabuvirom asymptomatické, pacientov je potrebné poučiť, aby sledovali skoré varovné príznaky zápalu pečene, ako je únava, slabosť, strata chuti do jedla, nevoľnosť a vracanie, ako aj neskoršie príznaky, ako je žltáčka a zmena farby stolice, a v prípade, že sa takéto príznaky objavia, okamžite sa poradili s lekárom. Rutinné monitorovanie pečefných enzýmov u pacientov, ktorí nemajú cirhózu (pre pacientov s cirhózou, pozri vyššie) nie je nutné. Predčasné prerušenie užívania môže viesť k liekovej rezistencii, ale dôsledky pre budúcu liečbu nie sú známe.

#### Gravidita a súbežné používanie s ribavirínom

Pozri aj časť 4.6.

Je nutná mimoriadna opatrnosť, aby nedošlo k otehotneniu pacientok alebo partneriek pacientov, keď sa podáva Viekirax v kombinácii s ribavirínom, ďalšie informácie, pozri časť 4.6 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín.

#### Používanie s takrolimom, sirolimom a everolimom

Súbežné podávanie Viekiraxu a dasabuviru so systémovým takrolimom, sirolimom alebo everolimom zvyšuje koncentrácie imunosupresív v dôsledku inhibície CYP3A ritonavírom (pozri časť 4.5). Pri súbežnom podávaní Viekiraxu a dasabuviru so systémovým takrolimom boli pozorované závažné a/alebo život ohrozujúce udalosti a podobné riziko je možné očakávať aj pri sirolime a everolime.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu takrolimu alebo sirolimu s Viekiraxom a dasabuvirom, pokiaľ prínosy neprevyšujú riziká. Ak sa takrolimus alebo sirolimus používajú spolu s Viekiraxom a dasabuvirom je potrebná opatrnosť, odporúčané dávky a stratégie monitorovania sú uvedené v časti 4.5. Everolimus nie je možné použiť kvôli nedostupnosti vhodných síl lieku pre úpravu dávky.

Celková koncentrácia takrolimu alebo sirolimu v krvi sa má monitorovať na začiatku liečby a počas súbežného podávania s Viekiraxom a dasabuvirom a dávka a/alebo frekvencia dávok sa má upraviť podľa potreby. Pacienti majú byť často monitorovaní na potenciálne zmeny vo funkcii obličiek alebo možné nežiaduce reakcie spojené s používaním takrolimu alebo sirolimu. Ďalšie informácie o dávkovaní a monitorovaní, pozri súhrn charakteristických vlastností pre takrolimus alebo sirolimus.

#### Aktivita špecifická pre dané genotypy

Pokiaľ ide o odporúčané režimy s rôznymi genotypmi HCV, pozri časť 4.2. Pokiaľ ide o virologickú a klinickú aktivitu špecifickú pre dané genotypy, pozri časť 5.1.

Účinnosť Viekiraxu nebola stanovená u pacientov s HCV genotypu 2, 3, 5 a 6; a preto sa Viekirax nemá používať na liečbu pacientov infikovaných týmito genotypmi.

## Súbežné podávanie s inými priamo pôsobiacimi antivirotikami proti HCV

Bezpečnosť a účinnosť Viekiraxu bola stanovená v kombinácii s dasabuvirom a/alebo ribavirínom. Súbežné podávanie Viekiraxu s ďalšími antivírusovými liekmi sa neskúmalo a preto ho nie je možné odporučiť.

## Opakovaná liečba

Účinnosť Viekiraxu u pacientov, ktorí boli v minulosti liečení Viekiraxom alebo liekmi rovnakých tried ako Viekirax (inhibítory NS3/4A alebo inhibítory NS5A), nebola preukázaná. Pokiaľ ide o skríženú rezistenciu, pozri tiež časť 5.1.

## Používanie s glukokortikoidmi metabolizovanými CYP3A (napr. flutikazón).

Pri podávaní Viekiraxu s flutikazónom alebo inými glukokortikoidmi, ktoré sú metabolizované CYP3A4, je potrebná opatrnosť. Súbežné používanie inhalačných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované CYP3A, môže zvýšiť systémovú expozíciu glukokortikoidov, a u režimov s ritonavírom boli hlásené prípady Cushingovho syndrómu a následnej adrenálnej supresie. Súbežné používanie Viekiraxu a glukokortikoidov, najmä pokiaľ ide o dlhodobé užívanie, sa má začať len v prípade, že potenciálny prínos liečby je vyšší ako riziko nežiaducich účinkov systémových kortikosteroidov.

## Používanie s kolchicínom

Interakcia medzi Viekiraxom s dasabuvirom alebo bez neho a kolchicínom nebola hodnotená. Zníženie dávkovania kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom sa odporúča u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene, ak je nutná liečba Viekiraxom s dasabuvirom alebo bez neho (pozri časť 4.5). U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je použitie kolchicínu s Viekiraxom a dasabuvirom alebo bez neho kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

## Používanie so statínmi

Simvastatín, lovastatín a atorvastatín sú kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

### *Rosuvastatín*

Predpokladá sa, že Viekirax s dasabuvirom povedie k zvýšeniu expozície rosuvastatínu viac ako 3-násobne. Ak je počas liečby nutná liečba rosuvastatínom, maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť 5 mg (pozri časť 4.5, tabuľka 2). Zvýšenie expozície rosuvastatínu v kombinácii s liečbou Viekiraxom bez dasabuviru je menej výrazné. V tejto kombinácii má byť maximálna denná dávka rosuvastatínu 10 mg (pozri časť 4.5, tabuľka 2).

### *Pitavastatín a fluvastatín*

Interakcie medzi pitavastatínom a fluvastatínom a Viekiraxom neboli skúmané. Teoreticky sa predpokladá, že podávanie Viekiraxu s dasabuvirom a bez neho povedie k zvýšeniu expozície pitavastatínu a fluvastatínu. Počas liečby Viekiraxom sa odporúča dočasné pozastavenie podávania pitavastatínu/fluvastatínu. Ak je počas liečby nutná liečba statínmi, je možný prechod na zníženú dávku pravastatínu/rosuvastatínu (pozri časť 4.5, tabuľka 2).

## Liečba pacientov so súbežnou infekciou vírusom HIV

Nízka dávka ritonaviru, ktorá je súčasťou fixnej kombinácie Viekiraxu, môže spôsobiť rezistenciu voči inhibítoru proteázy u pacientov so súbežnou infekciou HIV bez pokračujúcej antiretrovírusovej terapie. Pacienti so súbežnou infekciou HIV bez supresívnej antiretrovírusovej terapie nemajú byť liečení Viekiraxom.

V prípade pacientov so súbežnou infekciou HIV je potrebné starostlivo zohľadniť liekové interakcie (podrobnosti, pozri časť 4.5, tabuľka 2).

Atazanavir sa môže používať v kombinácii s Viekiraxom a dasabuvirom ak je podávaný v rovnakú dobu. Je potrebné poznamenať, že atazanavir sa má užívať bez ritonaviru, pretože súčasťou dennej dávky Viekiraxu je 100 mg ritonaviru. Táto kombinácia je spojená so zvýšeným rizikom hyperbilirubinémie (vrátane očného ikteru) najmä v prípadoch, keď je ribavirín súčasťou liečebného režimu pri hepatitíde C.

Darunavir v dávkovaní 800 mg jedenkrát denne sa môžu používať v kombinácii s Viekiraxom a dasabuvirom, ak je podávaný v rovnakú dobu pri absencii rozsiahlej rezistencie voči inhibítoru proteázy (znížená expozícia darunaviru). Je potrebné poznamenať, že darunavir sa má užívať bez ritonaviru, pretože súčasťou dennej dávky Viekiraxu je 100 mg ritonaviru.

Inhibítory proteázy HIV iné ako atazanavir a darunavir (napr. indinavir, sachinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) sú kontraindikované (pozri časť 4.3).

Expozícia raltegraviru je podstatne zvýšená (2-násobne). Táto kombinácia nebola spojená so žiadnymi mimoriadnymi bezpečnostnými problémami u obmedzeného počtu pacientov liečených 12 - 24 týždňov.

Expozícia rilpivirínu je podstatne zvýšená (3-násobne), keď je rilpivirín podávaný v kombinácii s Viekiraxom a dasabuvirom, s následným potenciálom pre predĺženie QT intervalu. Ak je pridaný inhibítor proteázy HIV (atazanavir, darunavir), expozícia rilpivirínu sa môže zvýšiť ešte viac a preto sa neodporúča. Rilpivirín je nutné používať opatrne a je potrebné opakované monitorovanie EKG.

NNRTI iné ako rilpivirín ( efavirenz, etravirín a nevirapín) sú kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### Reaktivácia vírusu hepatitídy B

Počas liečby alebo po liečbe priamo pôsobiacimi antivírusovými liekmi boli hlásené prípady reaktivácie vírusu hepatitídy typu B (HBV), z ktorých niektoré mali fatálne následky. Pred začiatkom liečby sa má u všetkých pacientov vykonať skrining HBV. Pacienti so súbežne prebiehajúcou infekciou HBV/HCV majú zvýšené riziko reaktivácie HBV, a preto majú byť monitorovaní a ich liečba má byť vedená v súlade so súčasnými klinickými odporúčaniami.

#### Depresia alebo psychiatrické ochorenie

Prípady depresie a zriedkavejšie samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu boli hlásené u pacientov liečených Viekiraxom v kombinácii s liečbou dasabuvirom alebo bez neho, väčšina prípadov bola v kombinácii s ribavirínom. Hoci v niektorých prípadoch mali pacienti v minulosti depresiu, psychiatrické ochorenie a/alebo zneužívali návykové látky, nemožno vylúčiť príčinnú súvislosť s Viekiraxom a s liečbou dasabuvirom alebo bez neho. Opatrnosť je potrebná v prípade pacientov s depresiou alebo psychiatrickým ochorením v anamnéze. Pacienti a opatrovatelia majú byť poučení, aby informovali predpisujúceho lekára o akýchkoľvek zmenách v správaní alebo nálade a o akýchkoľvek samovražedných myšlienkach.

#### Použitie u diabetických pacientov

U pacientov s cukrovkou sa môže po začatí liečby infekcie HCV priamo pôsobiacimi antivirotikami (direct acting antiviral, DAA) zlepšiť kontrola glykémie, čo môže potenciálne viesť k symptomatickej hypoglykémii. Hladina glukózy u pacientov s cukrovkou začínajúcich liečbu DAA sa má dôkladne sledovať, najmä počas prvých troch mesiacov, a v prípade potreby sa má upraviť ich súčasná diabetická liečba. Lekár, ktorý má na starosti diabetickú liečbu pacienta, má byť informovaný o začatí liečby DAA.



## 4.5 Liekové a iné interakcie

Viekirax sa môže podávať s dasabuvirom alebo bez neho. Pri súbežnom podávaní na seba vzájomne pôsobia (pozri časť 5.2). Z tohto dôvodu musí byť interakčný profil účinných látok zvažovaný ako kombinácia.

### Farmakodynamické interakcie

Súbežné podávanie s induktormi enzýmov môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií a zvýšenia ALT (pozri tabuľku 2). Súbežné podávanie s etinylestradiolom môže zvýšiť riziko zvýšenia ALT (pozri časti 4.3 a 4.4). Kontraindikované induktory enzýmov sú uvedené v časti 4.3.

### Farmakokinetické interakcie

#### *Potenciál Viekiraxu ovplyvňovať farmakokinetické vlastnosti iných liekov*

V štúdiách liekových interakcií *in vivo* bol posudzovaný čistý účinok kombinovanej liečby, vrátane ritonaviru.

Nasledujúca časť opisuje špecifické transportéry a metabolizujúce enzýmy, ktoré sú ovplyvnené Viekiraxom s dasabuvirom alebo bez neho. Pozri tabuľku 2, kde sú uvedené pokyny ohľadom možných interakcií s inými liekmi a odporúčania týkajúce sa dávkovania.

#### *Lieky metabolizované CYP3A4*

Ritonavir je silným inhibítorom CYP3A. Súbežné podávanie Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho s liekmi, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov. Lieky, ktorých klírens je vysoko závislý od CYP3A a u ktorých sú zvýšené plazmatické hladiny spojené so závažnými nežiaducimi udalosťami, sú kontraindikované (pozri časť 4.3 a tabuľku 2).

Substráty CYP3A, ktoré boli hodnotené v štúdiách liekových interakcií a ktoré môžu vyžadovať úpravu dávkovania a/alebo klinické monitorovanie, zahŕňajú (pozri tabuľku 2) cyklosporín, sirolimus, takrolimus, amlodipín, rilpivirín a alprazolam. Príklady iných substrátov CYP3A4, ktoré môžu vyžadovať úpravu dávkovania a/alebo klinické monitorovanie, zahŕňajú blokátory vápnikového kanála (napr. nifedipín) a trazodón. Hoci buprenorfín a zolpidem sú tiež metabolizované CYP3A, štúdie liekových interakcií ukazujú, že úprava dávkovania nie je potrebná pri súbežnom podávaní týchto liekov s Viekiraxom s dasabuvirom alebo bez neho (pozri tabuľku 2).

#### *Lieky transportované transportérmi OATP a OCT1*

Paritaprevir je inhibítorom hepatocytárneho transportéra pečenevých vychytávaní OATP1B1 a OATP1B3 a paritaprevir a ritonavir sú inhibítormi OATP2B1. Ritonavir je *in vitro* inhibítorom OCT1, ale klinický význam nie je známy. Súbežné podávanie Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho s liekmi, ktoré sú substrátmi OATP1B1, OAT1B3, OATP2B1 alebo OCT1, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto substrátov transportérov, čo si môže vyžadovať úpravu dávkovania/klinické monitorovanie. Medzi tieto lieky patria niektoré statíny (pozri tabuľku 2), fexofenadín, repaglinid a antagonisty receptorov angiotenzínu II (napríklad valsartan).

Substráty OATP1B1/3 hodnotené v štúdiách liekových interakcií zahŕňajú pravastatín a rosuvastatín (pozri tabuľku 2).

#### *Lieky transportované BCRP*

Paritaprevir, ritonavir a dasabuvir sú inhibítormi BCRP *in vivo*. Súbežné podávanie Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho s liekmi, ktoré sú substrátmi BCRP, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto substrátov transportérov, čo si môže vyžadovať úpravu dávkovania/klinické monitorovanie. Medzi tieto lieky patrí sulfasalazín, imatinib a niektoré statíny (pozri tabuľku 2).

Substráty BCRP hodnotené v štúdiách liekových interakcií zahŕňajú rosuvastatín (pozri tabuľku 2).

#### *Lieky transportované P-gp v čreve*

Hoci paritaprevir, ritonavir a dasabuvir sú *in vitro* inhibítormi P-gp, neboli pozorované žiadne významné zmeny v expozícii P-gp substrátu digoxínu pri podávaní s Viekiraxom a dasabuvirom. Avšak súbežné podávanie digoxínu s Viekiraxom bez dasabuviru môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií (pozri tabuľku 2). Viekirax môže zvyšovať plazmatické expozície liekom, ktoré sú citlivé na zmenenú aktivitu P-gp v čreve (napríklad dabigatranetexilát).

#### *Lieky metabolizované glukuronidáciou (UGT1A1)*

Paritaprevir, ombitasvir a dasabuvir sú inhibítormi UGT1A1. Súbežné podávanie dasabuviru s liekmi, ktoré sú primárne metabolizované UGT1A1, vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liekov; rutinné klinické monitorovanie sa odporúča pre lieky s úzkym terapeutickým indexom (t.j. levotyroxín). Špecifické odporúčania pre raltegravir a buprenorfin, ktoré boli hodnotené v štúdiách liekových interakcií, pozri aj v tabuľke 2.

#### *Lieky metabolizované CYP2C19*

Súbežné podávanie Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho môže znížiť expozíciu liekov, ktoré sú metabolizované prostredníctvom CYP2C19 (napríklad lanzoprazol, ezomeprazol, s-mefenytóin), čo si môže vyžadovať úpravy dávkovania/klinické monitorovanie. Substráty CYP2C19 hodnotené v štúdiách liekových interakcií zahŕňajú omeprazol a escitalopram (tabuľka 2).

#### *Lieky metabolizované CYP2C9*

Viekirax podávaný s dasabuvirom alebo bez neho nemal vplyv na expozície substrátu CYP2C9 warfarínu. Nepredpokladá sa, že by iné substráty CYP2C9, nesteroidné protizápalové lieky (napríklad ibuprofén), antidiabetiká (napríklad glimepirid, glipizid) vyžadovali úpravu dávky.

#### *Lieky metabolizované CYP2D6 alebo CYP1A2*

Viekirax podávaný s dasabuvirom alebo bez neho nemal vplyv na expozície substrátu CYP2D6/CYP1A2 duloxetínu. Expozície substrátu CYP1A2 cyklobenzaprínu boli znížené. U iných substrátov CYP1A2 (napr. ciprofloxacín, cyklobenzaprín, teofylín a kofeín) môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky. Nepredpokladá sa, že by substráty CYP2D6 (napr. desipramín, metoprolol a dextrometorfán) vyžadovali úpravu dávky.

#### *Lieky vylučované obličkami pomocou transportných proteínov*

Ombitasvir, paritaprevir a ritonavir neinhibujú organický aniónový transportér (OAT1) *in vivo*, ako je to pozorovateľné z neprítomnosti interakcie s tenofovirom (substrát OAT1). Štúdie *in vitro* ukazujú, že ombitasvir, paritaprevir a ritonavir nie sú inhibítormi organických kationových transportérov (OCT2), organických aniónových transportérov (OAT3) alebo multiliekových a toxíny vylučujúcich proteínov (MATE1 a MATE2K) v klinicky významných koncentráciách.

Nepredpokladá sa preto, že by mal Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho vplyv na lieky, ktoré sú primárne vylučované obličkami, pomocou týchto transportérov (pozri časť 5.2).

#### Potenciál iných liekov ovplyvňovať farmakokinetické vlastnosti paritapreviru, ombitasviru a dasabuviru

#### *Lieky, ktoré inhibujú CYP3A4*

Súbežné podávanie Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho so silnými inhibítormi CYP3A4 môže zvýšiť koncentrácie paritapreviru (pozri časť 4.3 a tabuľku 2).

#### *Induktory enzýmov*

Predpokladá sa, že súbežné podávanie Viekiraxu a dasabuviru s liekmi, ktoré sú stredne silnými alebo silnými induktormi enzýmov, zníži plazmatické koncentrácie dasabuviru, ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru a zníži ich terapeutický účinok. Príklady kontraindikovaných induktorov enzýmov sú uvedené v časti 4.3 a tabuľke 2.

### *Lieky, ktoré inhibujú CYP3A4 a transportné proteíny*

Paritaprevir sa vylučuje prostredníctvom metabolizmu, ktorý je sprostredkovaný CYP3A4 a žľou (substrát pečeneých transportérov AOTP1B1, P-gp a BCRP). Je potrebná opatnosť pri súbežnom podávaní Viekiraxu s liekmi, ktoré sú strednými inhibítormi CYP3A4, ako aj inhibítormi viacerých transportérov (P-gp, BCRP a/alebo OATP1B1/OATP1B3). Tieto lieky môžu vykazovať klinicky významné zvýšenie expozícií paritapreviru (napríklad ritonavir plus atazanavir alebo erytromycín alebo diltiazem alebo verapamil).

### *Lieky, ktoré inhibujú transportné proteíny*

Silné inhibítory P-gp, BCRP, AOTP1B1 a/alebo OATP1B3 majú potenciál zvýšiť expozíciu paritapreviru. Nepredpokladá sa, že by sa inhibícia týchto transportérov preukázala klinicky významným zvýšením expozícií ombitasviru a dasabuviru.

### Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

Súbežné podávanie Viekiraxu s dasabuvirom a bez neho, môže viesť k zmene funkcie pečene, odporúča sa pravidelne sledovať hodnoty medzinárodného normalizovaného pomeru (International Normalized Ratio, INR).

### Štúdie liekových interakcií

Odporúčania pre súbežné podávanie Viekiraxu s dasabuvirom a bez neho pre celý rad liekov je uvedený v tabuľke 2.

Ak už pacient užíva liek(y) alebo začína užívať nejaký liek počas užívania Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho, v prípade ktorého/ktorých sa predpokladá potenciál pre liekové interakcie, je potrebné zvážiť úpravu dávky súbežne podávaného lieku resp. liekov alebo príslušné klinické monitorovanie (pozri tabuľku 2).

Ak sa vykonajú úpravy dávok súbežne podávaných liekov z dôvodu liečby Viekiraxom alebo Viekiraxom s dasabuvirom, dávky majú byť znovu upravené po tom, ako sa podávanie Viekiraxu alebo Viekiraxu s dasabuvirom ukončí.

Tabuľka 2 uvádza pomocou metódy pomeru priemerov najmenších štvorcov (90 % interval spoľahlivosti) vplyv na koncentráciu Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho a súbežne podávaných liekov.

Rozsah interakcií pri podávaní s liekmi, ktoré sú uvedené v tabuľke 2, je podobný ( $\leq 25$  % rozdiel pomocou metódy pomeru priemerov najmenších štvorcov) pre Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho, pokiaľ nie je uvedené inak. Liekové interakcie boli hodnotené pre režim Viekirax a dasabuvir so súbežne podávaným karbamazepínom, furosemidom, zolpidomom, darunavirom dvakrát denne, darunavirom (podávaným večer), atazanavirom (podávaným večer), rilpivirínom, abakavirom/lamivudínom, dolutegravirom, metformínom, sulfametoxazolom/trimetoprimom, cyklobenzaprínom, karisoprodolom, hydrokodónom/paracetamolom alebo diazepamom, ale nie pre režim Viekirax bez dasabuviru. Preto je možné pre tieto lieky extrapolovať výsledky a odporúčania týkajúce sa dávkovania platného pre liečebný režim Viekirax a dasabuvir aj na liečebný režim Viekirax bez dasabuviru.

Smer šípky udáva smer zmeny v expozíciách ( $C_{\max}$  a AUC) v prípade paritapreviru, ombitasviru, dasabuviru a súbežne podávaného lieku ( $\uparrow$  = zvýšenie (o viac ako 20 %),  $\downarrow$  = zníženie (o viac ako 20 %),  $\leftrightarrow$  = žiadna zmena alebo zmena menšia ako 20 %). Tento zoznam nie je uzatvorený.

**Tabuľka 2. Interakcie medzi Viekiraxom s dasabuvirom alebo bez neho a inými liekmi**

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky	
<b>ANTAGONISTY ALFA-1 ADRENORECEPTOROV</b>							
Alfuzosín Mechanizmus: inhibícia CYP3A ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↑ alfuzosín				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
<b>AMINOSALICYLÁTY</b>							
Sulfasalazín Mechanizmus: inhibícia BCRP paritaprevirom, ritonavirom a dasabuvirom.	Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↑ sulfasalazín				Pri súbežnom podávaní sulfasalazínu s Viekiraxom s dasabuvirom alebo bez neho je potrebná opatnosť.	
<b>BLOKÁTORY RECEPTOROV PRE ANGIOTENZÍN</b>							
Valsartan Losartan Kandesartan Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 a/alebo OATP1B paritaprevirom.	Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↑ valsartan ↑ losartan ↑ kandesartan				Odporúča sa klinické monitorovanie a zníženie dávkovania pri súbežnom podávaní blokátorov receptorov angiotenzínu a Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho.	
<b>ANTIANGINÓZA/ANTIARYTMIKÁ</b>							
Amiodarón Dizopyramid Dronedarón Chinidín Ranolazín Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavirom.	Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↑ amiodarón ↑ dizopyramid ↑ dronedarón ↑ chinidín ↑ ranolazín				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3)	
Digoxín 0,5 mg jednorazová dávka Mechanizmus: inhibícia P-gp paritaprevirom, ritonavirom a dasabuvirom.	Viekirax + dasabuvir	↔ digoxín	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Aj keď v prípade digoxínu nie je potrebná žiadna úprava dávkovania, odporúča sa primerané monitorovanie sérových hladín digoxínu.	
		↔ 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	↑ digoxín	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)		Znížte dávku digoxínu o 30 - 50 %. Odporúča sa primerané monitorovanie hladín digoxínu v sére.
		↔ ombitasvir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
↔ paritaprevir							

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVANÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
<b>ANTIBIOTIKÁ (PRE SYSTÉMOVÉ PODANIE)</b>						
Klaritromycín Telitromycín Mechanizmus: inhibícia CYP3A4/P-gp klaritromycínom a ritonavírom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↑ klaritromycín ↑ telitromycín ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Erytromycín Mechanizmus: inhibícia CYP3A4/P-gp erytromycínom, paritaprevírom, ritonavírom a dasabuvírom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↑ erytromycín ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Podanie Viekiraxu s alebo bez dasabuvíru s erytromycínom môže zvýšiť koncentrácie erytromycínu a paritaprevíru. Odporúča sa opatrnosť.
Kyselina fusidová Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↑ kyselina fusidová				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Sulfametoazol, Trimetoprim 800/160 mg dvakrát denne Mechanizmus: zvýšenie dasabuvíru pravdepodobne dôsledkom inhibície CYP2C8 trimetopri- mom	Viekirax + dasabuvir	↑ sulfametoazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	Nie je nutná úprava dávkovania Viekiraxu s dasabuvírom alebo bez neho.
		↑ trimetoprim	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 dasabuvíru	Nesledovalo sa. Očakáva sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuvíru.					
<b>ANTINEOPLASTIKÁ/INHIBITORY KINÁZ</b>						
Enkorafenib Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↑ enkorafenib				Súbežné podávanie môže viesť k zvýšenému riziku nežiaducich účinkov. Podrobnosti o súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A pozrite v súhrne charakteristických vlastností pre enkorafenib.
Apalutamid Enzalutamid Mitotán	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVANÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
Mechanizmus: indukcia CYP3A4 apalutamidom, enzalutamidom alebo mitotánom.						
Fostamatinib  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ fostamatinib				Súbežné podávanie môže viesť k zvýšenému riziku nežiaducich účinkov. Podrobnosti o súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A pozrite v súhrne charakteristických vlastností pre fostamatinib.
Ibrutinib  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ ibrutinib				Súbežné podávanie môže viesť k zvýšenému riziku nežiaducich účinkov. Podrobnosti o súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A pozrite v súhrne charakteristických vlastností pre ibrutinib.
Imatinib  Mechanizmus: inhibícia BCRP paritaprevirom, ritonavírom a dasabuvírom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ imatinib				Odporúča sa klinické monitorovanie a nižšie dávkovanie imatinibu.
<b>ANTIKOAGULANCIA</b>						
Warfarín  5 mg jednorazová dávka a iné antagonisty vitamínu K	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarín	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Aj keď v prípade warfarínu sa neočakáva žiadna zmena vo farmakokinetike,, odporúča sa pravidelné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u všetkých antagonistov vitamínu K. Je to z dôvodu zmien funkcie pečene počas liečby Viekiraxom s dasabuvírom alebo bez neho.
		↔ S-warfarín	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 (0,89-1,18)	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-warfarín	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.			
		↔ S-warfarín				
		↔ paritaprevir				
		↔ ombitasvir				
Dabigatráne- texilát	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ dabigatránetexilát				Viekirax bez dasabuviru môže zvýšiť plazmatické koncentrácie

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVANÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
Mechanizmus: inhibícia intestinálneho P-gp paritaprevirom a ritonavirovom.						dabigatránetaxilátu. Používajte s opatnosťou.
<b>ANTIKONVULZÍVA</b>						
Karbamazepín  200 mg jedenkrát denne a potom 200 mg dvakrát denne  Mechanizmus: indukcia CYP3A4 karbamazepínom.	Viekirax + dasabuvir	↔ karbamazepín	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
		↓ karbamazepín 10, 11-epoxid	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	nevzťahuje sa	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	nevzťahuje sa	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	nevzťahuje sa	
Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa, predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.					
Fenobarbital  Mechanizmus: indukcia CYP3A4 fenobarbitalom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Fenytoín  Mechanizmus: indukcia CYP3A4 fenytoínom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
S-mefenytóin  Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavirovom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↓ S-mefenytóin				Pre S-mefenytóin môže byť potrebné klinické monitorovanie a úprava dávkovania.
<b>ANTIDEPRESÍVA</b>						
Escitalopram  10 mg jednorazová dávka	Viekirax + dasabuvir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	nevzťahuje sa	Nie je nutná úprava dávkovania escitalopramu.
		↑ S-desmetylcitalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	nevzťahuje sa	
		↔ 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	↓ escitalopram	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.			

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky	
		↔ S-desmetylcitalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	nevzťahuje sa		
		↔ ombitasvir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
		↔ paritaprevir					
Duloxetín 60 mg jednorazová dávka	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetín	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	nevzťahuje sa	Nie je nutná úprava dávkovania duloxetínu alebo Viekiraxu s dasabuvírom alebo bez neho.	
		↔ 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	↔ duloxetín	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
		↔ ombitasvir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
↔ paritaprevir		1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)			
Trazodón  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ trazodón				Trazodón sa má používať s opatnosťou a má sa zväžiť nižšie dávkovanie trazodónu.	
<b>ANTIDIURETICKÉ HORMÓNY</b>							
Konivaptán  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4/P-gp konivaptánom a paritaprevírom/ritonavírom/ombitasvírom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ konivaptán ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>							
Ketokonazol 400 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4/P-gp ketokonazolom a paritaprevírom/ritonavírom/ombitasvírom.	Viekirax s dasabuvírom	↑ ketokonazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	nevzťahuje sa	Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	nevzťahuje sa		
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	nevzťahuje sa		
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	nevzťahuje sa		
	Viekirax bez dasabuviru	↑ ketokonazol	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
		↑ ombitasvir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
↑ paritaprevir		1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	nevzťahuje sa			



Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVANÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
Itrakonazol Posakonazol  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 a/alebo P-gp itrakonazolom, posakonazolom a paritaprevirom /ritonavirovom/ ombitasvirom.	Viekirax + dasabuvir  Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ itrakonazol ↑ posakonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Vorikonazol  Mechanizmus: indukcia CYP2C19 a CYP3A4 ritonavirovom.	Viekirax s dasabuvirovom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakávané u rýchlych CYP2C19 metabolizérov:  ↓ vorikonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir  Nesledovalo sa. Očakávané u pomalých CYP2C19 metabolizérov:  ↑ vorikonazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTIURATIKÁ</b>						
Kolchicín  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavirovom.	Viekirax s dasabuvirovom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ kolchicín				Zníženie dávkovania kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom sa odporúča u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene, ak je nutná liečba Viekiraxom s dasabuvirovom alebo bez neho. U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je používanie kolchicínu s Viekiraxom a dasabuvirovom alebo bez neho kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).
<b>ANTIHISTAMINIKÁ</b>						
Astemizol  Terfenadín  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavirovom.	Viekirax s dasabuvirovom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ astemizol/terfenadín				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Fexofenadín  Mechanizmus: inhibícia OATP1B1 paritaprevirom.	Viekirax s dasabuvirovom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ fexofenadín				Pri súbežnom podávaní Viekiraxu s dasabuvirovom alebo bez neho s fexofenadínom je nutná opatnosť.

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
<b>ANTIHYPERLIPIDEMIKÁ</b>						
Gemfibrozil 600 mg dvakrát denne	Paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	nevzťahuje sa	Súbežné používanie Viekiraxu s dasabuvirom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05- 13,99)	nevzťahuje sa	
Mechanizmus: zvýšenie expozície dasabuviru je pravdepodob- ne dôsledkom inhibície CYP2C8 a zvýšenie paritapreviru pravdepodob- ne dôsledkom inhibície OATP1B1 gemfibrozii- lom.	Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa. Nepredpokladajú sa žiadne interakcie, ak sa gemfibrozil používa v kombinácii s Viekiraxom bez dasabuviru.			Nie je nutná úprava dávkovania gemfibrozilu. Nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu.	
Lomitapid  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonaviirom.	Viekirax s dasabuvi- rom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ lomitapid			Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
<b>ANTITUBERKULOTIKÁ</b>						
Rifampicín  Mechanizmus: indukcia CYP3A4 rifampicínom.	Viekirax + dasabuvir alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
<b>ANTIPSYCHOTIKÁ</b>						
Lurazidón Pimozid Kvetiapín  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonaviirom.	Viekirax s dasabuvi- rom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ pimozid, ↑ kvetiapín ↑ lurazidón			Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
<b>ANTIAGREGANCIA</b>						
Tikagrelor  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonaviirom.	Viekirax s dasabuvi- rom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ tikagrelor			Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
<b>PERORÁLNE ANTIDIABETIKÁ, BIGUANIDY</b>						
Metformín	Viekirax + dasabuvir	↓ metformín	0,77 (0,71-0,83)	0,90 (0,84-0,97)	NA	Nie je nutná úprava dávkovania metoformínu
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,98-1,04)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky	
500 mg jednorazová dávka		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61-1,03)	1,22 (1,13-1,31)	a Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho.	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78-0,94)	0,95 (0,84-1,07)		
	Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa. Očakáva podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.					
<b>BLOKÁTORY VÁPNIKOVÉHO KANÁLA</b>							
Amlodipín  5 mg jednorazová dávka  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipín	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	nevzťahuje sa	Zníženie dávkovania amlodipínu o 50 % a sledovanie klinických účinkov u pacienta.	
		↔ 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	Nesledovalo sa: Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.						
Diltiazem Verapamil  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4/ P-gp.	Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ diltiazem, verapamil  ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir				Odporúča sa opatnosť kvôli očakávanému zvýšeniu expozícií paritapreviru.  Odporúča sa zníženie dávkovania a klinické monitorovanie pri súbežnom podávaní blokátorov kalciového kanála a Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho.	
Nifedipín  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4.	Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ nifedipín				Odporúča sa zníženie dávkovania a klinické monitorovanie pri súbežnom podávaní blokátorov kalciového kanála a Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho.	
<b>KONTRACEPTÍVA</b>							
Etinylestradiol /norgestimát  0,035/0,25 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: pravdepodobne v dôsledku inhibície UGT paritaprevirom, ombitasvirom a dasabuvirom.	Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho	↔ etinylestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Perorálne kontraceptíva obsahujúce etinylestradiol sú kontraindikované (pozri časť 4.3).	
		Metabolity norgestimátu:					
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)		
		↑ nor-elgestromín	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)				

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
Noretindrón (len progestínová tableta)  0,35 mg jedenkrát denne.	Viekirax + dasabuvir	↔ nor- etindrón	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	Nie je nutná úprava dávkovania noretindrónu alebo Viekiraxu s dasabu- virom alebo bez neho.
		↔ 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	Nesledovalo sa. Očakáva sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
<b>DIURETIKÁ</b>						
Furosemid  20 mg jednorazová dávka  Mechanizmus: pravdepodobne v dôsledku inhibície UGT1A1 paritaprevi- rom, ombitas- virom a dasa- buvírom.	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemid	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	nevzťahuje sa	Pacienti majú byť sledovaní na klinické účinky; môže byť potrebné zníženie dávkovania 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)	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa. Očakáva sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				Nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu s dasabuvírom alebo bez neho.
<b>ERGOTAMÍNOVÉ ALKALOIDY</b>						
Ergotamín Dihydroergo- tamín Ergonivín Metylergomet- rín  Mechanizmus: Inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax s dasabuvi- rom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ deriváty ergotu			Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
<b>GLUKOKORTIKOSTEROIDY (INHALAČNÉ)</b>						
Flutikazón  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax s dasabuvi- rom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ flutikazón			Súbežné používanie flutikazónu môže zvýšiť systémovú expozíciu flutikazónom. Súbežné podávanie Viekiraxu a flutikazónu, obzvlášť, dlhodobé podávanie, sa má začať iba ak možný benefit liečby prevyšuje riziko systémového účinku kortikosteroidu (pozri časť 4.3).	
<b>GASTROINTESTINÁLNE LIEKY (PROPULSÍVA)</b>						
Cisaprid  Mechanizmus:	Viekirax s dasabuvi- rom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ cisaprid			Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky	
inhibícia CYP3A4 ritonavírom.							
<b>ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HCV</b>							
Sofosbuvir  400 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: Inhibícia BCRP a P-gp paritaprevirom, ritonavírom a dasabuvírom.	Viekirax + dasabuvir	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38-1,88)	2,12 (1,91-2,37)	NA	Nie je nutná úprava dávkovania sofosbuviru a Viekiraxu s dasabuvírom alebo bez neho.	
		↑ GS-331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA		
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88-0,96)		
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67-1,01)		
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76-0,95)		
Viekirax bez dasabuviru	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.						
<b>RASTLINNÉ PRODUKTY</b>							
Eubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)  Mechanizmus indukcia CYP3A4 ľubovníkom bodkovaným.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
<b>ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HIV: INHIBÍTORE PROTEÁZ</b>							
Všeobecné poznámky o liečbe pacientov súbežne infikovaných HIV, vrátane diskusie o rôznych antiretrovírusových režimoch, ktoré možno použiť, pozrite, prosím, v časti 4.4 (Liečba pacientov so súbežnou infekciou vírusom HIV).							
Atazanavir  300 mg jedenkrát denne (podávaný v tú istú dobu)  Mechanizmus: zvýšenie expozícií paritapreviru môže byť dôsledkom inhibície OATP1B1/B3 a CYP3A spôsobenej atazanavírom.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	Odporúčaná dávka atazanaviru je 300 mg, bez ritonaviru, v kombinácii s Viekiraxom s dasabuvírom. Atazanavir musí byť podaný v tú istú dobu ako Viekirax s dasabuvírom. Dávka ritonaviru vo Viekiraxe bude poskytovať zlepšenie farmakokinetiky.  Nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu s dasabuvírom.  Liečba atazanavírom + Viekirax bez dasabuviru sa neodporúča (↑ 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	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)		
Atazanavir/ritonavir  300/100 mg raz denne  (podávané po 12 hodinách)	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	Kombinácia atazanaviru a Viekiraxu + dasabuviru spôsobuje zvýšenie hladiny bilirubínu, najmä keď je ribavirín súčasťou liečebného režimu	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)		
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)		
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)		

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
Mechanizmus: zvýšenie expozícií paritapreviru môže byť dôsledkom inhibície OATP1B1/B3 a CYP3A atazanavirom a CYP3A ďalšou dávkou ritonaviru.	Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa: Očakáva sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				v prípade hepatitídy C (pozri časti 4.4 a 4.8).
Darunavir  800 mg jedenkrát denne (užívaný v tú istú dobu)  Mechanizmus: neznámy.	Viekirax + dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	Odporúčaná dávka darunaviru je 800 mg jedenkrát denne, bez ritonaviru ak je podávaný v tú istú dobu ako Viekirax + dasabuvir (dávka ritonaviru vo Viekiraxe bude poskytovať darunaviru zlepšenie farmakokinetiky). Tento režim môže byť použitý pri absencii rozsiahlej rezistencie voči inhibítoru proteázy (t.j. nedostatok mutácií spojených s rezistenciou v súvislosti s darunavirom), pozri aj časť 4.4.  Nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu s dasabuvirom.  Darunavir v kombinácii s Viekiraxom + dasabuvirom sa neodporúča u pacientov s rozsiahlou rezistenciou voči inhibítoru proteázy.  Liečba darunavirom + Viekiraxom bez dasabuviru sa neodporúča - (↑ paritaprevir).
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax bez dasabuviru	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ ombitasvir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.			
↑ paritaprevir		2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)		
Darunavir/ritonavir  600/100 mg dvakrát denne  Mechanizmus: neznámy.	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
	Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa. Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
Darunavir/ritonavir  800/100 mg jedenkrát denne  (podávané po 12 hodinách)  Mechanizmus: neznámy.	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa: Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
Lopinavir/ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
400/100 mg dvakrát denne <sup>1</sup>  Mechanizmus: zvýšenie expozícií paritapreviru môže byť dôsledkom inhibície CYP3A/efluxových transportérov lopinavirom a vyššou dávkou ritonaviru.		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax bez dasabuviru	↔ lopinavir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.			
		↑ ombitasvir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.			
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)	
Indinavir Sachinavir Tipranavir  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 proteázovými inhibítormi.	Viekirax s dasabuviro m alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ paritaprevir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HIV: NENUKLEOZIDOVÉ INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY</b>						
Rilpivirín <sup>2</sup>  25 mg jedenkrát denne podávaný ráno s jedlom <sup>1</sup>  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonaviro m.	Viekirax s dasabuviro m	↑ rilpivirín	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	O súbežnom podávaní Viekiraxu s rilpivirínom jedenkrát denne sa má uvažovať len u pacientov bez známeho predĺženia QT intervalu a bez ďalších súbežne podávaných liekov spôsobujúcich predĺženie QT intervalu. Ak sa táto kombinácia používa, je nutné vykonávať opakované monitorovanie EKG, pozri časť 4.4. Nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu s dasabuviro m alebo bez neho.
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
	Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa. Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
Efavirenz/ emtricitabín/ tenofovir dizoproxilfu- marát  600/300/ 200 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: možná induk-	Viekirax s dasabuviro m alebo bez neho	Súbežné podávanie efavirenu (induktor enzýmov) pre režimy s paritaprevirom /ritonaviro m + dasabuviro m malo za následok zvýšenie hladín ALT a v dôsledku toho predčasné ukončenie štúdie.			Súbežné používanie s efavirenzom je kontraindikované (pozri časť 4.3).	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
cia CYP3A4 efavirenzom.						
Nevirapín eltravirín	Viekirax s dasabuvir- rom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HIV: INTEGRÁZOVÉ INHIBÍTORE</b>						
Dolutegravir  50 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: možná inhibícia UGT1A1 paritaprevi- rom, dasabuvi- rom a ombitasvirom a inhibícia CYP3A4 ritonaviro- m.	Viekirax + dasabuvir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	Nie je nutná úprava dávkovania dolutegraviru a Viekiraxu s dasabuvir- rom alebo bez neho.
		↔ 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	Nesledovalo sa. Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
Raltegravir  400 mg dvakrát denne  Mechanizmus: zvýšenie expozícií raltegraviru môže byť výsledkom inhibície UGT1A1 paritaprevi- rom, ombitas- virom a dasa- buvir-rom.	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Nie je potrebná úprava dávkovania raltegraviru alebo Viekiraxu s dasabu- vir-rom alebo bez neho.
		Pri súbežnom podávaní neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny v expozíciách (na základe porovnania s historickými dátami) dasabuviru, paritapreviru a ombitasviru.				
	Viekirax bez dasabuviru	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Pri súbežnom podávaní neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny v expozíciách (na základe porovnania s historickými dátami) dasabuviru, paritapreviru a ombitasviru.				
<b>ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HIV: NUKLEOZIDOVÉ INHIBÍTORE</b>						
Abakavir/ lamivudín  600/300 mg jedenkrát denne	Viekirax + dasabuvir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	Nie je nutná úprava dávkovania abakaviru alebo lamivudínu a Viekiraxu s dasabuvir- rom alebo bez neho.
		↓ lamivudín	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	Nesledovalo sa. Očakáva sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
Emtricitabín/ tenofovir	Viekirax + dasabuvir	↔ emtrici- tabín	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Nie je potrebná úprava dávkovania emtricitabínu/



Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky	
200 mg jedenkrát denne/300 mg jedenkrát denne.		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	tenofoviru a Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho.	
		↔ 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	↔ emtricitabín	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)		
		↔ ombitasvir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)		
<b>ANTIVIROTIKÁ NA LIEČBU HIV: LIEKY NA ZLEPŠENIE FARMAKOKINETIKY</b>							
Režimy obsahujúce kobicistát  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 kobicistátom.	Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).	
<b>INHIBÍTOR HMG-CoA REDUKTÁZY</b>							
Rosuvastatín  5 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: inhibícia OATP1B pôsobením paritapreviru a inhibícia BCRP paritaprevirom, ritonavirovom alebo dasabuvirom.	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatín	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť 5 mg (pozri časť 4.4).	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)		
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	Nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu s dasabuvirom.	
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)		
	Viekirax bez dasabuviru	↑ rosuvastatín	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	Maximálna denná dávka rosuvastatínu má byť 10 mg (pozri časť 4.4).  Nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu.	
		↔ ombitasvir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
-↑ paritaprevir		1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)			
Pravastatín  10 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: inhibícia OATP1B1 paritaprevirom.	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatín	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	nevzťahuje sa	Znížiť dávkovnicie pravastatínu o 50 %.	
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)		
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	Nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho.	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)		
	Viekirax bez dasabuviru	↑ pravastatín	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
		↔ ombitasvir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
Fluvastatín  Mechanizmus: inhibícia OATP1B/BCRP paritaprevirom.  Pitavastatín  Mechanizmus: inhibícia OATP1B paritaprevirom.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ fluvastatín  ↑ pitavastatín				Súbežné používanie s fluvastatínom a pitavastatínom sa neodporúča (pozri časť 4.4). Počas liečby Viekiraxom sa odporúča dočasné pozastavenie podávania fluvastatínu a pitavastatínu. Ak je počas liečby nutná liečba statínmi, je možný prechod na pravastatín alebo rosuvastatín so zníženou dávkou.
Lovastatín Simvastatín Atorvastatín  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4/OATP1B.	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ lovastatín, simvastatín, atorvastatín				Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>						
Cyklosporín  30 mg jedenkrát denne jednorazová dávka <sup>3</sup>  Mechanizmus: vplyv na cyklosporín je dôsledkom inhibície CYP3A4 ritonavírom a zvýšenie expozícií paritapreviru môže byť dôsledkom inhibície OATP/BCRP/P-gp cyklosporínom.	Viekirax s dasabuvírom	↑ cyklosporín	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Pri začatí súbežného podávania s Viekiraxom podávajte jednu pätinu celkovej dennej dávky cyklosporínu raz denne s Viekiraxom. Monitorujte hladiny cyklosporínu a upravte dávkovanie a/alebo frekvenciu dávkovania podľa potreby.  Nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu s dasabuvírom alebo bez neho.
		↔ 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 dasabuvíru	↑ cyklosporín	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuvíru.			
		↑ paritaprevir	1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)	
Everolimus  0,75 mg jednorazová dávka	Viekirax + dasabuvir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) <sup>4</sup>	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVANÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
Mechanizmus: vplyv na everolimus je dôsledkom inhibície CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa: Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				s dostupnými silami lieku. (pozri časť 4.4).
Sirolimus  0,5 mg  jednorazová dávka <sup>5</sup>  Mechanizmus: vplyv na sirolimus je dôsledkom inhibície CYP3A4 ritonavírom	Viekirax + dasabuvir	↑ sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) <sup>6</sup>	Súbežné používanie sirolimu s Viekiraxom a dasabuvírom sa neodporúča, pokiaľ prínosy neprevyšujú riziká (pozri časť 4.4). Ak sa používa sirolimus spolu s Viekiraxom + dasabuvírom podávajúte sirolimus 0,2 mg dvakrát týždenne (každé 3 alebo 4 dni v tie isté dva dni v týždni). Koncentrácie sirolimu v krvi monitorujte každých 4 až 7 dní, až kým 3 po sebe nasledujúce minimálne hladiny nevykážu stabilné koncentrácie sirolimu. Dávka sirolimu a/alebo frekvencia dávkovania sa má upraviť podľa potreby.  5 dní po ukončení liečby Viekiraxom + dasabuvírom treba obnoviť dávku a frekvenciu dávkovania sirolimu, ktorá bola určená pred používaním Viekiraxu spolu s pravidelným monitorovaním koncentrácie sirolimu v krvi.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
	Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa: Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
Takrolimus  2 mg jednorazová dávka <sup>7</sup>  Mechanizmus: vplyv na takrolimus je dôsledkom inhibície CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax s dasabuvírom	↑ takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Súbežné používanie takrolimu s Viekiraxom a dasabuvírom sa neodporúča, pokiaľ prínosy neprevyšujú riziká (pozri časť 4.4). Pri súbežnom používaní takrolimu s Viekiraxom a dasabuvírom sa takrolimus nemá podávať v deň začatia liečby Viekiraxom a dasabuvírom. Nasledujúci deň po začatí liečby Viekiraxom a dasabuvírom začnite opäť podávať takrolimus
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		Viekirax bez dasabuviru	↑ takrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	
		↔ ombitasvir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.			
		↓ paritaprevir				

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
						v zníženej dávke podľa koncentrácie takrolimu v krvi. Odporúčané dávkovanie takrolimu je 0,5 mg každých 7 dní.  Celkovú koncentráciu takrolimu v krvi je potrebné monitorovať na začiatku a počas súbežného podávania s Viekiraxom a dasabuvirom a dávka a/alebo frekvencia dávkovania sa má upraviť podľa potreby. Po ukončení liečby Viekiraxom a dasabuvirom sa má vhodná dávka a frekvencia dávkovania upraviť podľa celkovej koncentrácie takrolimu v krvi.
<b>INHALAČNÉ BETA AGONISTY</b>						
Salmeterol  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ salmeterol				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>INZULÍNOVÉ SEKRETAGOGÁ</b>						
Repaglinid  Mechanizmus: inhibícia OATP1B1 paritaprevirom.	Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ repaglinid				Zvýšená opatnosť a zníženie dávkovania môžu byť nutné pri súbežnom podávaní repaglinidu s Viekiraxom s alebo bez dasabuvírom.
<b>MYORELAXANCIA</b>						
Karisoprodol 250 mg jednorazová dávka  Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavírom.	Viekirax s dasabuvirom	↓ karisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	Nie je nutná úprava dávkovania karisoprodolu; zvýšte dávkovanie, ak je to klinicky indikované.
		↔ 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 dasabuvírom	Nesledovalo sa. Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuvírom.				
Cyklobenzaprín 5 mg jednorazová dávka	Viekirax s dasabuvirom	↓ Cyklobenzaprín	0,68 (0,61-0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Nie je nutná úprava dávkovania cyklobenzaprínu; zvýšte dávkovanie, ak je to klinicky indikované.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98-1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01-1,25)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
Mechanizmus: možná znížená indukcia CYP1A2 ritonavírom.		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07-1,18)	
	Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa. Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
<b>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ</b>						
Paracetamol (keď sa podáva fixná kombinácia hydrokodón/paracetamol)  300 mg jednorazová dávka	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamol	1,02 (0,89-1,18)	1,17 (1,09-1,26)	NA	Nie je nutná úprava dávkovania paracetamolu pri podávaní s Viekiraxom s dasabuvirom alebo bez neho.
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90-0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97-1,26)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01-1,26)	1,12 (1,05-1,19)	1,16 (1,08-1,25)	
	Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa. Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
Hydrokodón (keď sa podáva fixná kombinácia hydrokodón/paracetamol)  5 mg jednorazová dávka  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax + dasabuvir	↑ hydrokodón	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	Pri podávaní Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho je potrebné zväžiť zníženie dávkovania hydrokodónu o 50 % a/alebo klinické monitorovanie .
	Viekirax bez dasabuviru	Nesledovalo sa. Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
<b>ÓPIOIDY</b>						
Metadón  20-120 mg jedenkrát denne <sup>8</sup>	Viekirax s dasabuvirom	↔ R-Metadón	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	Nie je potrebná úprava dávkovania metadónu a Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho.
		↔ S-Metadón	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevir /ombitasvir/dasabuvir ((na základe porovnania medzi jednotlivými štúdiami)				
	Viekirax bez dasabuviru	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
Buprenorfín/naloxón  4-24 mg/ 1-6 mg jedenkrát denne <sup>8</sup>	Viekirax + dasabuvir	↑ buprenofín	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	Nie je potrebná úprava dávkovania buprenorfínu/naloxónu a Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho.
		↑ norbuprenofín	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ naloxón	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	nevzťahuje sa	
		↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir ((na základe porovnania medzi jednotlivými štúdiami)				
Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom	Viekirax bez dasabuviru	↑ buprenofín	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	
		↑ norbuprenofín				

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVANÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
a inhibícia UGT paritaprevirom, ombitasvirom a dasabuvirom.		↔ naloxón	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.			
		↔ ombitasvir/paritaprevir ((na základe porovnania medzi jednotlivými štúdiami)				
<b>INHIBÍTORE FOSFODIESTERÁZY (PDE-5)</b>						
Sildenafil (ak je užívaný pri liečbe pľúcnej hypertenzie)  Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavirovom.	Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ sildenafil				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY</b>						
Omeprazol  40 mg jedenkrát denne  Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavirovom.	Viekirax s dasabuvirovom	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	nevzťahuje sa	Ak je to klinicky indikované, má sa použiť vyššie dávkovanie omeprazolu.  Nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho.
		↔ 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)	nevzťahuje sa	
		↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	Veľkosť interakcie bola podobná, ako bolo pozorované v prípade Viekiraxu + dasabuviru.			
Ezomeprazol  Lanzoprazol  Mechanizmus: indukcia CYP2C19 ritonavirovom.	Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↓ ezomeprazol, lanzoprazol				Ak je to klinicky indikované, má sa použiť vyššie dávkovanie ezomeprazolu/ lanzoprazolu.
<b>SEDATÍVA / HYPNOTIKÁ</b>						
Zolpidem  5 mg jednorazová dávka	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	nevzťahuje sa	Nie je potrebná úprava dávkovania zolpidemu.  Nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho.
		↔ 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	Nesledovalo sa. Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuviru.				
Alprazolam	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	nevzťahuje sa	Odporúča sa klinické monitorovanie pacientov. Je možné zväziť zníženie dávkovania alprazolamu
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
0,5 mg jednorazová dávka		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	na základe klinickej odpovede.  Nie je potrebná úprava dávkovania Viekiraxu s dasabuvírom alebo bez neho.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
Mechanizmus: inhibícia CYP3A4 ritonavírom.	Viekirax bez dasabuvíru	Nesledovalo sa. Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuvíru.				
Perorálny midazolam Triazolam	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ midazolam alebo triazolam				Súbežné používanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).  Pri súbežnom podávaní parenterálneho midazolamu s Viekiraxom s dasabuvírom alebo bez neho sa má vykonať starostlivé klinické monitorovanie respiračnej depresie a/alebo predĺženia sedácie a má sa zvážiť úprava dávkovania.
Diazepam  2 mg jednorazová dávka	Viekirax + dasabuvir	↓ diazepam	1,18 (1,07-1,30)	0,78 (0,73-0,82)	NA	Nie je potrebná úprava dávkovania diazepam, zvýšte dávkovanie, ak je to klinicky indikované.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
	Viekirax bez dasabuvíru	Nesledovalo sa. Predpokladá sa podobný účinok, ako bol zaznamenaný v prípade Viekiraxu + dasabuvíru.				
<b>HORMÓNY ŠTÍTNEJ ŽLÁZY</b>						
Levotyroxín	Viekirax s dasabuvírom alebo bez neho	Nesledovalo sa. Očakáva sa:  ↑ levotyroxín				Môže byť potrebné klinické monitorovanie a úprava dávkovania.
<p>1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg jedenkrát denne (podávaný večer) bol podávaný aj s Viekiraxom s dasabuvírom alebo bez neho. Účinok priamo pôsobiacich antivirotik a lopinavíru na C<sub>max</sub> a AUC bol podobný ako účinok, ktorý bol pozorovaný, keď bol lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne podávaný s Viekiraxom s dasabuvírom alebo bez neho.</p> <p>2. Rilpivirín bol v iných dvoch ramenách štúdie podávaný aj s jedlom vo večerných hodinách a v noci 4 hodiny po večeri s Viekiraxom + dasabuvírom. Účinok na expozície rilpivirínu bol podobný ako účinok, ktorý bol pozorovaný, keď bol rilpivirín podávaný ráno s jedlom s Viekiraxom + dasabuvírom (ako je ukázané v tabuľke vyššie).</p>						

Liek/Možný mechanizmus interakcie	PODÁVA-NÝ S	ÚČINOK	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>trough</sub>	Klinické poznámky
<p>3. Cyklosporín 100 mg podávaný samostatne, 10 mg podávaný s Viekiraxom a 30 mg podávaný s Viekiraxom + dasabuvirom. Pomery cyklosporínu normalizované na dávku sú uvedené pre interakciu s Viekiraxom s dasabuvirom alebo bez neho.</p> <p>4. C<sub>12</sub>:= koncentrácia 12 hodín po jednorazovej dávke everolimu.</p> <p>5. Sirolimus 2 mg bol podávaný samostatne, 0,5 mg bolo podaných s Viekiraxom + dasabuvirom. Pomery sirolimu normalizované na dávku sú uvedené pre interakciu s Viekiraxom a dasabuvirom.</p> <p>6. C<sub>24</sub>:= koncentrácia 24 hodín po jednorazovej dávke cyklosporínu, takrolimu alebo sirolimu.</p> <p>7. Takrolimus 2 mg bol podávaný samostatne, 0,5 mg bolo podávané s Viekiraxom a 2 mg boli podávané s Viekiraxom + dasabuvirom. Pomery takrolimu normalizované na dávku sú uvedené pre interakciu s Viekiraxom s dasabuvirom alebo bez neho.</p> <p>8. Parametre normalizované na dávku zaznamenané pre metadón, buprenorfín a naloxón.</p> <p>Poznámka: Dávky používané pre Viekirax a dasabuvir boli: paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, ombitasvir 25 mg jedenkrát denne a dasabuvir 400 mg dvakrát denne alebo 250 mg dvakrát denne. Expozície získané pri 400 mg a 250 mg tabletách dasabuviru sú rovnaké. Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho bol podávaný formou opakovaných dávok vo všetkých štúdiách liekových interakcií s výnimkou štúdií liekových interakcií s karbamazepínom, gemfibrozilom, ketokonazolom a sulfametoxazolom/trimetoprimom.</p>						

### Pediatrická populácia

Štúdie liekových interakcií sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Je nutná mimoriadna opatrnosť, aby nedošlo ku gravidite pacientok alebo partneriek pacientov, keď sa podáva Viekirax v kombinácii s ribavirínom. Boli preukázané významné teratogénne a/alebo embryocídne účinky u všetkých zvieracích druhov vystavených ribavirínu; preto je použitie ribavirínu kontraindikované u žien, ktoré sú gravidné, a mužov, ktorých partnerky sú gravidné. Ďalšie informácie, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín.

*Pacientky:* Ženy vo fertilnom veku nemajú dostávať ribavirín, pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú formu antikoncepcie počas liečby ribavirínom a počas 4 mesiacov po ukončení liečby. Etinylestradiol je kontraindikovaný v kombinácii s Viekiraxom (pozri časti 4.3 a 4.4).

*Pacienti a ich partnerky:* Buď mužskí pacienti, alebo ich partnerky vo fertilnom veku musia používať účinnú formu antikoncepcie počas liečby ribavirínom a počas 7 mesiacov po ukončení liečby.

#### Gravidita

K dispozícii sú veľmi obmedzené dáta o používaní Viekiraxu u gravidných žien. Štúdie s ombitasvirom a paritaprevirom/ritonavírom u zvierat preukázali vznik malformácií (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe. Viekirax sa nemá používať v gravidite alebo u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

Ak je ribavirín podávaný súbežne s Viekiraxom, platia kontraindikácie týkajúce sa použitia ribavirínu počas gravidity (pozri aj súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín).

#### Dojčenie



Nie je známe, či sa paritaprevir/ritonavir alebo ombitasvir a ich metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie účinnej látky a metabolitov v mlieku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na možné riziko vzniku nežiaducich reakcií na tento liek u dojčených detí je nutné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Viekiraxom, a to s prihliadnutím na dôležitosť liečby pre matku. V prípade pacientov užívajúcich ribavirín treba brať do úvahy aj súhrn charakteristických vlastností lieku pre ribavirín.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o vplyve Viekiraxu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Viekirax nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Je potrebné informovať pacientov, že počas liečby Viekiraxom v kombinácii s dasabuvirom a ribavirínom bola hlásená únava (pozri časť 4.8).

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

U pacientov užívajúcich Viekirax a dasabuvir s ribavirínom boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (viac ako 20 % pacientov) únava a nevoľnosť. Podiel pacientov, ktorí trvale ukončili liečbu z dôvodu nežiaducich reakcií, bol 0,2 % (5/2044) a 4,8 % (99/2044) pacientov malo dávku ribavirínu zníženú z dôvodu nežiaducich reakcií.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Súhrn bezpečnostného profilu je založený na súhrnných údajoch z klinických skúšaní fázy 2 a 3 u jedincov, ktorí dostávali Viekirax a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho. Väčšina nežiaducich účinkov uvedených v tabuľke 3 mala stupeň závažnosti 1 v liečebných režimoch s Viekiraxom a dasabuvirom.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ) alebo veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ).

**Tabuľka 3. Nežiaduce liekové reakcie zistené pri Viekiraxe v kombinácii s dasabuvirom s ribavirínom alebo bez neho**

<b>Frekvencia</b>	<b>Viekirax + dasabuvir + ribavirín* N = 2044</b>	<b>Viekirax + dasabuvir N = 588</b>
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		
Časté	Anémia	
<i>Poruchy imunitného systému</i>		
Neznáma frekvencia	Anafylaktické reakcie	Anafylaktické reakcie
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		
Menej časté	Dehydratácia	
<i>Psychické poruchy</i>		
Veľmi časté	Nespavosť	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		
Veľmi časté	Nevôľnosť, Hnačka	
Časté	Vracanie	
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		
Neznáma frekvencia	Dekompenzácia pečene a zlyhanie pečene	Dekompenzácia pečene a zlyhanie pečene
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		
Veľmi časté	Svrbenie	
Časté		Svrbenie
Zriedkavé	Angioedém	Angioedém
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
Veľmi časté	Asténia Únava	

\*Súbor údajov zahŕňa všetkých pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 1 v skúšaníach fázy 2 a 3, vrátane pacientov s cirhózou.

Poznámka: Pre laboratórne abnormality pozri tabuľku 4.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

V porovnaní s jedincami bez cirhózy, u jedincov s kompenzovanou cirhózou bola zvýšená miera nepriamej hyperbilirubinémie, keď bol ribavirín súčasťou režimu.

#### *Abnormálne hodnoty výsledkov laboratórnych vyšetrení*

Zmeny vybraných laboratórnych parametrov sú uvedené v tabuľke 4. Tabuľka na porovnanie hodnôt v stĺpcoch vedľa seba je uvedená pre zjednodušenie prezentácie; priame porovnanie by sa nemalo vykonávať naprieč skúšaniami z dôvodu odlišného usporiadania skúšaní.

**Tabuľka 4. Vybrané laboratórne abnormality, ktoré sa objavili počas liečby**

Laboratórne parametre	SAPPHIRE I a II	PEARL II, III a IV	TURQUOISE II (pacienti s cirhózou)
	Viekirax a dasabuvir + ribavirín 12 týždňov N = 770 n (%)	Viekirax a dasabuvir 12 týždňov N = 509 n (%)	Viekirax a dasabuvir + ribavirín 12 alebo 24 týždňov N = 380 n (%)
<b>ALT</b>			
>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 %)
<b>Hemoglobín</b>			
<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 %)
<b>Celkový bilirubín</b>			
>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: Horná hranica normálnych hodnôt podľa testovacieho laboratória.			

#### Zvýšenie sérového ALT

V súhrnnej analýze klinických skúšaní s Viekiraxom a dasabuvirom s ribavirínom alebo bez neho sa u 1 % pacientov vyskytli sérové hladiny ALT vyššie ako 5-násobok hornej hranice normálnych hodnôt po začatí liečby. Vzhľadom na to, že výskyt takéhoto zvýšenia hladín bol 26 % u žien užívajúcich súbežne lieky obsahujúce etinylestradiol, tieto lieky sú kontraindikované s Viekiraxom s dasabuvirom alebo bez neho. Žiaden nárast výskytu zvýšenia ALT nebol pozorovaný pri iných typoch estrogénov, ktoré sú bežne používané pri hormonálnej substitučnej liečbe (napríklad estradiol a konjugované estrogény). Zvýšenie ALT bolo zvyčajne asymptomatické, obyčajne sa vyskytlo počas prvých 4 týždňov liečby (priemerná doba 20 dní, rozsah 8 - 57 dní) a väčšina odznela v priebehu liečby. Dvaja pacienti prerušili užívanie Viekiraxu a dasabuviru pre zvýšenú hladinu ALT, vrátane jednej pacientky na etinylestradiole. Traja pacienti prerušili užívanie Viekiraxu a dasabuviru na jeden deň až sedem dní, vrátane jednej pacientky na etinylestradiole. Väčšina týchto prípadov zvýšenia hladiny ALT bola prechodná a bola posúdená ako súvisiaca s liečivom. Zvýšenia hladín ALT neboli zvyčajne spojené so zvýšeniami hladín bilirubínu. Cirhóza nebola rizikovým faktorom pre zvýšenú hladinu ALT (pozri časť 4.4).

#### Zvýšenie sérového bilirubínu

Prechodné zvýšenie hladiny bilirubínu v sére (predovšetkým nepriame) bolo pozorované u pacientov užívajúcich Viekirax a dasabuvir s ribavirínom a súviselo s inhibíciou transportérov bilirubínu OATP1B1/1B3 pôsobením paritapreviru a s hemolýzou vyvolanou ribavirínom. Zvýšené hladiny bilirubínu sa vyskytli po začatí liečby, vyvrcholil v 1. týždni štúdie a zvyčajne odzneli v priebehu liečby. Zvýšené hladiny bilirubínu neboli spojené so zvýšením hladiny aminotransferáz. Frekvencia zvýšenia hladiny nekonjugovaného bilirubínu bola nižšia u pacientov, ktorí nedostávali ribavirín.

#### Pacienti po transplantácii pečene

Celkový bezpečnostný profil u pacientov infikovaných HCV po transplantácii pečene, ktorým bol podávaný Viekirax a dasabuvir a ribavirín (popri imunosupresívnych liekoch), bol podobný ako u pacientov liečených Viekiraxom a dasabuvirom a ribavirínom v klinických skúšaní fázy 3, hoci výskyt niektorých nežiaducich reakcií bol zvýšený. 10 pacientov (29,4 %) malo aspoň jednu hodnotu hemoglobínu po začiatku liečby nižšiu ako 10 g/dl. U 10 z 34 pacientov (29,4 %), bola upravená

dávka ribavirínu v dôsledku zníženia hemoglobínu a u 2,9 % (1/34) bola liečba ribavirínom prerušená. Úprava dávkovania ribavirínu nemala vplyv na dosiahnutie SVR. U 5 pacientov bolo nutné podanie erytropoetínu; všetci títo pacienti začali užívať ribavirín v počiatočnej dávke 1000 - 1200 mg denne. Ani jeden pacient nedostal transfúziu krvi.

#### Pacienti so súbežnou infekciou HIV/HCV

Celkový bezpečnostný profil u pacientov infikovaných HCV so súbežnou infekciou HIV-1 bol podobný ako u pacientov s monoinfekciou HCV. Prechodné zvýšenie celkového bilirubínu > 3 x ULN (väčšinou nepriame) sa vyskytlo u 17 (27,0 %) pacientov; 15 z týchto pacientov bol podávaný atazanavir. U žiadneho z pacientov s hyperbilirubinémiou sa nevyskytlo súčasné zvýšenie hodnôt aminotransferáz.

#### Pacienti infikovaní GT1 s cirhózou alebo bez nej so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu (ESRD)

Viekirax a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho boli hodnotené u 68 pacientov s infekciou genotypu 1 s cirhózou alebo bez nej, ktorí mali závažnú poruchu funkcie obličiek alebo ESRD (pozri časť 5.1). Celkový bezpečnostný profil u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek bol podobný ako v predchádzajúcich štúdiách fázy 3 u pacientov bez závažnej poruchy funkcie obličiek, s výnimkou toho, že väčší podiel pacientov potreboval intervenciu v dôsledku zníženia sérového hemoglobínu súvisiaceho s ribavirínom. Priemerná hladina hemoglobínu na začiatku liečby bola 12,1 g/dl a priemerný pokles hemoglobínu na konci liečby u pacientov užívajúcich RBV bol 1,2 g/dl. U 39 z 50 pacientov, ktorí boli liečení ribavirínom, bolo nutné prerušiť podávanie ribavirínu a 11 z týchto pacientov bolo liečených aj erytropoetínom. Štyria pacienti mali hladinu hemoglobínu < 8 g/dl. Dvaja pacienti dostali transfúziu krvi. Nežiaduce účinky v podobe anémie neboli pozorované u 18 pacientov infikovaných GT1b, ktorí nedostávali ribavirín. Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho bol hodnotený aj bez ribavirínu u 18 pacientov infikovaných GT1a a GT4; v týchto skupinách neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky v podobe anémie.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť Viekiraxu u detí a dospelých vo veku do 18 rokov nebola zatiaľ stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).**

## **4.9 Predávkovanie**

Najvyššia zdokumentovaná jednorazová dávka podaná zdravým dobrovoľníkom bola 400 mg paritapreviru (so 100 mg ritonaviru), 200 mg ritonaviru (so 100 mg paritapreviru) a 350 mg ombitasviru. Neboli pozorované žiadne nežiaduce reakcie v súvislosti s paritaprevirom, ritonavírom alebo s ombitasvirom. Prechodné zvýšenie hladiny nekonjugovaného bilirubínu boli pozorované pri najvyšších dávkach paritapreviru/ritonaviru. V prípade predávkovania sa odporúča, aby bol pacient sledovaný pre prípadné známky alebo príznaky nežiaducich reakcií alebo účinkov a aby sa okamžite začalo s vhodnou symptomatickou liečbou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká, ATC kód: J05AP53

#### Mechanizmus účinku

Keď sa Viekirax podáva súbežne s dasabuvirom, spája tri priamo pôsobiace antivirotiká s odlišnými mechanizmami účinku a neprekrývajúcimi sa profilmi rezistencie, a tak zasahuje HCV vo viacerých štádiách životného cyklu vírusu. Farmakologické vlastnosti dasabuviru sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.

#### *Ritonavir*

Ritonavir nie je aktívny proti HCV. Ritonavir je inhibítorom CYP3A, ktorý zvyšuje systémovú expozíciu substrátu CYP3A paritapreviru.

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir je inhibítorom HCV NS5A, ktorý je nevyhnutný pre vírusovú replikáciu.

#### *Paritaprevir*

Paritaprevir je inhibítorom proteázy HCV NS3/4A, ktorá je nevyhnutná pre proteolytické štiepenie HCV polyproteínu (kódovaný do zrelej formy proteínov NS3, NS4A, NS4B, NS5A, a NS5B) a je nevyhnutná pre vírusovú replikáciu.

#### Aktivita v bunkovej kultúre a/alebo biochemických štúdiách

#### *Ombitasvir*

EC<sub>50</sub> ombitasviru proti genotypu kmeňov 1a-H77 respektíve 1b-Con1 v testoch zameraných na replikónové bunkové kultúry HCV mal hodnoty 14,1 respektíve 5 pM. Aktivita ombitasviru bola oslabená 11- až 13-násobne v prítomnosti 40 % ľudskej plazmy. Priemerná hodnota EC<sub>50</sub> ombitasviru proti replikónom obsahujúcim NS5A z panela doteraz neliečených izolátov v teste zameranom na replikónové bunkové kultúry HCV bola 0,66 pM (rozsah 0,35 až 0,88 pM, n = 11) respektíve 1,0 pM (rozsah 0,74 až 1,5 pM, n = 11) v uvedenom poradí. Ombitasvir má hodnoty EC<sub>50</sub> 12; 4,3; 19; 1,7; 3,2 a 366 pM proti replikónovým bunkovým líniam tvoreným s NS5A z jednotlivých izolátov predstavujúcich genotypy 2a, 2b, 3a, 4a, 5a a 6a v uvedenom poradí.

#### *Paritaprevir*

EC<sub>50</sub> paritapreviru proti kmeňom genotypu 1a-H77 respektíve 1b-Con1 HCV v teste zameranom na replikónové bunkové kultúry mal hodnoty 1,0 respektíve 0,21 nM. Aktivita paritapreviru bola oslabená 24- až 27-násobne v prítomnosti 40 % ľudskej plazmy. Priemerná hodnota EC<sub>50</sub> paritapreviru proti replikónom obsahujúcim NS3 z panela doteraz neliečených izolátov genotypu 1a a 1b v teste zameranom na replikónové bunkové kultúry HCV bola 0,86 nM (rozsah 0,43 až 1,87 nM, n = 11) respektíve 0,06 nM (rozsah 0,03 až 0,09 nM, n = 9) v uvedenom poradí. Paritaprevir mal hodnotu EC<sub>50</sub> 5,3 nM proti 2a-JFH-1 replikónovej bunkovej línii, a hodnoty EC<sub>50</sub> 19; 0,09 a 0,68 nM proti replikónovým bunkovým líniam s obsahom NS3 z jedného izolátu každého genotypu 3a, 4a a 6a v uvedenom poradí.

Ritonavir nevykazoval priamy antivírusový účinok na replikáciu subgenómového replikónu HCV a prítomnosť ritonaviru nemá vplyv na antivírusovú aktivitu paritapreviru *in vitro*.

## Rezistencia

### *V bunkovej kultúre*

#### Genotyp 1

Mutácie NS3 respektíve NS5B, identifikované v bunkových kultúrach alebo počas klinických skúšaní fázy 2b a 3, ktoré vedú k rezistencii voči paritapreviru a ombitasviru boli fenotypicky charakterizované na zodpovedajúcich replikónoch genotypov 1a a 1b.

V prípade genotypu 1a viedla substitúcia F43L, R155K, A156T a D168A/H/V/Y v NS3 HCV k zníženiu citlivosti na paritaprevir. V replikóne genotypu 1a bola aktivita paritapreviru znížená 20-násobne substitúciou F43L, 37-násobne substitúciou R155K a 17 násobne substitúciou A156T. Aktivita paritapreviru bola znížená 96-násobne substitúciou D168V a 50-násobne až 219-násobne substitúciou každého z ostatných D168. Aktivita paritaprevir v prípade genotypu 1a nebola významne ovplyvnená (menej než 3-násobne alebo 3-násobne) jednotlivými substitúciami V36A/M, V55I, Y56H, Q80K alebo E357K. Dvojité mutácie, vrátane kombinácií V36LM, F43L, Y56H, Q80K alebo E357K s R155K alebo so substitúciou D168 viedli k zníženiu aktivity paritapreviru o ďalší 2- až 3-násobok vzhľadom k samostatnej substitúcii R155K alebo D168. V replikóne genotypu 1b bola aktivita paritapreviru znížená 76-násobne a 159-násobne a 337-násobne substitúciou D168A, D168V a D168Y v uvedenom poradí. Samotná Y56H nemohla byť vyhodnotená vzhľadom na nízku schopnosť replikácie, avšak kombinácia Y56H a D168A/V/Y znížila aktivitu paritapreviru 700- až 4118-násobne.

V prípade genotypu 1a viedli substitúcie M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N, a M28V + Q30R v NS5A HCV k zníženiu citlivosti na ombitasvir. V replikóne genotypu 1a bola aktivita ombitasviru znížená 896-, 58- a 243-násobne substitúciou M28T/V a H58D v uvedenom poradí, a 1326-, 800-, 155-násobne a 1675-násobne substitúciou Q30E/R, L31V a Y93C/H/N v uvedenom poradí. Y93H, Y93N alebo M28V v kombinácii s Q30R znížili aktivitu ombitasviru viac ako 42 802-násobne. V prípade genotypu 1b viedla substitúcia L28T, L31F/V, ako aj Y93H samostatne alebo v kombinácii s L28M, R30Q, L31F/M/V alebo P58S v NS5A HCV k zníženiu citlivosti na ombitasvir. V replikóne genotypu 1b bola aktivita ombitasviru znížená o menej ako 10-násobok mutáciami na aminokyselinových pozíciách 30 a 31. Aktivita ombitasviru bola znížená 661-násobne, 77-násobne, 284-násobne a 142-násobne oproti substitúciám L28T, Y93H, R30Q v kombinácii s Y93H a L31M v kombinácii s Y93H genotypu 1b v uvedenom poradí. Všetky ostatné dvojité substitúcie Y93H v kombinácii so substitúciami na pozíciách 28, 31 alebo 58 viedli k zníženiu aktivity ombitasviru viac ako 400-násobne.

#### Genotyp 4

V prípade genotypu 4a bola odolnosť voči paritapreviru alebo ombitasviru mutáciami v NS3 respektíve NS5A identifikovanými v bunkovej kultúre fenotypovo charakterizovaná. Substitúcia R155C, A156T/V a D168H/V v NS3 HCV viedla k zníženiu citlivosti na paritaprevir 40- až 323-násobne. Substitúcia L28 v NS5A HCV viedla k zníženiu citlivosti na ombitasvir 21-násobne.

#### *Vplyv východiskových substitúcií/polymorfizmov HCV na výsledok liečby*

Súhrnná analýza pacientov s infekciou HCV genotypu 1 liečených ombitasvirom, paritaprevirom a dasabuvirom (nenukleozidový inhibítor NS5B) s ribavirínom alebo bez neho v klinických skúšaníach fázy 2b a 3 bola vykonaná s cieľom preskúmať vzťah medzi východiskovými substitúciami/polymorfizmami NS3/4A, NS5A alebo NS5B a výsledkom liečby v odporúčaných režimoch.

Vo viac ako 500 východiskových vzorkách genotypu 1a v tejto analýze najčastejšie pozorovanými mutáciami spojenými s rezistenciou boli M28V (7,4 %) v NS5A a S556G (2,9 %) v NS5B. Q80K, aj keď je to veľmi rozšírený polymorfizmus u NS3 (41,2 % vzoriek), udeľuje minimálnu rezistenciu na paritaprevir. Mutácie spojené s rezistenciou na aminokyselinových pozíciách R155 a D168 v NS3 boli pozorované len zriedka (menej ako 1 %) vo východiskovom stave. Vo viac ako 200 východiskových

vzorkách genotypu 1b v tejto analýze najčastejšie pozorovanými mutáciami spojenými s rezistenciou boli Y93H (7,5 %) v NS5A, C316N (17,0 %) a S556G (15 %) v NS5B. Vzhľadom na nízku početnosť virologických zlyhaní, ktoré boli pozorované pri odporúčaných liečebných režimoch pre pacientov infikovaných HCV genotypu 1a a 1b, sa zdá, že prítomnosť východiskových mutácií má malý vplyv na pravdepodobnosť dosiahnutia SVR.

#### V klinických štúdiách

Z 2 510 pacientov infikovaných infekciou HCV genotypu 1, ktorí boli v klinických štúdiách fázy 2b a 3 liečení pomocou režimov obsahujúcich ombitasvir, paritaprevir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho (počas 8, 12, alebo 24 týždňov) prišlo celkovo u 74 subjektov (3 %) k virologickému zlyhaniu (najmä k relapsu po ukončení liečby). Mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, a ich prevalencia v týchto populáciách s virologickým zlyhaním, sú uvedené v tabuľke 5. U 67 pacientov infikovaných genotypom 1a boli mutácie NS3 pozorované u 50 pacientov, mutácie NS5A boli pozorované u 46 pacientov, mutácie NS5B boli pozorované u 37 pacientov a mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, boli pozorované u všetkých 3 cieľov liečby u 30 pacientoch. U 7 pacientov infikovaných genotypom 1b mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, boli v NS3 pozorované u 4 pacientov, u NS5A u 2 pacientov a u NS5B aj NS5A u 1 pacienta. Ani jeden pacient infikovaný genotypom 1b nemal mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, u všetkých 3 cieľov liečby.

**Tabuľka 5. Aminokyselinové substitúcie, ktoré sa objavili počas liečby, v súhrnnej analýze režimov Viekiraxu a dasabuviru s RBV a bez neho v klinických skúšaní fázy 2b a fázy 3 (N = 2510)**

Cieľ	Emergentné aminokyselinové substitúcie <sup>a</sup>	Genotyp 1a N = 67 <sup>b</sup> % (n)	Genotyp 1b N = 7 % (n)
NS3	V55I <sup>c</sup>	6 (4)	--
	Y56H <sup>c</sup>	9 (6)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	I132V <sup>c</sup>	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A <sup>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup>	<5 %	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V <sup>c</sup>	9 (6)	--
	Q30R <sup>c</sup>	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 %	--

- Pozorované aspoň u 2 pacientov rovnakého podtypu.
- N = 66 pre cieľ NS5B.
- Substitúcie boli pozorované v kombinácii s ďalšími emergentnými substitúciami v NS3 na pozícii R155 alebo D168.
- Pozorované v kombinácii u pacientov infikovaných genotypom 1b.
- Pozorované v kombinácii u 6 % (4/67) pacientov .

Poznámka: Nasledujúce mutácie boli identifikované v bunkovej kultúre, ale neboli také, ktoré sa objavili počas liečby: NS3 mutácie A156T v genotype 1a, a R155Q a D168H v genotype 1b; NS5A mutácie Y93C/H v genotype 1a, a L31F/V alebo Y93H v kombinácii s L28M, L31F/V alebo P58S v genotype 1b; a NS5B mutácie Y448H v genotype 1a, a M414T a Y448H v genotype 1b.

### Pretrvávajúce substitúcie spojených s rezistenciou

Pretrvávajúce aminokyselinových substitúcií spojených s rezistenciou voči paritapreviru, ombitasviru a dasabuviru v NS3, NS5A respektíve NS5B bolo vyhodnocované u pacientov infikovaných genotypom 1a v skúšaní fázy 2b. Mutácie V36A/M, R155K alebo D168V, ktoré sa objavili počas liečby paritaprevirom, boli pozorované v NS3 u 47 pacientov. Mutácie M28T, M28V alebo Q30R v NS5A, ktoré sa objavili počas liečby ombitasvirom, boli pozorované u 32 pacientov. Mutácie M414T, G554S, S556G, G558R alebo D559G/N v NS5B, ktoré sa objavili počas liečby dasabuvrirom, boli pozorované u 34 pacientov.

NS3 mutácie V36A/M a R155K a NS5B mutácie M414T a S556G zostali detegovateľné aj v 48. týždni po liečbe, zatiaľ čo NS3 mutácia D168V a všetky ostatné NS5B mutácie neboli v 48. týždni po liečbe pozorované. Všetky mutácie, ktoré sa objavili počas liečby, v NS5A zostali detegovateľné aj v 48. týždni po liečbe. Vzhľadom na vysokú mieru SVR u genotypu 1b nebolo možné stanoviť trendy v pretrvávanií mutácií, ktoré sa objavili počas liečby, v tomto genotype.

Skutočnosť, že vírus obsahujúci substitúciu spojenú s rezistenciou, nebol detegovaný, neznamená, že rezistentný vírus už nie je prítomný v klinicky významných množstvách. Dlhodobý klinický vplyv vzniku alebo pretrvávania vírusu obsahujúceho substitúcie spojené s rezistenciou voči Viekiraxu a dasabuviru na budúcu liečbu nie je známy.

### Skrížená rezistencia

Skrížená rezistencia sa očakáva medzi inhibítormi NS5A, inhibítormi proteázy NS3/4A a nenukleozidovými inhibítormi NS5B podľa triedy. Nebol skúmaný vplyv predchádzajúcej skúsenosti s liečbou ombitasvirom, paritaprevirom alebo dasabuvrirom na účinnosť iných inhibítorov NS5A, inhibítorov proteázy NS3/4A, alebo inhibítorov NS5B.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Klinické štúdie s účasťou pacientov s infekciou vírusom hepatitídy C genotypu 1*

Účinnosť a bezpečnosť Viekiraxu v kombinácii s dasabuvrirom s ribavirínom alebo bez neho bola hodnotená v ôsmich randomizovaných klinických skúšaní fázy 3, vrátane dvoch štúdií výhradne u pacientov s cirhózou (trieda A podľa Childa-Pugha), u viac ako 2360 pacientov s chronickou hepatítidou C genotypu 1, ako je zhrnuté v tabuľke 6.



**Tabuľka 6. Globálne multicentrické štúdie fázy 3 zamerané na Viekirax a dasabuvir s ribavirínom (RBV) alebo bez neho.**

Štúdia	Počet liečených pacientov	HCV genotyp (GT)	Súhrn usporiadania štúdie
<b>Predtým neliečení, bez cirhózy</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Rameno A: Viekirax a dasabuvir + RBV Rameno B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Rameno A: Viekirax a dasabuvir + RBV Rameno B: Viekirax a dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Rameno A: Viekirax a dasabuvir + RBV Rameno B: Viekirax a dasabuvir
GARNET (otvorená)	166	GT1b	Viekirax a dasabuvir (8 týždňov)
<b>Predtým liečení peginterferómom + ribavirínom, bez cirhózy</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Rameno A: Viekirax a dasabuvir + RBV Rameno B: Placebo
PEARL II (otvorená)	179	GT1b	Rameno A: Viekirax a dasabuvir + RBV Rameno B: Viekirax a dasabuvir
<b>Predtým neliečení a liečení peginterferómom + ribavirínom, s kompenzovanou cirhózou</b>			
TURQUOISE II (otvorená)	380	GT1	Rameno A: Viekirax a dasabuvir + RBV (12 týždňov) Rameno B: Viekirax a dasabuvir + RBV (24 týždňov)
TURQUOISE III (otvorená)	60	GT1b	Viekirax a dasabuvir (12 týždňov)

Vo všetkých ôsmich skúšaní bola dávka Viekiraxu 25 mg/150 mg/100 mg jedenkrát denne a dávka dasabuviru 250 mg dvakrát denne. U pacientov, ktorí dostávali ribavirín, bola dávka ribavirínu 1000 mg na deň v prípade pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 75 kg alebo 1200 mg na deň v prípade pacientov s telesnou hmotnosťou väčšou než alebo rovnajúcou sa 75 kg.

Trvalá virologická odpoveď (SVR) bola primárnym cieľovým ukazovateľom pre stanovenie vyliečenia z HCV v štúdiách fázy 3 a bola definovaná ako nekvantifikovateľná alebo nedetegovateľná HCV RNA 12 týždňov po ukončení liečby (SVR12). Dĺžka liečby bola pevne stanovená v každom skúšaní a nebola determinovaná hladinami HCV RNA u subjektov (algoritmus bez ohľadu na odpoveď). Hodnoty HCV RNA v plazme sa počas klinických skúšaní merali pomocou testu COBAS TaqMan® HCV (verzia 2.0), na použitie so systémom High Pure System (okrem GARNET, v ktorej sa použil COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test v2.0). Skúška systému High Pure mala dolný limit kvantifikácie (LLOQ) 25 IU na ml a skúška AmpliPrep mala dolný limit kvantifikácie 15 IU na ml.

#### *Klinické skúšania u predtým neliečených dospelých*

##### *SAPPHIRE-I – genotyp 1, predtým neliečení pacienti, bez cirhózy*

Dizajn: randomizované, globálne multicentrické, dvojito zaslepené, placebom kontrolované  
Liečba: Viekirax a dasabuvir s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 týždňov

Liečení pacienti (N = 631) mali priemerný vek 52 rokov (rozsah: 18 až 70 rokov); 54,5 % z nich boli muži; 5,4 % boli černoši; 15,2 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 79,1 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 15,4 % malo portálnu fibrózu

(F2) a 8,7 % malo premostujúcu fibrózu (F3); 67,7 % malo infekciu HCV genotypu 1a; 32,3 % malo infekciu HCV genotypu 1b.

**Tabuľka 7. SVR12 u predtým neliečených pacientov infikovaných genotypom 1 v štúdiu SAPPHERE-I**

Výsledok liečby	Viekirax a dasabuvir s RBV počas 12 týždňov		
	n/N	%	95 % CI
<b>Celková SVR12</b>	456/473	96,4	94,7; 98,1
HCV genotyp 1a	308/322	95,7	93,4; 97,9
HCV genotyp 1b	148/151	98,0	95,8; 100,0
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>			
VF počas liečby <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Relaps	7/463	1,5	
Iné <sup>b</sup>	9/473	1,9	

- a. Potvrdené hodnoty HCV  $\geq 25$  IU/ml po HCV RNA  $< 25$  IU/ml v priebehu liečby, potvrdený nárast o 1 log<sub>10</sub> IU/ml v HCV RNA z najnižšej úrovne, alebo HCV RNA trvalo  $\geq 25$  IU/ml pri liečbe trvajúcej aspoň 6 týždňov.
- b. Ostatné zahŕňa predčasné ukončenie liečby, ktoré nebolo z dôvodu virologického zlyhania a chýbajúcich hodnôt HCV RNA v termíne potvrdenia SVR12.

U žiadnych pacientov s infekciou HCV genotypu 1b sa nevyskytlo virologické zlyhanie počas liečby a u jedného pacienta s infekciou HCV genotypu 1b sa vyskytol relaps.

*PEARL-III – genotyp 1b, predtým neliečení pacienti, bez cirhózy*

Dizajn: randomizované, globálne muticentrické, dvojito zaslepené, s kontrolovaným režimom  
 Liečba: Viekirax a dasabuvir bez ribavirínu alebo s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 týždňov

Liečení pacienti (N = 419) mali priemerný vek 50 rokov (rozsah: 19 až 70 rokov); 45,8 % z nich boli muži; 4,8 % boli černosi; 9,3 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 73,3 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 20,3 % malo portálnu fibrózu (F2) a 10,0 % malo premostujúcu fibrózu (F3).

**Tabuľka 8. SVR12 u predtým neliečených pacientov infikovaných genotypom 1b v štúdiu PEARL-III**

Výsledok liečby	Viekirax a dasabuvir počas 12 týždňov					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95 % CI	n/N	%	95 % CI
<b>Celková SVR12</b>	209/210	99,5	98,6; 100,0	20/209	100	98,2; 100,0
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>						
VF počas liečby	1/210	0,5		0/209	0	
Relaps	0/210	0		0/209	0	
Iné	0/210	0		0/209	0	

*PEARL-IV – genotyp 1a, predtým neliečení pacienti, bez cirhózy*

Dizajn: randomizované, globálne muticentrické, dvojito zaslepené, s kontrolovaným režimom

Liečba: Viekirax a dasabuvir bez ribavirínu alebo s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 týždňov

Liečení pacienti (N = 305) mali priemerný vek 54 rokov (rozsah: 19 až 70 rokov); 65,2 % z nich boli muži; 11,8 % boli černosi; 20,7 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 86,6 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 18,4 % malo portálnu fibrózu (F2) a 17,7 % malo premostujúcu fibrózu (F3).

**Tabuľka 9. SVR12 u predtým neliečených pacientov infikovaných genotypom 1a v štúdií PEARL-IV**

Výsledok liečby	Viekirax a dasabuvir počas 12 týždňov					
	S RBV			Bez RBV		
	n/N	%	95 % CI	n/N	%	95 % CI
<b>Celková SVR12</b>	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>						
VF počas liečby	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relaps	1/98	1,0		10/194	5,2	
Iné	1/100	1,0		4/205	2,0	

*GARNET – genotyp 1b, predtým neliečení bez cirhózy.*

Dizajn: otvorené, jednoramenné, globálne multicentrické

Liečba: Viekirax a dasabuvir počas 8 týždňov

Priemerný vek liečených pacientov (N = 166) bol 53 rokov (rozmedzie: 22 až 82); 56,6 % boli ženy; 3,0 % boli aziati; 0,6 % boli černosi; 7,2 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 6 000 000 IU na ml; 9 % malo pokročilú fibrózu (F3) a 98,2 % malo infekciu HCV genotypu 1b (jeden pacient mal infekciu genotypu 1a, jeden 1d a jeden 6).

**Tabuľka 10. SVR12 u predtým neliečených pacientov infikovaných genotypom 1b bez cirhózy**

	Viekirax a dasabuvir počas 8 týždňov n/N (%)
SVR <sub>12</sub>	160/163 (98,2)
95 % CI <sup>a</sup>	96,1; 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) <sup>b</sup>
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) <sup>c</sup>

a. Vypočítané pomocou normálnej aproximácie k binomiálnej distribúcii

b. 1 pacient prerušil liečbu z dôvodu jej nedodržania

c. Recidíva u 2/15 pacientov (potvrdená hladina HCV RNA  $\geq$  15 IU/ml ml v dobe pred alebo počas uplynutia časového úseku 12 týždňov nutného k hodnoteniu SVR 12 medzi pacientmi s HCV RNA < 15 IU/ml pri poslednom pozorovaní s najmenej 51 dňami liečby).

*Klinické skúšania u dospelých v minulosti liečených peginterferónom + ribavirínom*

*SAPPHIRE-II – genotyp 1, predtým liečení pegIFN + RBV, bez cirhózy*

Dizajn: randomizované, globálne muticentrické, dvojito zaslepené, kontrolované placebom

Liečba: Viekirax a dasabuvir s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 týždňov

Liečení pacienti (N = 394) mali priemerný vek 54 rokov (rozsah: 19 až 71 rokov); 49,0 % boli pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na PegIFN/RBV; 21,8 % boli pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na PegIFN/RBV a 29,2 % boli pacienti s predchádzajúcim relapsom po liečbe PegIFN/RBV; 57,6 % z nich boli muži; 8,1 % boli černoši; 20,6 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 87,1 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU na ml; 17,8 % malo portálnu fibrózu (F2) a 14,5 % malo premostujúcu fibrózu (F3); 58,4 % malo infekciu HCV genotypu 1a; 41,4 % malo infekciu HCV genotypu 1b.

**Tabuľka 11. SVR12 u pacientov v minulosti liečených peginterferónom + ribavirínom infikovaných genotypom 1 v štúdiu SAPPHERE-II**

Výsledok liečby	Viekirax a dasabuvir s RBV počas 12 týždňov		
	n/N	%	95 % CI
<b>Celková SVR12</b>	286/297	96,3	94,1; 98,4
<b>HCV genotyp 1a</b>	166/173	96,0	93,0; 98,9
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
<b>HCV genotyp 1b</b>	119/123	96,7	93,6; 99,9
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>			
VF počas liečby	0/297	0	
Relaps	7/293	2,4	
Iné	4/297	1,3	

U žiadnych pacientov s infekciou HCV genotypu 1b sa nevyskytlo virologické zlyhanie počas liečby a u dvoch pacientov s infekciou HCV genotypu 1b sa vyskytla recidíva.

*PEARL-II – genotyp 1b, predtým liečení pegINF + RBV, bez cirhózy*

Dizajn: randomizované, globálne muticentrické, otvorené  
 Liečba: Viekirax a dasabuvir bez ribavirínu alebo s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 týždňov

Liečení pacienti (N = 179) mali priemerný vek 57 rokov (rozsah: 26 až 70 rokov); 35,2 % boli pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na PegIFN/RBV; 28,5 % boli pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na PegIFN/RBV a 36,3 % boli pacienti s predchádzajúcim relapsom po liečbe PegIFN/RBV; 54,2 % z nich boli muži; 3,9 % boli černoši; 12,8 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 87,7 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 17,9 % malo portálnu fibrózu (F2) a 14,0 % malo premostujúcu fibrózu (F3).

**Tabuľka 12. SVR12 u pacientov v minulosti liečených peginterferónom + ribavirínom infikovaných genotypom 1b v štúdií PEARL-II**

Výsledok liečby	Viekirax a dasabuvir počas 12 týždňov					
	s RBV			bez RBV		
	n/N	%	95 % CI	n/N	%	95 % CI
<b>Celková SVR12</b>	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>						
VF počas liečby	0/88	0		0/91	0	
Relaps	0/88	0		0/91	0	
Iné	2/88	2,3		0/91	0	

*Klinické skúšanie u pacientov s kompenzovanou cirhózou*

*TURQUOISE-II– pacienti, predtým neliečení alebo predtým liečení pegIFN + RBV, s kompenzovanou cirhózou*

Dizajn: randomizované, globálne muticentrické, otvorené

Liečba: Viekirax a dasabuvir s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 alebo 24 týždňov

Liečení pacienti (N = 380) mali priemerný vek 58 rokov (rozsah: 21 až 71 rokov); 42,1 % boli predtým neliečení pacienti, 36,1 % boli pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na PegIFN/RBV; 8,2 % boli pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na PegIFN/RBV, 13,7 % boli pacienti s predchádzajúcim relapsom po liečbe PegIFN/RBV; 70,3 % z nich boli muži; 3,2 % boli černoši; 14,7 % malo počet krvných doštičiek nižší ako  $90 \times 10^9/l$ ; 49,7 % malo hodnotu albumínu nižšiu ako 40 g/l; 86,1 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 24,7 % malo v anamnéze depresiu alebo bipolárnu poruchu; 68,7 % malo infekciu HCV genotypu 1a; 31,3 % malo infekciu HCV genotypu 1b.

**Tabuľka 13. SVR12 pre pacientov infikovaných genotypom 1 s kompenzovanou cirhózou, ktorí boli buď predtým neliečení, alebo boli predtým liečení pegIFN/RBV.**

Výsledok liečby	Viekirax a dasabuvir s RBV					
	12 týždňov			24 týždňov		
	n/N	%	CI <sup>a</sup>	n/N	%	CI <sup>a</sup>
<b>Celková SVR12</b>	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
<b>HCV genotyp 1a</b>	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Predtým neliečení	59/64	92,2		53/56	94,6	
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV genotyp 1b</b>	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Predtým neliečení	22/22	100		18/18	100	
Pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Pacienti s relapsom po predchádzajúcej liečbe pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>						
VF počas liečby	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relaps	12/203	5,9		1/164	0,6	
Ostatné	4/208	1,9		2/172	1,21	

- a. 97,5 % intervaly spoľahlivosti sú používané pre primárne cieľové ukazovatele účinnosti (celková miera SVR12); 95 % intervaly spoľahlivosti sú používané pre dodatočné cieľové ukazovatele účinnosti (hodnoty SVR12 pre pacientov infikovaných HCV genotypu 1a a 1b).

Výskyt relapsov u pacientov s infekciou spôsobenou genotypom 1a s cirhózou pečene podľa východiskových laboratórnych hodnôt je uvedený v tabuľke 14.

**Tabuľka 14. TURQUOISE-II: Výskyt relapsov u pacientov s infekciou spôsobenou genotypom 1a s kompenzovanou cirhózou podľa východiskových laboratórnych hodnôt**

	Viekirax a dasabuvir s RBV 12-týždňové rameno	Viekirax a dasabuvir s RBV 24-týždňové rameno
Počet respondérov na konci liečby	135	113
AFP* < 20 ng/ml, krvné doštičky $\geq 90 \times 10^9/l$ , A albumín $\geq 35$ g/l pred liečbou		
Áno (pre všetky tri parametre uvedené vyššie)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Nie (pre niektorý z vyššie uvedených parametrov)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP = sérový alfa-fetoproteín		

U pacientov so všetkými tromi priaznivými východiskovými laboratórnymi hodnotami (AFP < 20 ng/ml, krvné doštičky  $\geq 90 \times 10^9/l$  a albumín  $\geq 35$  g/l) bol výskyt relapsov podobný u pacientov liečených počas 12 alebo 24 týždňov.

*TURQUOISE-III: pacienti, predtým neliečení alebo predtým liečení pegIFN + RBV s kompenzovanou cirhózou*

Dizajn: globálne muticentrické, otvorené  
 Liečba: Viekirax a dasabuvir bez ribavirínu počas 12 týždňov

60 pacientov bolo randomizovaných a liečených a 60/60 (100 %) dosiahlo SVR12. Hlavné charakteristiky sú uvedené nižšie.

**Tabuľka 15. Hlavné demografické údaje v štúdiu TURQUOISE-III.**

Charakteristika	N = 60
Vek, priemer (rozpätie) roky	60,5 (26 - 78)
Mužské pohlavie, n (%)	37 (61)
Predchádzajúca liečba HCV:	
Predtým neliečení, n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Východiskový albumín, priemer g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
$\geq 35$ , n (%)	50 (83)
Východiskový počet trombocytov, priemer ( $\times 10^9/l$ )	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
$\geq 90$ , n (%)	47 (78)

#### Súhrnné analýzy klinických skúšaní

##### *Trvanie odpovede*

Celkovo 660 pacientov v klinických skúšaníach fázy 2 a 3 malo výsledky HCV RNA tak v časovom bode SVR12, ako aj SVR24. Medzi týmito pacientmi bola pozitívna prediktívna hodnota SVR12 na SVR24 99,8 %.

### Súhrnná analýza účinnosti

V klinických skúšaníach fázy 3 dostávalo 1075 pacientov (vrátane 181 pacientov s kompenzovanou cirhózou) s infekciou HCV genotypu 1 odporúčaný režim (pozri časť 4.2). Tabuľka 16 ukazuje hodnoty SVR pre týchto pacientov.

Spomedzi pacientov, ktorí dostávali odporúčaný režim, celkovo 97 % dosiahlo SVR (medzi ktorými 181 pacientov s kompenzovanou cirhózou dosiahlo 97 % SVR), zatiaľ čo u 0,5 % došlo k virologickému prielomu a u 1,2 % pacientov došlo k relapsu po ukončení liečby.

**Tabuľka 16. Hodnoty SVR12 pre odporúčané liečebné režimy podľa populácií pacientov**

Trvanie liečby	HCV genotyp 1b Viekirax a dasabuvir		HCV genotyp 1a Viekirax a dasabuvir s RBV	
	Bez cirhózy	S kompenzovanou cirhózou	Bez cirhózy	S kompenzovanou cirhózou
	12 týždňov	12 týždňov	12 týždňov	24 týždňov*
Predtým neliečení	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Predtým liečení pegIFN/RBV	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
V minulosti recidíva	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
V minulosti čiasťočná odpoveď	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
V minulosti nulová odpoveď	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Ostatné zlyhania PegIFN/RBV	0	100% (18/18) <sup>†</sup>	0	0
<b>SPOLU</b>	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

<sup>†</sup>Ostatné typy zlyhania PegIFN/RBV zahŕňajú menej dobre zdokumentovanú nulovú odpoveď, recidívu/prielom alebo iné zlyhanie PegIFN.

Viekirax bez ribavirínu a bez dasabuviru bol hodnotený aj u pacientov infikovaných vírusom genotypu 1b v štúdiách fázy 2 M13-393 (PEARL-I) a M12-536. Štúdia PEARL-I bola vykonaná v USA a Európe, M12-536 v Japonsku. Predtým liečení pacienti, ktorí boli skúmaní, boli predovšetkým pacienti s nulovou odpoveďou na liečbu PegIFN/RBV. Dávky ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru boli 25 mg, 150 mg a 100 mg jedenkrát denne v štúdiu PEARL-I, zatiaľ čo dávka paritapreviru bola 100 mg alebo 150 mg v štúdiu M12-536. Trvanie liečby bolo 12 týždňov u doteraz neliečených subjektov, 12 - 24 týždňov u predtým liečených pacientov a 24 týždňov u pacientov s cirhózou. Celkovo 107 zo 113 pacientov bez cirhózy a 147 zo 155 pacientov s cirhózou dosiahlo SVR12 po 12 - 24 týždňoch liečby.

Viekirax s ribavirínom a bez dasabuviru bol hodnotený počas 12-týždňovej liečby u predtým neliečených a liečených pacientov s genotypom 1 bez cirhózy v štúdiu fázy 2 M11-652 (AVIATOR). Dávkovanie paritapreviru bolo 100 mg a 200 mg a ombitasviru 25 mg. Ribavirín bol dávkovaný podľa hmotnosti (1000 mg – 1200 mg denne). Celkovo 72 z 79 predtým neliečených pacientov (45 z 52 GT1a a 27 z 27 GT1b) a 40 zo 45 predtým liečených pacientov (21 z 26 GT1a a 19 z 19 GT1b) dosiahlo SVR12 po 12 týždňoch liečby.

### Vplyv úpravy dávky ribavirínu na pravdepodobnosť dosiahnutia SVR

V klinických skúšaníach fázy 3 u 91,5 % pacientov nebolo v priebehu liečby potrebné vykonať úpravu dávky ribavirínu. U 8,5 % pacientov, u ktorých boli počas liečby vykonané úpravy dávky ribavirínu počas celej liečby.



TURQUOISE-I: pacienti predtým neliečení alebo predtým liečení pegIFN + RBV so súbežnou HCV GT1 alebo GT4/HIV-1 infekciou, bez cirhózy alebo s kompenzovanou cirhózou

Dizajn: randomizované, globálne muticentrické, otvorené  
Liečba: Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho spolu s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti alebo bez neho počas 12 alebo 24 týždňov.

Odporúčania týkajúce sa dávkovania pre pacientov infikovaných HCV so súbežnou infekciou vírusom HIV-1, pozri časť 4.2. Pacienti so súbežnou HCV GT1 alebo 4 pacienti s HIV-1 infekciou boli v stabilnom režime antiretrovírusovej terapie HIV-1 (ART), ktorý zahŕňal atazanavir, raltegravir, dolutegravir (iba časť 2) alebo darunavir (iba časť 1b a časť 2 GT4), posilnený ritonavírom pri súbežnom podávaní tzv. „backbone“ tenofoviru plus emtricitabín alebo lamivudín.

Časť 1 štúdie tvorila pilotná kohorta fázy 2 pozostávajúca z 2 častí, časť 1a (63 pacientov) a časť 1b (22 pacientov). Časť 2 tvorila kohorta fázy 3 pozostávajúca z 233 pacientov.

V časti 1a boli všetci pacienti liečení Viekiraxom a dasabuvirom s ribavirínom počas 12 alebo 24 týždňov. Liečení pacienti (N = 63) mali medián veku 51 rokov (rozsah: 31 až 69); 24 % boli černosi; 19 % malo kompenzovanú cirhózu; 67 % bolo predtým neliečených u 33 % zlyhala predchádzajúca liečba pomocou PegIFN/RBV; 89 % malo infekciu HCV genotypu 1a.

V časti 1b boli všetci pacienti liečení Viekiraxom a dasabuvirom s ribavirínom počas 12 týždňov. Liečení pacienti (N = 22) mali medián veku 54 rokov (rozsah: 34 až 68); 41 % boli černosi; 14 % malo kompenzovanú cirhózu; 86 % bolo predtým neliečených na HCV; u 14 % zlyhala predchádzajúca liečba s pegIFN/RBV; 68 % malo infekciu HCV genotypu 1a.

V časti 2 pacienti s HCV GT1 boli liečení Viekiraxom a dasabuvirom s ribavirínom alebo bez neho počas 12 alebo 24 týždňov. Pacienti s HCV GT4 boli liečení Viekiraxom s ribavirínom počas 12 alebo 24 týždňov. Liečení pacienti (N = 233) mali medián veku 49 rokov (rozsah: 26 až 69); 10 % boli černosi; 12 % malo kompenzovanú cirhózu; 66 % bolo predtým neliečených; u 32 % zlyhala predchádzajúca liečba pegIFN/RBV; u 2 % zlyhala predchádzajúca liečba sofosbuvírom.

V tabuľke 17 je uvedená primárna analýza účinnosti zameraná na SVR12 vykonaná u pacientov s koinfekciou HCV GT1/HIV-1, ktorí dostávali odporúčaný režim v časti 2 štúdie TURQUOISE-I.

**Tabuľka 17. Primárne hodnotenie SVR12 pre časť 2, pacienti s koinfekciou HCV GT1/HIV-1 v štúdiu TURQUOISE-I**

Cieľový ukazovateľ	Viekirax a dasabuvir s ribavirínom alebo bez neho počas 12 alebo 24 týždňov
	N=200a
SVR12, n/N (%) [95 % CI]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Výsledok pre pacientov, ktorí nedosiahli SVR12	
Virologické zlyhanie počas liečby	1
Relaps po liečbe	1
Inéb	4

- Zahŕňa všetkých pacientov s HCV GT1 v časti 2 s výnimkou pacientov z ramena G, ktorí nedostali odporúčaný režim.
- Zahŕňa pacientov, ktorí prerušili v dôsledku nežiaducej udalosti, boli stratení zo sledovania alebo odstúpili, a pacientov s reinfekciou.

Analýzy účinnosti vykonané v iných častiach štúdie preukázali podobne vysoké hodnoty SVR12. V časti 1a dosiahlo SVR12 29/31 (93,5 %) pacientov v 12-týždňovom ramene (95 % CI: 79,3 % – 98,2 %) a 29/32 (90,6 %) pacientov v 24-týždňovom ramene (95 % CI: 75,8 % – 96,8 %). Vyskytol sa 1 relaps v 12-týždňovom ramene a 1 virologické zlyhanie v 24-týždňovom ramene.

V časti 1b dosiahlo SVR12 22/22 (100 %) pacientov (95 % CI: 85,1 %; 100 %). V časti 2 dosiahlo SVR12 27/28 (96,4 %) pacientov s koinfekciou HCV GT4/HIV-1 (95 % CI: 82,3 %; 99,4 %) bez virologických zlyhaní.

Hodnoty SVR12 u pacientov infikovaných HCV so súbežnou infekciou HIV-1 boli teda konzistentné s hodnotami SVR12 zistenými v rámci klinických skúšaní fázy 3 zameraných na pacientov s monoinfekciou HCV.

CORAL-I: pacienti predtým neliečení alebo predtým liečení s pegIFN + RBV, najmenej 3 mesiace po transplantácii pečene alebo 12 mesiacov po transplantácii obličiek

Dizajn: randomizované, globálne muticentrické, otvorené

Liečba: Viekirax a dasabuvir počas 12 alebo 24 týždňov s ribavirínom alebo bez neho (dávku stanovil skúšajúci) na liečbu pacientov infikovaných GT1 a GT4

Pacienti s transplantáciou pečene, bez cirhózy a infekcie GT1 dostávali Viekirax a dasabuvir počas 12 – 24 týždňov s RBV a bez RBV. Pacienti s transplantáciou pečene s cirhózou dostávali Viekirax a dasabuvir s RBV (GT1a počas 24 týždňov [n = 4], GT1b počas 12 týždňov [n = 2]). Pacienti s transplantáciou obličiek a bez cirhózy dostávali 12 týždňov (s RBV pre GT1a [n = 9], bez RBV pre GT1b [n = 3]). Pacienti s transplantáciou pečene a infekciou GT4 dostávali Viekirax s RBV (bez cirhózy 12 týždňov [n = 2] a s cirhózou 24 týždňov [n = 1]). Dávka ribavirínu bola ponechaná na rozhodnutí skúšajúceho, pričom väčšina pacientov dostávala 600 až 800 mg ako úvodnú dávku a väčšina pacientov dostávala 600 až 800 mg na deň aj na konci liečby.

Celkovo bolo liečených 129 pacientov, 84 s infekciou GT1a, 41 s GT1b, 1 s iným GT1, 3 s GT4. Celkovo malo 61 % fibrózu v štádiu F0 – F1, 26 % F2, 9 % F3 a 4 % F4. 61 % malo predchádzajúcu skúsenosť s liečbou HCV pred transplantáciou. Z imunosupresívnych liekov užívala väčšina pacientov takrolimus (81 %) a ostatní užívali cyklosporín.

Zo všetkých pacientov s GT1, ktorí boli po transplantácii pečene, dosiahlo 111/114 (97,4 %) SVR12; 2 mali relaps po liečbe a 1 prielom počas liečby. Spomedzi pacientov s GT1, ktorí boli po transplantácii obličiek, 9/12 (75 %) dosiahli SVR12; nedošlo však k žiadnym virologickým zlyhaniam. Všetci 3 (100 %) pacienti s infekciou GT4, ktorí boli po transplantácii pečene, dosiahli SVR12.

*Klinické skúšanie u pacientov, ktorí dostávali opioidnú substitučnú terapiu*

V multicentrickej, otvorenej štúdií fázy 2 s jedným ramenom 38 predtým neliečených pacientov alebo liečených PegIFN/RBV bez cirhózy s infekciou genotypom 1, ktorí boli na stabilných dávkach metadónu (N = 19) alebo buprenorfínu +/- naloxón (N = 19) dostávalo počas 12 týždňov Viekirax a dasabuvir s ribavirínom. Liečení pacienti mali medián veku 51 rokov (rozsah: 26 až 64); 65,8 % boli muži a 5,3 % boli černosi. Väčšina pacientov (86,8 %) malo východiskovú hladinu HCV RNA najmenej 800 000 IU/ml a väčšina pacientov (84,2 %) malo infekciu genotypom 1a; 15,8 % malo portálnu fibrózu (F2) a 5,3 % malo premostujúcu fibrózu (F3) a 94,7 % bolo doteraz neliečených na HCV.

Celkovo 37 (97,4 %) z 38 pacientov dosiahlo SVR12. Ani u jedného pacienta sa nevyskytlo virologické zlyhanie počas liečby alebo relaps.

RUBY-I: predtým neliečení pacienti alebo pacienti predtým liečení pegIFN + RBV s cirhózou alebo bez nej, ktorí majú ťažkú poruchu funkcie obličiek alebo konečné štádium ochorenia obličiek (ESRD)

Dizajn: multicentrické, otvorené

Liečba: Viekirax a dasabuvir s RBV alebo bez RBV počas 12 alebo 24 týždňov

Ťažká porucha funkcie obličiek alebo ESRD zahŕňa 4. štádium chronického ochorenia obličiek definované ako eGFR < 30–15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo 5. štádium chronického ochorenia obličiek definované ako eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alebo vyžadujúce hemodialýzu. Liečení pacienti (N = 68)

mali priemerný vek 58 rokov (rozsah: 32–77 rokov); 83,8 % boli muži; 58,8 % boli černosi; 73,5 % pacientov bolo infikovaných HCV GT1a; 75,0 % malo 5. štádium chronického ochorenia obličiek a 69,1 % bolo na hemodialýze.

Šesťdesiatštyri zo 68 (94,1 %) pacientov dosiahlo SVR12. U jedného pacienta došlo k relapsu v 4. týždni po absolvovaní liečby, 2 pacienti predčasne ukončili liečbu skúšaným liekom a u 1 pacienta chýbali údaje o SVR12.

Pozri aj časť 4.8 s diskusiou o bezpečnostných informáciách pre RUBY-I.

V ďalšej otvorenej štúdií fázy 3b, ktorá hodnotila 12 týždňov liečby Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho a bez RBV u pacientov infikovaných GT1a a GT4 bez cirhózy, bez predchádzajúcej liečby, vo 4. alebo 5. štádiu chronického ochorenia obličiek (Ruby II), bola SVR12 94,4 % (17/18), pričom u žiadneho pacienta nedošlo k virologickému zlyhaniu počas liečby alebo k relapsu.

#### *Klinické skúšania s účasťou pacientov s chronickou hepatitídou C genotypu 4*

##### PEARL-I – genotyp 4, predtým neliečení pacienti alebo pacienti predtým liečení s pegIFN + RBV bez cirhózy

Dizajn: randomizované, globálne muticentrické, otvorené  
 Liečba: predtým neliečení pacienti: Viekirax bez ribavirínu alebo s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 týždňov; predtým liečení s pegIFN + RBV: Viekirax s ribavirínom dávkovaným podľa hmotnosti počas 12 týždňov

Pacienti (N = 135) mali priemerný vek 51 rokov (rozsah: 19 až 70 rokov); 63,7 % boli pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na PegIFN/RBV, 6,7 % boli pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na PegIFN/RBV, 12,6 % boli pacienti s predchádzajúcim relapsom po liečbe PegIFN/RBV; 65,2 % z nich boli muži; 8,9 % boli černosi; 69,6 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 6,7 % malo premostujúcu fibrózu (F3).

**Tabuľka 18. SVR12 pre pacientov infikovaných genotypom 4, predtým neliečených alebo predtým liečených pegIFN/RBV, v rámci skúšania PEARL-I**

Výsledok liečby	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* počas 12 týždňov					
	Predtým neliečení		Predtým neliečení		skúsenosť s pegIFN + RBV	
	S RBV		Bez RBV		S RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<b>Celková SVR12</b>	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>						
VF počas liečby	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0
Relaps	0/42	0	2/44	4,5 %	0/49	0
Iné	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0

\*Tablety ombitasviru, tablety paritapreviru a kapsuly ritonaviru podávané samostatne.

##### *AGATE-1 – predtým neliečení pacienti alebo pacienti predtým liečení s pegIFN + RBV s kompenzovanou cirhózou*

Dizajn: randomizované, globálne muticentrické, otvorené  
 Liečba: Viekirax a ribavirín dávkovaný podľa hmotnosti 12 alebo 16 týždňov

Pacienti mali priemerný vek 56 rokov (rozsah: 32 až 81 rokov); 50% boli pacienti, ktorí predtým neboli liečení, 28 % boli pacienti s predchádzajúcou nulovou odpoveďou na PegIFN/RBV, 10 % boli

pacienti s predchádzajúcou čiastočnou odpoveďou na PegIFN/RBV, 13 % boli pacienti s predchádzajúcim relapsom po liečbe s PegIFN/RBV; 70 % z nich boli muži; 17 % boli černoši; 73 % malo východiskovú hladinu HCV RNA na úrovni najmenej 800 000 IU/ml; 17 % malo počet trombocytov nižší ako  $90 \times 10^9$  na ml; a 4 % mali albumín nižší ako 3,5 mg na dl.

**Tabuľka 19. SVR12 pre pacientov infikovaných HCV genotypom 4 s kompenovanou cirhózou**

	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir s RBV	
	12 týždňov	16 týždňov
SVR12 % (n/N)	97 % (57/59)	98 % (60/61)
<b>Výsledok pre pacientov bez SVR12</b>		
Virologické zlyhanie počas liečby	2 (1/59)	0 (0/61)
Relaps po liečbe	0 (0/57)	0 (0/59)
Iné	2 (1/59)	2 (1/61)

#### *Pediatrická populácia*

Európska lieková agentúra udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Viekiraxom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe chronickej hepatitídy C (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti Viekiraxu v kombinácii s dasabuvirom boli hodnotené u zdravých dospelých jedincov a pacientov s chronickou hepatitídou C. Tabuľka 20 ukazuje priemernú hodnotu  $C_{max}$  a AUC Viekiraxu 25 mg/150 mg/100 mg jedenkrát denne s dasabuvirom 250 mg dvakrát denne po opakovaných dávkach s jedlom u zdravých dobrovoľníkov.

**Tabuľka 20. Geometrický priemer  $C_{max}$ , AUC opakovaných dávok Viekiraxu 150 mg/100 mg/25 mg jedenkrát denne s dasabuvirom 250 mg dvakrát denne s jedlom u zdravých dobrovoľníkov**

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

#### Absorpcia

Ombitasvir, paritaprevir a dasabuvir boli absorbované po perorálnom podaní s priemernou hodnotou  $T_{max}$  približne 4 až 5 hodín. Kým expozície ombitasviru sa zvýšili proporcionálne s dávkou, expozície paritapreviru a ritonaviru sa zvýšili viac ako proporcionálne s dávkou. Akumulácia je minimálna pre ombitasvir a približne 1,5- až 2-násobná pre ritonavir a paritaprevir. Ustálený farmakokinetický stav pre uvedenú kombináciu sa dosiahne po približne 12 dňoch podávania.

Absolútna biologická dostupnosť ombitasviru a paritapreviru bola približne 50 % pri podávaní s jedlom vo forme Viekiraxu.

#### *Vplyv paritapreviru/ritonaviru na ombitasvir a dasabuvir*

V prítomnosti paritapreviru/ritonaviru poklesli expozície dasabuviru približne o 50 % až 60 %, zatiaľ čo expozície ombitasviru sa zvýšili o 31 - 47 %.

#### *Vplyv ombitasviru na paritaprevir/ritonavir a dasabuvir*

V prítomnosti ombitasviru boli expozície paritapreviru ovplyvnené len minimálne (zmena v rozsahu 5 % až 27 %), zatiaľ čo expozície dasabuviru sa zvýšili približne o 30 %.

#### *Vplyv dasabuviru na paritaprevir/ritonavir a ombitasvir*

V prítomnosti dasabuviru sa expozície paritapreviru zvýšili o 50 % až 65 %, zatiaľ čo v expozíciách ombitasviru nenastala žiadna zmena.

#### *Vplyv potravy*

Ombitasvir, paritaprevir a ritonavir sa majú podávať s jedlom. Všetky klinické skúšania zamerané na ombitasvir, paritaprevir a ritonavir boli vykonané po podaní s jedlom.

Jedlo zvýšilo expozíciu (AUC) ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru až o 82 %, 211 % a 49 % v uvedenom poradí v porovnaní s užitím nalačno. Zvýšenie expozície bolo podobné bez ohľadu na druh jedla (napríklad s vysokým obsahom tuku v porovnaní so stredným obsahom tuku) alebo kalorickú hodnotu (približne 600 kcal v porovnaní s približne 1000 kcal). Na dosiahnutie maximálnej absorpcie je potrebné Viekirax užívať s jedlom, a to bez ohľadu na obsah tuku a kalórií.

#### Distribúcia

Ombitasvir, paritaprevir a ritonavir sú pevne viazané na plazmatické bielkoviny. Väzba na plazmatické bielkoviny nie je významne zmenená u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Pomer koncentrácie v krvi a v plazme u človeka sa pohyboval v rozmedzí 0,6 - 0,8, čo ukazuje, že ombitasvir a paritaprevir boli prednostne distribuované v plazmatickej zložke celej krvi. Ombitasvir sa približne na 99,9 % viazal na proteíny ľudskej plazmy. Paritaprevir sa približne na 97 - 98,6 % viazal na proteíny ľudskej plazmy. Ritonavir sa viac ako na 99 % viazal na proteíny ľudskej plazmy.

Údaje získané v podmienkach *in vitro* ukazujú, že paritaprevir je substrátom pre ľudské transportéry hepatálnej absorpcie OATP1B1 a OATP1B3.

#### Biotransformácia

##### *Ombitasvir*

Ombitasvir je metabolizovaný cestou amidovej hydrolýzy s následným oxidatívnym metabolizmom. Po podaní jedinej 25 mg dávky <sup>14</sup>C-ombitasviru nezmenené materské liečivo predstavovalo 8,9 % celkovej rádioaktivity v ľudskej plazme; dovedna bolo v ľudskej plazme identifikovaných 13 metabolitov. Nepredpokladá sa, že by tieto metabolity mali antivírusovú aktivitu alebo farmakologickú aktivitu mimo predpokladaného cieľa.

##### *Paritaprevir*

Paritaprevir je prevažne metabolizovaný cytochrómom CYP3A4 a v menšom rozsahu CYP3A5. Po podaní jedinej perorálnej 200 mg/100 mg dávky <sup>14</sup>C paritapreviru/ritonaviru ľuďom bolo materské liečivo hlavnou cirkulujúcou zložkou predstavujúcou približne 90 % plazmatickej rádioaktivity. V obehu bolo identifikovaných najmenej 5 vedľajších metabolitov paritapreviru, ktoré predstavovali približne 10 % plazmatickej rádioaktivity. Nepredpokladá sa, že by tieto metabolity mali antivírusovú aktivitu.

##### *Ritonavir*

Ritonavir je prevažne metabolizovaný cytochrómom CYP3A a v menšom rozsahu CYP2D6. Takmer celá plazmatická rádioaktivita po podaní jedinej dávky <sup>14</sup>C-ritonaviru cestou perorálneho roztoku u ľudí pripadala na nezmenený ritonavir.

## Eliminácia

### *Ombitasvir*

Po podaní dávky ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvirom alebo bez neho bol priemerný plazmatický polčas ombitasviru približne 21 až 25 hodín. Po podaní jednorazovej 25 mg dávky <sup>14</sup>C-ombitasviru bolo približne 90 % rádioaktivity detekovanej v stolici a 2 % rádioaktivity v moči. Nezmenené materské liečivo predstavovalo 88 % celkovej rádioaktivity detekovanej v stolici, čo naznačuje, že biliárna exkrécia je hlavnou cestou vylučovania ombitasviru.

### *Paritaprevir*

Po podaní dávky ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru s dasabuvirom alebo bez neho bol priemerný plazmatický polčas rozpadu paritapreviru približne 5,5 hodiny. Po podaní dávky 200 mg <sup>14</sup>C-paritapreviru so 100 mg ritonaviru bolo približne 88 % rádioaktivity detekovanej v stolici s obmedzeným množstvom rádioaktivity (8,8 %) v moči. Metabolizmus, ako aj biliárna exkrécia materského liečiva pripievajú k eliminácii paritapreviru.

### *Ritonavir*

Po podaní dávky ombitasviru/paritapreviru/ritonaviru bol priemerný plazmatický polčas rozpadu ritonaviru približne 4 hodiny. Po podaní dávky 600 mg dávky <sup>14</sup>C-ritonaviru vo forme perorálneho roztoku bolo 86,4 % rádioaktivity detekovanej v stolici a 11,3 % dávky bolo vylúčených do moču.

## Údaje o interakciách *in vitro*

Ombitasvir a paritaprevir neinhibujú organický aniónový transportér (OAT1) *in vivo* a nepredpokladá sa, že inhibujú organické kationové transportéry (OCT1 a OCT2), organické aniónové transportéry (OAT3) alebo multiliekové a toxíny vylučujúce proteíny (MATE1 a MATE2K) v klinicky významných koncentráciách. Ritonavir neinhibuje OAT1 a nepredpokladá sa, že inhibuje OCT2, OAT3, MATE1 a MATE2K v klinicky významných koncentráciách.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Starší pacienti*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických štúdií fázy 3 vyplýva, že vek vyšší alebo nižší o 10 rokov od veku 54 rokov (medián veku v štúdiách fázy 3) by mal viesť k približne 10 % zmene expozícií ombitasviru a  $\leq 20$  % zmene expozícií paritapreviru. K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje u pacientov > 75 rokov.

### *Pohlavie alebo telesná hmotnosť*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických štúdií fázy 3, pacienti ženského pohlavia by mali mať približne o 55 %, 100 % resp. 15 % vyššie expozície ombitasviru, paritapreviru resp. ritonaviru ako pacienti mužského pohlavia. Napriek tomu nie je odporúčaná žiadna úprava dávkovania. Zmena 10 kg v hmotnosti oproti 76 kg (medián hmotnosti v štúdiách fázy 3) vedie k < 10 % zmene v expozíciách ombitasviru, expozície paritapreviru boli bez zmeny. Telesná hmotnosť nie je významným prediktorom pre expozíciu ritonaviru.

### *Rasa alebo etnický pôvod*

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z klinických štúdií fázy 3 mali ázijskí pacienti o 18 % až 21 % vyššie expozície ombitasviru a 37 % až 39 % vyššie expozície paritapreviru ako neázijskí pacienti. Expozícia ritonaviru bola porovnateľná medzi ázijskými a neázijskými pacientmi.

### *Porucha funkcie obličiek*

Zmeny v expozíciách ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru u pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek nie sú považované za klinicky významné. Obmedzené údaje u pacientov s ochorením obličiek v konečnom štádiu nenaznačujú žiadne klinicky významné zmeny v expozícii u tejto skupiny pacientov. U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek na dialýze nie je potrebná úprava dávky Viekiraxu s dasabuvirom alebo bez neho (pozri časť 4.2).

Farmakokinetické vlastnosti kombinácie liekov ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg a ritonavir 100 mg s dasabuvirom 400 mg alebo bez neho boli hodnotené u pacientov s miernou (klírens kreatinínu 60 až 89 ml/min), stredne ťažkou (klírens kreatinínu 30 až 59 ml/min) a ťažkou (klírens kreatinínu 15 až 29 ml/min) poruchou funkcie obličiek.

#### *Po podaní Viekiraxu a dasabuviru*

V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek boli expozície ombitasviru porovnateľné u pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek. V porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek boli hodnoty  $C_{max}$  paritapreviru porovnateľné, ale hodnoty AUC boli vyššie o 19 %, 33 % a 45 % u pacientov s miernou, stredne ťažkou resp. ťažkou poruchou funkcie obličiek. Plazmatické koncentrácie ritonaviru sa zvýšili, ak bola funkcia obličiek znížená: Hodnoty  $C_{max}$  a AUC boli vyššie o 26 % až 42 %, 48 % až 80 % a o 66 % až 114 % vyššie u pacientov s miernou, stredne ťažkou resp. ťažkou poruchou funkcie obličiek.

#### *Po podaní Viekiraxu*

Po podaní Viekiraxu boli zmeny v expozíciách ombitasviru, paritapreviru a ritonaviru u pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek podobné tým, ktoré boli pozorované v prípade, keď bol Viekirax podávaný s dasabuvirom, a nie sú považované za klinicky významné.

### *Porucha funkcie pečene*

#### *Po podaní Viekiraxu a dasabuviru*

Farmakokinetické vlastnosti kombinácie ombitasviru 25 mg, paritapreviru 200 mg a ritonaviru 100 mg s dasabuvirom 400 mg boli hodnotené u pacientov neinfikovaných HCV s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha), stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) a ťažkou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene.

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa priemerné hodnoty  $C_{max}$  a AUC paritapreviru, ritonaviru a ombitasviru znížili o 29 % až 48 %, o 34 % až 38 % a do 8 % (v uvedenom poradí) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa priemerné hodnoty  $C_{max}$  a AUC ombitasviru a ritonaviru znížili o 29 % až 30 % respektíve o 30 % až 33 %, zatiaľ čo priemerné hodnoty  $C_{max}$  a AUC paritapreviru sa zvýšili o 26 % až 62 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa priemerné hodnoty  $C_{max}$  a paritapreviru zvýšili 3,2- až 9,5-násobne; priemerné hodnoty  $C_{max}$  ritonaviru boli o 35 % nižšie a hodnoty AUC boli o 13 % vyššie a priemerné hodnoty  $C_{max}$  a AUC ombitasviru sa znížili o 68 % respektíve o 54 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene, a preto sa Viekirax nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2 a 4.4).

U pacientov infikovaných HCV, v porovnaní s pacientmi bez cirhózy, sa hodnota AUC paritapreviru zvýšila 2,2 až 2,4-násobne u pacientov s kompenzovanou cirhózou (Child-Pugh A) a 3- až 4-násobne u pacientov s cirhózou Child-Pugh B.

#### Po podaní Viekiraxu

Farmakokinetické vlastnosti kombinácie ombitasviru 25 mg, paritapreviru 200 mg a ritonaviru 100 mg neboli hodnotené u pacientov s miernou (trieda A podľa Childa-Pugha), stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) a ťažkou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene. Výsledky hodnotenia farmakokinetických vlastností kombinácie ombitasviru 25 mg, paritapreviru v dávke 200 mg a ritonaviru 100 mg s dasabuvirom 400 mg možno extrapolovať na kombináciu ombitasviru 25 mg, paritapreviru v dávke 200 mg a ritonaviru 100 mg.

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetické vlastnosti Viekiraxu u pediatrických pacientov neboli stanovené (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### *Ombitasvir*

Ombitasvir a jeho hlavné neaktívne humánne metabolity (M29, M36) neboli genotoxické v sérii testov *in vitro* a *in vivo* vrátane bakteriálnej mutagenity, chromozómovej aberácie s použitím ľudských lymfocytov z periférnej krvi a v mikronukleových testoch *in vivo* na myšiach.

Ombitasvir nebol karcinogénny v 6-mesačnej štúdií na transgénnych myšiach až do najvyššej testovanej dávky (150 mg/kg/deň), čo predstavovalo expozície ombitasviru (AUC) približne 26-násobne vyššie ako u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke 25 mg.

Podobne ombitasvir nebol karcinogénny v 2-ročnej štúdií na potkanoch až do najvyššej testovanej dávky (30 mg na kilogram za deň), čo predstavovalo expozície ombitasviru približne 16-násobne vyššie ako u ľudí pri dávke 25 mg.

Ombitasvir preukázal vznik malformácií u králikov pri maximálnych možných expozíciách, ktoré boli 4-násobne vyššie ako expozícia AUC pri odporúčanej klinickej dávke. Malformácie s nízkou incidenciou boli pozorované najmä na očiach (mikroftalmia) a zuboch (chýbajúce rezáky). U myší bol prítomný zvýšený výskyt otvorených očných viečok u plodov samíc, ktorým bol podávaný ombitasvir; avšak vzťah k liečbe ombitasvirom je neistý. Hlavné neaktívne metabolity ombitasviru neboli teratogénne u myší pri expozíciách približne 26-krát vyšších, ako sú expozície u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. Ombitasvir nemal žiaden vplyv na fertilitu pri skúšaní na myšiach.

Nezmenený ombitasvir bol prevažujúcou zložkou pozorovanou v mlieku dojčiacich samíc potkanov, a to bez vplyvu na dojčené mláďatá. Materiál odvodený z ombitasviru sa minimálne prenášal cez placentu u gravidných samíc potkanov.

#### *Paritaprevir/ritonavir*

Paritaprevir bol pozitívny v teste *in vitro* na chromozómove aberácie u človeka. Paritaprevir bol negatívny v teste bakteriálnej mutácie a v dvoch genetických toxikologických testoch *in vivo* (mikrojadrový test v potkanej kostnej dreni a kométový test na potkanej pečeni).

Paritaprevir/ritonavir nebol karcinogénny v 6-mesačnej štúdií na transgénnych myšiach až do najvyššej testovanej dávky (300 mg/30 mg/kg/deň), čo predstavovalo expozíciu paritapreviru (AUC) približne 38-násobne vyššiu než u ľudí pri odporúčanej dávke 150 mg. Podobne paritaprevir/ritonavir nebol karcinogénny v 2-ročnej štúdií na potkanoch až do najvyššej testovanej dávky (300 mg/30 mg/kg/deň), čo predstavovalo expozíciu paritapreviru (AUC) približne 8-násobne vyššiu než u ľudí pri dávke 150 mg.



Paritaprevir/ritonavir preukázal vznik malformácií (otvorené očné viečka) s nízkou incidenciou u myši pri expozíciách 32/8-násobne vyšších, ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke. Paritaprevir/ritonavir nemal žiaden vplyv na životaschopnosť embryí a plodov alebo na fertilitu pri skúšaní na potkanoch, pri expozíciách 2- až 8-krát vyšších, ako je expozícia u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke.

Paritaprevir a produkt jeho hydrolýzy M13 boli prevažujúcimi zložkami pozorovanými v mlieku dojčiacich samíc potkanov, a to bez vplyvu na dojčené mláďatá. Materiál odvodený z paritapreviru sa minimálne prenášal cez placentu u gravidných samíc potkanov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Kopovidón  
Tokofersolan  
Propylénglykol monolaurát  
Sorbitan monolaurát  
Koloidný oxid kremičitý (E 551)  
Stearyl fumarát sodný

#### Filmotvorný obal

Poly (vinylalkohol) (E 1203)  
Makrogol (3350)  
Mastenec (E 553b)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistre vyrobené z PVC/PE/PCTFE a hliníkovej fólie.  
Veľkosť balenia 56 tabliet (škatuľka s multibalením obsahujúca 4 vnútorné škatuľky po 14 tabliet).

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Akýkoľvek nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/14/982/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. január 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. september 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
NEMECKO

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

Vonkajšia škatuľka s multibalením obsahujúca 56 (4 balenia po 14) filmom obalených tabliet - vrátane "blue boxu"

**1. NÁZOV LIEKU**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmom obalené tablety  
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg ombitasviru, 75 mg paritapreviru a 50 mg ritonaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Multibalenie: 56 (4 balenia po 14) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie  
Užite **dve** tablety ráno.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/14/982/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

viekirax

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Vnútoraná škatuľka multibalenia obsahujúca 14 filmom obalených tabliet - bez "blue boxu"**

**1. NÁZOV LIEKU**

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmom obalené tablety  
ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 12,5 mg ombitasviru, 75 mg paritapreviru a 50 mg ritonaviru.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
Súčasť spoločného balenia (multibalenia), nemôže sa predávať samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorné použitie  
Užite **dve** tablety ráno.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/14/982/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

viekirax

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE UVEDENÉ NA BLISTROCH**

**Blistrová fólia**

**1. NÁZOV LIEKU**

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

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie (ako logo)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmom obalené tablety ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Viekirax a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Viekirax
3. Ako užívať Viekirax
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Viekirax
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Viekirax a na čo sa používa**

Viekirax obsahuje liečivá ombitasvir, paritaprevir a ritonavir. Je to protívírusový liek používaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou (dlhodobou) hepatítidou C (infekčné ochorenie, ktoré postihuje pečeň, spôsobené vírusom hepatitídy C). Kombinované pôsobenie týchto troch účinných látok zastavuje množenie vírusu hepatitídy C a infikovanie nových buniek, a tým v priebehu času odstráni vírus z krvi. Ombitasvir a paritaprevir blokujú dva proteíny, ktoré sú nevyhnutné na rozmnožovanie vírusu. Ritonavir zvyšuje účinnosť lieku tým, že predlžuje pôsobenie paritapreviru v tele.

Tablety Viekiraxu sa užívajú s inými protívírusovými liekmi, ako je dasabuvir a ribavirín. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktorý z týchto liekov by ste mali užívať s Viekiraxom.

Je veľmi dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie pre ostatné protívírusové lieky, ktoré užívate spolu s Viekiraxom. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa vášho lieku, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Viekirax**

##### **Neužívajte Viekirax**

- ak ste alergický na ombitasvir, paritaprevir, ritonavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak máte stredne ťažké až ťažké ochorenie pečene iné ako hepatitída C;
- ak užívate niektorý z liekov uvedených v nasledujúcej tabuľke. Je to preto, lebo sa môžu objaviť závažné alebo život ohrozujúce účinky, ak sa Viekirax užíva s týmito liekmi. Tieto lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Viekirax, a Viekirax môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú tieto iné lieky.

<b>Lieky, ktoré nesmiete užívať s Viekiraxom</b>	
<b>Liek alebo liečivo</b>	<b>Účel lieku</b>
alfuzosín	na liečbu zväčšenej prostaty
amiodarón, dizopyramid, dronedarón	na úpravu nepravidelného srdcového rytmu
astemizol, terfenadín	na príznaky alergie, tieto lieky môžu byť dostupné bez lekárskeho predpisu
atorvastatín, lovastatín, simvastatín, lomitapid	na zníženie cholesterolu v krvi
karbamazepín, fenytoín, fenobarbital	na liečbu epilepsie
cisaprid	na zmiernenie niektorých žalúdočných ťažkostí
klaritromycín, kyselina fusidová, rifampicín, telitromycín	na bakteriálne infekcie
kolchicín u pacientov s vážnymi problémami s ich pečeňou alebo obličkami	na liečbu záchvatov dny
konivaptán	na úpravu hladín sodíka v krvi na normálne hodnoty
efavirenz, etravirín, lopinavir/ritonavir, sachinavir, tipranavir, nevirapín, indinavir, kobicistát	na liečbu infekcie HIV
apalutamid, enzalutamid	na liečbu karcinómu prostaty
ergotamín, dihydroergotamín	na liečbu migrény
ergonovín, metylergometrín	používa sa pri pôrode
lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je väčšina antikoncepčných tabliet a antikoncepčné vaginálne krúžky	na antikoncepciu
itakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol	na liečbu plesňových infekcií
midazolam, triazolam (ak sú užívané ústami)	na liečbu úzkosti alebo porúch spánku
mitotán	na liečbu príznakov zhubných nádorov nadobličiek
pimozid, lurazidón	na liečbu schizofrénie
kvetiapín	na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresívnej poruchy
chinidín	na liečbu neobvyklého srdcového rytmu alebo malárie
ranolazín	na liečbu angíny pectoris (bolesť na hrudníku)
salmeterol	na liečbu astmy
sildenafil	pri použití na liečbu ochorenia srdca a pľúc, nazývaného "pľúcna arteriálna hypertenzia"
ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> )	bylinný liek na úzkosť a miernu depresiu, tento liek je dostupný bez lekárskeho predpisu
tikagrelor	zastavuje zrážanie krvi

Neužívajte Viekirax, ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Viekirax.

### **Upozornenia a opatrenia**

Poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Viekirax, ak:

- máte ochorenie pečene iné ako hepatitída C;
- máte v súčasnosti, alebo ste mali v minulosti, infekciu vírusom hepatitídy typu B, pretože váš lekár vás možno bude dôkladnejšie sledovať;

- máte cukrovku. Po začatí liečby Viekiraxom bude možno potrebné dôkladnejšie sledovať vašu hladinu glukózy v krvi a/alebo upraviť vaše súčasné lieky na cukrovku. U niektorých pacientov s cukrovkou sa po začatí liečby liekmi ako je Viekirax, zistili nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia).

Ak sa u vás počas užívania Viekiraxu a dasabuviru vyskytnú nasledujúce príznaky, informujte o tom lekára, pretože môže ísť o prejavy zhoršenia ochorenia pečene:

- je vám zle (cítite nevoľnosť), vraciate alebo stratíte chuť do jedla;
- všimnete si zožltnutie pokožky alebo očí;
- máte moč tmavší ako obvykle;
- zmätenosť;
- všimnete si opuch v oblasti žalúdka.

Ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo v tom nemáte istotu), poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Viekirax.

Ak ste niekedy mali depresiu alebo psychiatrické ochorenie, informujte o tom svojho lekára.

U niektorých pacientov užívajúcich tento liek, najmä u pacientov, ktorí mali niekedy depresiu alebo psychiatrické ochorenie, alebo u pacientov užívajúcich tento liek súčasne s ribavirínom, bola hlásená depresia vrátane samovražedných myšlienok a správania. Vy alebo váš opatrovateľ by ste mali okamžite informovať vášho lekára o akýchkoľvek zmenách správania alebo nálad a o akýchkoľvek samovražedných myšlienkach, ktoré by ste mohli mať.

### **Krvné testy**

Váš lekár vám urobí vyšetrenie krvi pred začatím liečby Viekiraxom, počas nej a po jej ukončení. Je to preto, aby váš lekár mohol:

- rozhodnúť, aké ďalšie lieky máte užívať s Viekiraxom a ako dlho;
- overiť si, či bola vaša liečba účinná a či ste bez vírusu hepatitídy C;
- skontrolovať vedľajšie účinky Viekiraxu alebo iných protívirusových liekov, ktoré vám lekár predpísal na užívanie spolu s Viekiraxom (napríklad “dasabuvir“ a “ribavirín“).

### **Deti a dospelí**

Nedávajte Viekirax deťom a dospelým do 18 rokov veku. Použitie Viekiraxu u detí a dospelých nebolo zatiaľ predmetom štúdií.

### **Iné lieky a Viekirax**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, alebo ste pred začiatkom užívania iných liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Existujú určité lieky, ktoré **nesmiete užívať** s Viekiraxom – pozri predchádzajúcu tabuľku “Lieky, ktoré nesmiete užívať s Viekiraxom“.

**Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom** predtým, ako začnete užívať Viekirax, ak užívate niektorý z liekov v nižšie uvedenej tabuľke. Možno bude potrebné, aby vám lekár zmenil dávkovanie týchto liekov. Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Viekirax, aj v prípade, ak používate hormonálnu antikoncepciu. Pozrite nižšie časť, týkajúcu sa hormonálnej antikoncepcie.

<b>Lieky, o ktorých musíte informovať svojho lekára predtým, ako začnete užívať Viekirax</b>	
<b>Liek alebo liečivo</b>	<b>Účel lieku</b>
alprazolam, diazepam	na liečbu úzkosti, záchvatov paniky a problémov so spaním
cyklosporín, everolimus, sirolimus, takrolimus	na potlačenie imunitného systému
cyklobenzaprín, karisoprodol	na liečbu svalových kŕčov
kolchicín, u pacientov, ktorých obličkové a pečňové testy sú v norme	na liečbu záchvatov dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky
digoxín, amlodipín, nifedipín, valsartan, diltiazem, verapamil, kandesartan, losartan	na liečbu srdcových problémov alebo vysokého krvného tlaku
enkorafenib	na liečbu rakoviny kože
furosemid	na liečbu nadmerného hromadenia tekutiny v tele
fostamatinib	na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek
hydrokodón	na liečbu bolesti
levotyroxín	na liečbu ochorenia štítnej žľazy
rilpivirín, darunavir, atazanavir	na liečbu infekcie HIV
omeprazol, lansoprazol, ezomeprazol	na žalúdočné vredy a iné žalúdočné problémy
ibrutinib, imatinib	na liečbu niektorých foriem rakoviny krvi
fluvastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín	na zníženie cholesterolu v krvi
dabigatrán	na riedenie krvi
fexofenadín	na nosovú alergiu
s-mefenytoín	na epilepsiu
sulfasalazín	na liečbu zápalov čreva
repaglinid	na zníženie krvného cukru
erytromycín	na bakteriálne infekcie
steroidy alebo kortikosteroidy (ako napr. flutikazón)	na liečbu rôznych stavov, vrátane závažných ochorení a alergií
trazodón	na úzkosť a depresiu
warfarín a iné podobné lieky nazývané antikoagulanty vitamínu K*	na riedenie krvi

\* Váš lekár možno bude musieť zvýšiť frekvenciu vašich krvných testov aby skontroloval, ako dobre sa vaša krv zráža.

Ak sa vás týka niečo z toho, čo je uvedené vyššie (alebo v tom nemáte istotu), poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Viekirax.

### **Tehotenstvo a antikoncepcia**

Účinky Viekiraxu počas tehotenstva nie sú známe. Viekirax sa nemá používať počas tehotenstva alebo u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.

- Vy alebo váš partner musíte používať počas liečby účinnú metódu antikoncepcie. Antikoncepčné lieky, ktoré obsahujú etinylestradiol sa nemôžu používať v kombinácii s Viekiraxom. Opýtajte sa svojho lekára, ktorá antikoncepcia je pre vás najvhodnejšia.

Mimoriadna opatrnosť je potrebná, keď sa Viekirax užíva spoločne s ribavirínom. Ribavirín môže spôsobiť závažné vrodené chyby. Ribavirín zostáva v tele ešte dlhý čas po ukončení liečby, a preto je potrebná účinná antikoncepcia, a to počas liečby a ako aj určitý čas po jej ukončení.



- Existuje riziko vrodených chýb, keď sa ribavirín podáva pacientke, ktorá otehotnie.
- Riziko vrodených chýb môže existovať aj vtedy, keď sa ribavirín podáva pacientovi, ktorého partnerka otehotnie.
- Starostlivo si prečítajte časť "antikoncepcia" v písomnej informácii pre používateľa lieku ribavirín. Je dôležité, aby si tieto informácie prečítali muži aj ženy.
- Ak počas liečby Viekiraxom a ribavirínom alebo v mesiacoch nasledujúcich po liečbe otehotníte vy alebo vaša partnerka, musíte ihneď kontaktovať svojho lekára.

### **Dojčenie**

Počas liečby Viekiraxom nedojčíte. Nie je známe, či liečivá z Viekiraxu (ombitasvir, paritaprevir a ritonavir) prechádzajú do materského mlieka.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Niektorí pacienti uviedli, že pri užívaní Viekiraxu s inými liekmi na liečbu infekcie hepatitídy C sa cítili veľmi unavení. Ak sa cítite unavený, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

## **3. Ako užívať Viekirax**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak nie ste si ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tablety Viekirax sa zvyčajne užívajú s inými protívírusovými liekmi, ako je "dasabuvir" a "ribavirín".

### **Odporúčaná dávka**

Odporúčaná dávka je dve tablety, ktoré sa užívajú naraz ráno.

### **Ako užívať tablety**

- Tablety užívajte ráno s jedlom. Druh jedla nie je dôležitý.
- Tablety prehltajte vcelku s vodou.
- Tablety nehryzte, nedrvtite ani nelámate, pretože môžu mať horkú chuť.

### **Ako dlho sa má užívať Viekirax**

Viekirax budete užívať 8, 12 alebo 24 týždňov. Väš lekár vám povie, ako dlho bude liečba trvať. Neprestávajte užívať Viekirax, pokiaľ vám to nepovie váš lekár. Je veľmi dôležité, aby ste dokončili celú liečbu. Tak dáte lieku najlepšiu šancu na vyliečenie infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy C.

### **Ak užijete viac Viekiraxu, ako máte**

Ak ste náhodou užili viac, ako je odporúčaná dávka, obráťte sa na svojho lekára alebo choďte ihneď do najbližšej nemocnice. Vezmite si obal lieku so sebou, aby ste mohli ľahko opísať, čo ste užili.

### **Ak zabudnete užiť Viekirax**

Je dôležité nevynechávať žiadnu dávku tohto lieku. Ak sa predsa stane, že dávku vynecháte, a je:

- **Viac ako 12 hodín** do ďalšej dávky – užite čo najskôr vynechanú dávku s jedlom.
- **Menej ako 12 hodín** do ďalšej dávky – neužívajte vynechanú dávku a užite ďalšiu dávku ako obvykle s jedlom.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

**Prestaňte užívať Viekirax a poraďte sa so svojím lekárom alebo ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak nastane niektorá z nasledujúcich situácií:**

**Vedľajšie účinky, keď sa užíva Viekirax s dasabuvirom alebo bez neho a s ribavirínom alebo bez neho:**

**Frekvencia neznáma:** nemožno odhadnúť na základe dostupných údajov

- Závažné alergické reakcie, prejavy môžu zahŕňať:
  - ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním;
  - závrat alebo točenie hlavy, ktoré môžu byť spôsobené nízkym krvným tlakom;
  - opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla;
  - vyrážka a svrbenie kože.
- Zhoršenie pečenevých problémov. Symptómy zahŕňajú:
  - cítíte sa chorý/á (nevoľnosť), ste chorý/á (vracanie) alebo strata chuti do jedla;
  - všimli ste si zožltnutie kože alebo očných bielkov;
  - váš moč je tmavší ako normálne;
  - zmätenosť;
  - všimli ste si opuch v oblasti žalúdka.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

**Informujte svojho lekára alebo lekárnik, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov.**

**Vedľajšie účinky, keď sa užíva Viekirax s dasabuvirom:**

**Časté:** môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí

- svrbenie.

**Zriedkavé:** môžu postihnúť až 1 z 1000 ľudí

- opuch vrstiev pokožky, ktorý môže ovplyvniť akúkoľvek časť tela vrátane tváre, jazyka alebo hrdla a môže spôsobiť ťažkosti s prehltaním alebo dýchaním (angioedém).

**Vedľajšie účinky, keď sa užíva Viekirax s dasabuvirom a ribavirínom:**

**Veľmi časté:** môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí

- pocit veľkej únavy;
- pocit nevoľnosti (nauzea);
- svrbenie;
- poruchy spánku (nospavosť);
- pocit slabosti alebo nedostatku energie (asténia);
- hnačka.

**Časté:** môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí

- anémia (nízky počet červených krviniek);
- vracanie.

**Menej časté:** môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí

- dehydratácia.

**Zriedkavé:** môžu postihnúť až 1 z 1000 ľudí

- opuch vrstiev pokožky, ktorý môže ovplyvniť akúkoľvek časť tela vrátane tváre, jazyka alebo hrdla a môže spôsobiť ťažkosti s prehltaním alebo dýchaním (angioedém).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Viekirax

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke za skratkou EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Viekirax obsahuje

- Jedna tableta obsahuje 12,5 mg ombitasviru, 75 mg paritapreviru a 50 mg ritonaviru.
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: kopovidón, tokofersolan, propylénglykol monolaurát, sorbitan monolaurát, koloidný oxid kremičitý (E 551), stearylumarát sodný.
  - Filmová vrstva: poly (vinylalkohol) (E 1203), makrogol (3350), mastenec (E 553b), oxid titaničitý (E 171) a červený oxid železitý (E 172).

### Ako vyzerá Viekirax a obsah balenia

Tablety Viekiraxu sú ružové oválne filmom obalené tablety s rozmermi 18,8 mm x 10,0 mm s označením "AV1". Tablety Viekiraxu sú balené do fóliových blistrov obsahujúcich 2 tablety. Jedna škatuľka obsahuje 56 tabliet (škatuľka s multibalením obsahuje 4 vnútorné škatuľky po 14 tabliet).

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### 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

#### 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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel.: +372 623 1011

**Ελλάδα**

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

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel.: +34 9 1 384 09 10

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel.: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel.: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel.: +371 67605000

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel.: +44 (0)1628 561090

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.