

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Viekirax® 12,5 mg/75 mg/50 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 12,5 mg Ombitasvir, 75 mg Paritaprevir und 50 mg Ritonavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Rosafarbene, länglich-ovale, bikonvexe Filmtabletten mit den Abmessungen 18,8 mm × 10,0 mm und der Prägung „AV1“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Viekirax wird in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur spezifischen Aktivität gegen die verschiedenen Genotypen des Hepatitis-C-Virus (HCV) siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Viekirax sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der chronischen Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene einzunehmende Dosis von Viekirax beträgt zwei 12,5-mg-/75-mg-/50-mg-Tabletten einmal pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit.

Viekirax sollte in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von HCV angewendet werden (siehe Tabelle 1).

Die jeweiligen Dosierungsanleitungen für Dasabuvir und Ribavirin, einschließlich Dosisanpassung, sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

Versäumte Einnahme

Wird die Einnahme von Viekirax versäumt, kann die verordnete Dosis innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden. Sind mehr als 12 Stunden seit der üblichen Einnahmezeit von Viekirax vergangen, sollte die versäumte Dosis NICHT eingenommen werden und der Patient sollte die nächste Dosis wie gewöhnlich gemäß dem Dosierungsschema einnehmen. Patienten müssen angewiesen werden, keine doppelte Dosis einzunehmen.

Tabelle 1. Empfohlene(s) Kombinationsarzneimittel und Behandlungsdauer für Viekirax nach Patientenpopulation

Patientenpopulation	Therapie*	Dauer
Genotyp-1b-Patienten ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	Viekirax + Dasabuvir	12 Wochen
Genotyp-1a-Patienten ohne Zirrhose	Viekirax + Dasabuvir + Ribavirin*	12 Wochen
Genotyp-1a-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Viekirax + Dasabuvir + Ribavirin*	24 Wochen (siehe Abschnitt 5.1)
Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose	Viekirax + Ribavirin	12 Wochen
Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose	Viekirax + Ribavirin	24 Wochen

* Hinweis: Bei Patienten mit unbekanntem Genotyp-1-Subtyp oder einer gemischten Genotyp-1-Infektion sind die Dosierungsempfehlungen für Genotyp 1a zu befolgen.

Besondere Patientengruppen

HIV-1-Koinfektion

Es gelten die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 1. Zu Dosierungsempfehlungen zusammen mit antiviralen Arzneimitteln gegen HIV siehe Abschnitt 4.4 (Behandlung von Patienten mit einer HIV-Koinfektion) und Abschnitt 4.5. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Lebertransplantierte Patienten

Für lebertransplantierte Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 wird eine Behandlung mit Viekirax und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin über 24 Wochen hinweg empfohlen. Bei einer Infektion vom Genotyp 4 wird Viekirax in Kombination mit Ribavirin empfohlen. Initial kann eine niedrigere Ribavirindosis angezeigt sein. In der Studie an Patienten nach einer Lebertransplantation wurde Ribavirin individuell dosiert; die meisten Studienteilnehmer erhielten 600 bis 800 mg pro Tag (siehe Abschnitt 5.1). Zu Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung von Calcineurininhibitoren siehe Abschnitt 4.5.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Viekirax erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Viekirax erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung von Viekirax erforderlich. Viekirax wird bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist Viekirax kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Viekirax bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sind zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken (d.h. Patienten sollten die Tabletten nicht zerkauen, zerbrechen oder auflösen). Für eine optimale Resorption sollten Viekirax-Tabletten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Der Fett- und Kaloriengehalt kann dabei außer Acht gelassen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung ethinylestradiolhaltiger Arzneimittel wie etwa die in den meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptiven vaginalen Ringen enthaltenen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Arzneimittel, deren Abbau und Ausscheidung stark von CYP3A abhängen und bei denen ein erhöhter Wirkstoffspiegel im Plasma mit schwerwiegenden Ereignissen vergesellschaftet ist, dürfen nicht zusammen mit Viekirax angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Beispiele sind im Folgenden aufgeführt.

CYP3A4-Substrate:

- Alfuzosinhydrochlorid
- Amiodaron
- Astemizol, Terfenadin
- Chinidin
- Cisaprid
- Colchicin bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung
- Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Methylethylergometrin
- Fusidinsäure
- Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin
- oral angewendetes Midazolam, Triazolam
- Pimozid
- Quetiapin
- Salmeterol
- Sildenafil (bei Behandlung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie)
- Ticagrelor

Bei gleichzeitiger Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln, die starke oder moderate Enzyminduktoren sind, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir sinken und ihre therapeutische Wirkung reduziert ist; sie dürfen nicht zusammen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Beispiele kontraindizierter starker oder moderater Enzyminduktoren sind im Folgenden aufgeführt.

Enzyminduktoren:

- Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital
- Efavirenz, Nevirapin, Etravirin
- Enzalutamid
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Mitotan
- Rifampicin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von CYP3A4 sind, ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentrationen von Paritaprevir ansteigen; sie dürfen daher nicht zusammen mit Viekirax angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Beispiele kontraindizierter starker CYP3A4-Inhibitoren sind im Folgenden aufgeführt.

CYP3A4-Inhibitoren:

- Clarithromycin, Telithromycin
- Cobicistat
- Conivaptan
- Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir
- Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Die Anwendung von Viekirax als Monotherapie wird nicht empfohlen. Viekirax muss in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Hepatitis-C-Infektion angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Risiko für Leberdekomensation und Leberversagen bei Patienten mit Zirrhose

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir sowie mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, Fälle von Leberdekomensation und Leberversagen, einschließlich Lebertransplantation oder Tod, gemeldet. Die meisten Patienten, bei denen diese schwerwiegenden Ereignisse auftraten, zeigten vor Therapiebeginn Anzeichen einer fortgeschrittenen oder dekompensierten Zirrhose. Obwohl eine Kausalität aufgrund der fortgeschrittenen zugrundeliegenden Lebererkrankung nur schwer zu belegen ist, kann ein potenzielles Risiko nicht ausgeschlossen werden.

Viekirax wird bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) nicht empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist Viekirax kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.8 und 5.2).

Für Patienten mit Zirrhose:

- Sie sind auf klinische Anzeichen und Symptome einer Leberdekomensation

(wie Aszites, hepatische Enzephalopathie, Varizenblutung) zu überwachen.

- Laboruntersuchungen zu Leberwerten einschließlich direktes Bilirubin sind zu Beginn der Therapie, in den ersten 4 Wochen der Behandlung sowie bei entsprechender klinischer Indikation auch danach durchzuführen.
- Bei Patienten, die Anzeichen einer Leberdekomensation entwickeln, ist die Therapie abbrechen.

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Viekirax und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin kam es bei etwa 1 % der Studienteilnehmer (35 von 3039) zu einer vorübergehenden Erhöhung der ALT auf über das Fünffache des oberen normalen Grenzwerts (Upper Limit of Normal, ULN). Die ALT-Anstiege verliefen üblicherweise ohne Symptome, traten in der Regel innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen und ohne einen gleichzeitigen Anstieg der Bilirubinwerte auf und gingen bei fortgesetzter Anwendung von Viekirax und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin innerhalb von etwa zwei Wochen nach Auftreten wieder zurück.

Diese ALT-Anstiege traten in derjenigen Subgruppe signifikant häufiger auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie orale Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptive Vaginalringe anwendete (6 von 25 Studienteilnehmern); (siehe Abschnitt 4.3). Im Gegensatz dazu traten ALT-Anstiege bei Studienteilnehmern, die andere Arten von Estrogenen verwendeten, wie sie typischerweise im Rahmen einer Hormonersatztherapie eingesetzt werden (d.h. oral und topisch angewendetes Estradiol sowie konjugierte Estrogene), ähnlich häufig auf wie bei Studienteilnehmern, die keine estrogenhaltigen Mittel verwendeten (etwa 1 % in jeder Gruppe).

Patienten, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel anwenden (d.h. die meisten oralen Kombinationskontrazeptiva oder kontrazeptive Vaginalringe) müssen auf eine alternative Verhütungsmethode umstellen (z.B. Verhütungsmittel, die nur Progestin enthalten oder nichthormonelle Methoden), bevor sie eine Therapie mit Viekirax und Dasabuvir beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Obwohl die mit Viekirax und Dasabuvir assoziierten ALT-Anstiege symptomlos waren, sollten Patienten angewiesen werden, auf frühe Warnsignale einer Leberentzündung, wie etwa Erschöpfung, Schwäche, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, sowie später auftretende Anzeichen wie Gelbsucht und entfärbten Stuhl zu achten und beim Auftreten solcher Symptome unverzüglich einen Arzt aufzusuchen. Eine Routineüberwachung der Leberenzyme ist bei Patienten ohne Zirrhose nicht erforderlich (Patienten mit Zirrhose siehe oben). Ein frühes Abbrechen der Therapie könnte zu einer Resistenz führen, allerdings sind die Auswirkungen auf eine künftige Therapie nicht bekannt.

Schwangerschaft und gleichzeitige Anwendung von Ribavirin

Siehe auch Abschnitt 4.6.

Bei der Anwendung von Viekirax zusammen mit Ribavirin ist eine Schwangerschaft bei Patientinnen und bei Partnerinnen männlicher Patienten unbedingt zu vermeiden. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.6 und die Fachinformation von Ribavirin.

Genotypenspezifische Aktivität

Zu den empfohlenen Regimen bei den verschiedenen HCV-Genotypen siehe Abschnitt 4.2. Zur genotypenspezifischen virologischen und klinischen Aktivität siehe Abschnitt 5.1.

Die Wirksamkeit von Viekirax bei Patienten mit einer HCV-Infektion der Genotypen 2, 3, 5 oder 6 ist nicht erwiesen; Viekirax sollte daher bei Patienten mit Infektionen dieser Genotypen nicht angewendet werden.

Da es keine Daten zur Anwendung von Viekirax und Ribavirin bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 und kompensierter Zirrhose gibt, ist die optimale Therapiedauer nicht erwiesen. Basierend auf *in-vitro*-Daten zur antiviralen Aktivität und den verfügbaren klinischen Daten zum HCV-Genotyp 1 wird für Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 4 und kompensierter Zirrhose eine konservative Therapiedauer von 24 Wochen empfohlen.

Anwendung zusammen mit anderen direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen zur Behandlung einer HCV-Infektion

Sicherheit und Wirksamkeit von Viekirax wurden in Kombination mit Dasabuvir und/oder Ribavirin nachgewiesen. Die Anwendung von Viekirax zusammen mit anderen antiviralen Wirkstoffen wurde nicht untersucht und kann deshalb nicht empfohlen werden.

Erneute Behandlung

Die Wirksamkeit von Viekirax bei Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber Viekirax oder einem Arzneimittel der gleichen Klassen wie Viekirax (NS3/4A-Inhibitoren oder NS5A-Inhibitoren) wurde nicht nachgewiesen. Zu Kreuzresistenzen siehe auch Abschnitt 5.1.

Anwendung mit Glukokortikoiden, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Fluticason)

Bei der Anwendung von Viekirax mit Fluticason oder anderen Glukokortikoiden, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, ist Vorsicht geboten. Die gleichzeitige Anwendung inhalativer Glukokortikoide, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann die systemische Exposition der Glukokortikoide erhöhen und bei Behandlungsschemata, die Ritonavir beinhalten, wurden Fälle des Cushing-Syndroms und in der Folge eine Unterdrückung der Nebennierenrindenfunktion gemeldet. Die gleichzeitige Anwendung von Viekirax und Glukokortikoiden, insbesondere eine langfristige Anwendung, sollte nur eingeleitet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das Risiko systemischer Wirkungen der Kortikosteroide überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung mit Colchicin

Die Wechselwirkung zwischen Viekirax mit oder ohne Dasabuvir und Colchicin wurde nicht untersucht. Ist eine Behandlung mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir erforderlich, sollte bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion die Colchicindosis

reduziert oder die Therapie mit Colchicin unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist die Anwendung von Colchicin zusammen mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Anwendung mit Statinen

Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin sind kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Rosuvastatin

Es wird erwartet, dass Viekirax mit Dasabuvir die Exposition gegenüber Rosuvastatin mehr als 3-fach erhöht. Falls während der Therapie eine Behandlung mit Rosuvastatin erforderlich ist, beträgt die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin 5 mg (siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 2). Bei Kombination mit Viekirax ohne Dasabuvir ist der Rosuvastatinanstieg weniger stark ausgeprägt. In dieser Kombination beträgt die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin 10 mg (siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 2).

Pitavastatin und Fluvastatin

Die Wechselwirkungen zwischen Pitavastatin bzw. Fluvastatin und Viekirax wurden nicht untersucht. In der Theorie wird erwartet, dass Viekirax mit oder ohne Dasabuvir die Exposition gegenüber Pitavastatin und Fluvastatin erhöht. Es wird empfohlen, Pitavastatin/Fluvastatin für die Dauer der Therapie mit Viekirax vorübergehend abzusetzen. Sollte während der Therapie eine Behandlung mit einem Statin notwendig sein, so ist eine Umstellung auf Pravastatin/Rosuvastatin in einer reduzierten Dosierung möglich (siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 2).

Behandlung von Patienten mit einer HIV-Koinfektion

Niedrigdosiertes Ritonavir, das Bestandteil der Fixdosiskombination Viekirax ist, kann bei HIV-koinfizierten Patienten, die sich keiner antiretroviralen Therapie unterziehen, PI-Resistenzen fördern. HIV-koinfizierte Patienten ohne suppressive antiretrovirale Behandlung sollten nicht mit Viekirax behandelt werden.

Im Zusammenhang mit einer HIV-Koinfektion müssen Arzneimittelwechselwirkungen sorgfältig berücksichtigt werden (Einzelheiten siehe Abschnitt 4.5, Tabelle 2).

Atazanavir kann in Kombination mit Viekirax und Dasabuvir angewendet werden, sofern es zur gleichen Zeit eingenommen wird. Es wird darauf hingewiesen, dass Atazanavir ohne Ritonavir eingenommen werden sollte, da Ritonavir 100 mg 1 x/Tag Bestandteil von Viekirax ist. In der Kombination besteht ein erhöhtes Risiko für eine Hyperbilirubinämie (einschließlich Sklerenikterus), insbesondere wenn Ribavirin Teil des Behandlungsschemas gegen Hepatitis C ist.

Darunavir kann in einer Dosierung von 800 mg 1 x/Tag in Kombination mit Viekirax und Exviera angewendet werden, sofern es zur gleichen Zeit eingenommen wird und keine ausgeprägte PI-Resistenz vorliegt (Exposition von Darunavir gesenkt). Es wird darauf hingewiesen, dass Darunavir ohne Ritonavir eingenommen werden sollte, da Ritonavir 100 mg 1 x/Tag Bestandteil von Viekirax ist.

Andere HIV-Protease-Inhibitoren als Atazanavir und Darunavir (wie Indinavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir) sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Exposition von Raltegravir wird beträchtlich erhöht (2-fach). Bei einer begrenzten Zahl von Patienten, die 12–24 Wochen behandelt wurden, wurde die Kombination nicht mit einem Sicherheitsrisiko in Verbindung gebracht.

Bei Anwendung von Rilpivirin in Kombination mit Viekirax und Exviera ist die Rilpivirin-Exposition beträchtlich erhöht (3-fach), woraus die Möglichkeit einer QT-Intervall-Verlängerung resultiert. Wird außerdem ein HIV-Protease-Inhibitor gegeben (Atazanavir, Darunavir), könnte sich die Rilpivirin-Exposition noch weiter erhöhen, weswegen dies nicht empfohlen wird. Rilpivirin sollte mit Vorsicht und unter wiederholter EKG-Kontrolle angewendet werden.

Andere NNRTIs als Rilpivirin (Efavirenz, Etravirin und Nevirapin) sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Koinfektion mit HCV und HBV (Hepatitis-B-Virus)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Viekirax bei Patienten mit HCV/HBV-Koinfektion ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Viekirax bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Viekirax kann mit oder ohne Dasabuvir angewendet werden. Werden sie zusammen angewendet, beeinflussen sie sich gegenseitig (siehe Abschnitt 5.2). Daher muss das Wechselwirkungsprofil der Wirkstoffe in der Kombination betrachtet werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung zusammen mit Enzyminduktoren kann das Risiko für Nebenwirkungen und ALT-Anstiege erhöhen (siehe Tabelle 2). Gleichzeitige Anwendung mit Ethinylestradiol kann das Risiko für ALT-Anstiege erhöhen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Beispiele kontraindizierter Enzyminduktoren sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Potenzial, dass Viekirax die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel beeinflusst
In *in-vivo*-Wechselwirkungsstudien wurde der Nettoeffekt der Kombinationsbehandlung einschließlich Ritonavir untersucht.

Der folgende Abschnitt beschreibt die spezifischen Transporter und metabolisierenden Enzyme, die durch Viekirax mit oder ohne Dasabuvir beeinflusst werden. Für Informationen zu möglichen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Dosierungsempfehlungen siehe Tabelle 2.

Durch CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel

Ritonavir ist ein starker CYP3A-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit Arzneimitteln,

die in erster Linie über CYP3A metabolisiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Arzneimittel, deren Abbau und Ausscheidung stark von CYP3A abhängen und bei denen ein erhöhter Wirkstoffspiegel im Plasma mit schwerwiegenden Ereignissen vergesellschaftet ist, sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 2).

Zu den CYP3A-Substraten, die in Wechselwirkungsstudien untersucht wurden und für die eine Dosisanpassung und/oder eine klinische Überwachung erforderlich sein kann (siehe Tabelle 2) gehören Ciclosporin, Tacrolimus, Amlodipin, Rilpivirin und Alprazolam. Beispiele für andere CYP3A4-Substrate, für die eine Dosisanpassung und/oder eine klinische Überwachung erforderlich sein kann, sind Calciumkanalblocker (z.B. Nifedipin) und Trazodon. Obwohl Buprenorphin und Zolpidem ebenfalls durch CYP3A metabolisiert werden, weisen Wechselwirkungsstudien darauf hin, dass bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel und Viekirax mit oder ohne Dasabuvir keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Tabelle 2).

Arzneimittel, die durch Mitglieder der OATP-Familie oder OCT1 transportiert werden

Paritaprevir ist ein Inhibitor der Transporterproteine zur hepatischen Aufnahme OATP1B1 und OATP1B3; Paritaprevir und Ritonavir sind Inhibitoren von OATP2B1. Ritonavir ist *in vitro* ein Inhibitor von OCT1, die klinische Relevanz ist allerdings unbekannt. Die gleichzeitige Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir und Arzneimitteln, die Substrate von OATP1B1, OAT1B3, OATP2B1 oder OCT1 sind, kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration der Substrate dieser Transporter führen und möglicherweise Dosisanpassungen oder eine klinische Überwachung erforderlich machen. Zu diesen Arzneimitteln gehören einige Statine (siehe Tabelle 2), Fexofenadin, Repaglinid und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Valsartan).

Zu den Substraten von OATP1B1/3, die in Wechselwirkungsstudien untersucht wurden, gehören Pravastatin und Rosuvastatin (siehe Tabelle 2).

Durch BCRP transportierte Arzneimittel

Paritaprevir, Ritonavir und Dasabuvir sind *in vivo* BCRP-Inhibitoren. Die gleichzeitige Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir zusammen mit Arzneimitteln, die BCRP-Substrate sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Transportersubstrate führen und möglicherweise eine Dosisanpassung oder eine klinische Überwachung erforderlich machen. Zu diesen Arzneimitteln gehören etwa Sulfasalazin, Imatinib und einige Statine (siehe Tabelle 2).

Zu den BCRP-Substraten, die in Wechselwirkungsstudien untersucht wurden, gehört Rosuvastatin (siehe Tabelle 2).

Durch P-gp im Darm transportierte Arzneimittel

Paritaprevir, Ritonavir und Dasabuvir sind zwar *in-vitro*-Inhibitoren von P-gp, jedoch wurde hinsichtlich der Exposition gegenüber dem P-gp-Substrat Digoxin bei Verabreichung mit Viekirax und Dasabuvir keine si-

gnifikante Veränderung beobachtet. Allerdings kann die gleichzeitige Anwendung von Digoxin mit Viekirax ohne Dasabuvir zu einer erhöhten Plasmakonzentration führen (siehe Tabelle 2). Viekirax erhöht möglicherweise die Exposition gegenüber Arzneimitteln, die empfindlich für Veränderungen der intestinalen P-gp-Aktivität sind (wie etwa Dabigatranetexilat).

Durch Glucuronidierung metabolisierte Arzneimittel (UGT1A1)

Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir sind Inhibitoren von UGT1A1. Die gleichzeitige Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch UGT1A1 metabolisiert werden, führt zu einer erhöhten Plasmakonzentration dieser Arzneimittel; für Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite (z. B. Levothyroxin) wird eine klinische Routineüberwachung empfohlen. Für spezifische Hinweise zu Raltegravir und Buprenorphin, die in Wechselwirkungsstudien untersucht wurden, siehe auch Tabelle 2.

Durch CYP2C19 metabolisierte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir kann die Exposition gegenüber Arzneimitteln, die durch CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Lansoprazol, Esomeprazol, S-Mephenytoin), senken und eine Dosisanpassung bzw. klinische Überwachung erforderlich machen. Zu den CYP2C19-Substraten, die in Wechselwirkungsstudien untersucht wurden, gehören Omeprazol und Escitalopram (siehe Tabelle 2).

Durch CYP2C9 metabolisierte Arzneimittel

Mit oder ohne Dasabuvir angewendetes Viekirax hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber dem CYP2C9-Substrat Warfarin. Für andere CYP2C9-Substrate (NSARs (z. B. Ibuprofen), Antidiabetika (z. B. Glimepirid, Glipizid)) wird nicht angenommen, dass Dosisanpassungen erforderlich sind.

Durch CYP2D6 oder CYP1A2 metabolisierte Arzneimittel

Viekirax mit oder ohne Dasabuvir hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber dem CYP2D6-/CYP1A2-Substrat Duloxetin. Für andere CYP1A2-Substrate (z. B. Ciprofloxacin, Theophyllin und Koffein) und CYP2D6-Substrate (z. B. Desipramin, Metoprolol und Dextromethorphan) wird nicht angenommen, dass Dosisanpassungen erforderlich sind.

Über Transportproteine renal ausgeschiedene Arzneimittel

Die fehlende Wechselwirkung mit dem OAT1-Substrat Tenofovir zeigt, dass Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir *in vivo* den Organic-Anion-Transporter (OAT1) nicht hemmen. *In-vitro*-Studien zeigen, dass Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir in klinisch relevanten Konzentrationen den Organic-Cation-Transporter (OCT2), Organic-Anion-Transporter (OAT3) oder Multidrug- and-Toxin-Extrusion-Proteine (MATE1 und MATE2K) nicht hemmen.

Es wird daher nicht erwartet, dass Viekirax mit oder ohne Dasabuvir Arzneimittel beeinflusst, die hauptsächlich auf renalem

Wege mit Hilfe dieser Transporter eliminiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Potenzial, dass andere Arzneimittel die Pharmakokinetik von Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir beeinflussen

Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen

Die gleichzeitige Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir mit starken CYP3A-Inhibitoren kann zu einer Erhöhung der Paritaprevir-Konzentrationen führen (siehe Abschnitt 4.3 und Tabelle 2).

Enzyminduktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Viekirax und Dasabuvir mit Arzneimitteln, die moderate oder starke Enzyminduktoren sind, wird angenommen, dass die Plasmakonzentrationen von Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir und Dasabuvir gesenkt und ihre therapeutische Wirkung reduziert wird. Kontraindizierte Enzyminduktoren sind in Abschnitt 4.3 und in Tabelle 2 aufgeführt.

Arzneimittel, die CYP3A4 und Transportproteine hemmen

Paritaprevir wird über einen von CYP3A4 vermittelten Metabolismus und durch biliäre Exkretion eliminiert (Substrat der Lebertransporter OATP1B1, P-gp und BCRP). Im Fall einer gemeinsamen Anwendung von Viekirax mit Arzneimitteln, die sowohl moderate Inhibitoren von CYP3A4 wie auch Inhibitoren von mehreren Transportern (P-gp, BCRP und/oder OATP1B1/OATP1B3) sind, wird zur Vorsicht geraten. Mit diesen Arzneimitteln könnten sich klinisch relevante Anstiege in der Exposition von Paritaprevir zeigen (z. B. Ritonavir mit Atazanavir, Erythromycin, Diltiazem oder Verapamil).

Arzneimittel, die Transportproteine hemmen

Starke Inhibitoren von P-gp, BCRP, OATP1B1 und/oder OATP1B3 können möglicherweise die Exposition gegenüber Paritaprevir erhöhen. Es wird nicht erwartet, dass die Hemmung dieser Transporter zu einem klinisch relevanten Anstieg der Expositionen von Ombitasvir und Dasabuvir führt.

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen
Tabelle 2 enthält für eine Reihe von Arzneimitteln Empfehlungen zur gemeinsamen Anwendung zusammen mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir.

Nimmt ein Patient bereits Arzneimittel ein oder beginnt, während er Viekirax mit oder ohne Dasabuvir erhält, mit der Anwendung von Arzneimitteln, bei denen ein Potenzial für eine Arzneimittelwechselwirkung besteht, sind eine Dosisanpassung dieser Begleitmedikation oder eine angemessene klinische Überwachung zu berücksichtigen (Tabelle 2).

Werden aufgrund der Behandlung mit Viekirax oder Viekirax mit Dasabuvir Dosisanpassungen bei der Begleitmedikation vorgenommen, sollten die Dosen nach Abschluss der Behandlung mit Viekirax oder Viekirax mit Dasabuvir erneut angepasst werden.

In Tabelle 2 wird die Wirkung des Mittelwertverhältnisses der kleinsten Quadrate (Least Squares Means Ratio, 90%-Konfidenzintervall) auf die Konzentration von

Viekirax mit oder ohne Dasabuvir sowie die Begleitmedikation dargestellt.

Sofern nicht anders angegeben, ist das Ausmaß der Wechselwirkung bei Verabreichung mit den in Tabelle 2 aufgeführten Arzneimitteln Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ähnlich ($\leq 25\%$ Unterschied bei der Least Squares Means Ratio). Arzneimittelwechselwirkungen wurden für das Behandlungsschema mit Viekirax und Dasabuvir, jedoch nicht für das Behandlungsschema mit Viekirax ohne Dasabuvir, mit Carbamazepin, Furosemid, Zolpidem, Darunavir (2 \times /Tag), Darunavir (Gabe am Abend), Atazanavir (Gabe am Abend) oder Rilpivirin untersucht. Somit können für diese Arzneimittel die Ergebnisse und Dosierungsempfehlungen des Behandlungsschemas mit Viekirax und Dasabuvir auf Viekirax ohne Dasabuvir extrapoliert werden.

Die Richtung des Pfeils zeigt die Richtung der Veränderung der Exposition (C_{max} und AUC) von Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir und der Begleitmedikation an (\uparrow = Erhöhung (um mehr als 20 %), \downarrow = Senkung (um mehr als 20 %), \leftrightarrow = keine Veränderung oder Veränderung um weniger als 20 %). Diese Liste ist nicht abschließend.

Tabelle 2, auf Seite 5.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Bei Anwendung von Viekirax in Kombination mit Ribavirin ist eine Schwangerschaft bei Patientinnen und bei Partnerinnen männlicher Patienten unbedingt zu vermeiden. Bei allen Tierspezies mit Exposition gegenüber Ribavirin wurden signifikante teratogene und/oder embryozide Wirkungen nachgewiesen. Daher ist Ribavirin bei schwangeren Frauen und männlichen Partnern schwangerer Frauen kontraindiziert. Für weitere Informationen siehe die Fachinformation von Ribavirin.

Patientinnen: Frauen im gebärfähigen Alter sollten Ribavirin nur erhalten, wenn sie während und in den 4 Monaten nach der Behandlung mit Ribavirin eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Männliche Patienten und deren Partnerinnen: Männliche Patienten oder deren Partnerinnen müssen während und in den 7 Monaten nach der Behandlung mit Ribavirin eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Die Kombination von Ethinylestradiol mit Viekirax ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Viekirax bei Schwangeren vor.

In tierexperimentellen Studien mit Ombitasvir und Paritaprevir/Ritonavir kam es zu Fehlbildungen (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht

Tabelle 2. Wechselwirkungen zwischen Viekirax mit oder ohne Dasabuvir und anderen Arzneimitteln

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
ALPHA-1-ADRENOZEPTOR-ANTAGONISTEN						
Alfuzosin Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Alfuzosin				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
AMINOSALICYLATE						
Sulfasalazin Mechanismus: BCRP-Hemmung durch Paritaprevir, Ritonavir und Dasabuvir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Sulfasalazin				Es wird zur Vorsicht geraten, wenn Sulfasalazin gleich- zeitig mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir angewendet wird.
ANGIOTENSIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN						
Valsartan Mechanismus: OATP1B- Hemmung durch Paritaprevir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Valsartan				Bei gleichzeitiger Anwen- dung von Valsartan und Viekirax mit oder ohne Dasa- buvir werden eine klinische Überwachung sowie eine Dosisreduktion empfohlen.
ANTIARRHYTHMIKA						
Digoxin Einzeldosis 0,5 mg Mechanismus: P-gp-Hemmung durch Paritaprevir, Ritonavir und Dasabuvir.	Viekirax + Dasabuvir	↔ Digoxin	1,15 (1,04 – 1,27)	1,16 (1,09 – 1,23)	1,01 (0,97 – 1,05)	Es ist zwar keine Dosis- anpassung von Digoxin er- forderlich, jedoch wird eine angemessene Überwachung des Digoxinspiegels im Serum empfohlen.
		↔ 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 ohne Dasabuvir	↑ Digoxin	1,58 (1,43 – 1,73)	1,36 (1,21 – 1,54)	1,24 (1,07 – 1,43)	Die Digoxin-Dosis ist um 30 – 50 % zu senken. Die Digoxin-Konzentration im Serum ist angemessen zu überwachen.
		↔ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.			
		↔ Paritaprevir				
Amiodaron Chinidin Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Amiodaron ↑ Chinidin				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIBIOTIKA (SYSTEMISCHE ANWENDUNG)						
Clarithromycin Telithromycin Mechanismus: CYP3A4-/P-gp- Hemmung durch Clarithromycin und Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Clarithromycin ↑ Telithromycin ↑ Paritaprevir ↑ Dasabuvir				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Erythromycin Mechanismus: CYP3A4-/P-gp- Hemmung durch Erythromycin, Paritaprevir, Ritonavir und Dasabuvir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Erythromycin ↑ Paritaprevir ↑ Dasabuvir				Die Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir zu- sammen mit Erythromycin kann zu erhöhten Spiegeln von Erythromycin und Pari- taprevir führen. Es wird zur Vorsicht geraten.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik	
ANTIBIOTIKA (SYSTEMISCHE ANWENDUNG)							
Fusidinsäure Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Fusidinsäure				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
WIRKSTOFFE GEGEN KREBS							
Enzalutamid Mitotan Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Enzalutamid oder Mitotan.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprevir ↓ Dasabuvir				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
Imatinib Mechanismus: BCRP-Hemmung durch Paritaprevir, Ritonavir und Dasabuvir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Imatinib				Klinische Überwachung sowie eine Reduktion der Imatinib-Dosis werden emp- fohlen.	
ANTIKOAGULANZIEN							
Warfarin Einzeldosis 5 mg	Viekirax + Dasabuvir	↔ R-Warfarin	1,05 (0,95 – 1,17)	0,88 (0,81 – 0,95)	0,94 (0,84 – 1,05)	Es ist zwar keine Dosis- anpassung von Warfarin er- forderlich, jedoch wird eine angemessene Überwachung des internationalen normali- sierten Verhältnisses (Inter- national Normalized Ratio, INR) empfohlen.	
		↔ S-Warfarin	0,96 (0,85 – 1,08)	0,88 (0,81 – 0,96)	0,95 (0,88 – 1,02)		
		↔ Ombitasvir	0,94 (0,89 – 1,00)	0,96 (0,93 – 1,00)	0,98 (0,95 – 1,02)		
		↔ Paritaprevir	0,98 (0,82 – 1,18)	1,07 (0,89 – 1,27)	0,96 (0,85 – 1,09)		
		↔ Dasabuvir	0,97 (0,89 – 1,06)	0,98 (0,91 – 1,06)	1,03 (0,94 – 1,13)		
	Viekirax ohne Dasabuvir	↔ R-Warfarin	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.				
		↔ S-Warfarin					
		↔ Paritaprevir					
		↔ Ombitasvir					
Dabigatranetexilat Mechanismus: Intestinale P-gp- Hemmung durch Paritaprevir und Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Dabigatranetexilat				Viekirax ohne Dasabuvir erhöht möglicherweise die Plasmakonzentrationen von Dabigatranetexilat. Mit Vor- sicht anzuwenden.	
ANTIKONVULSIVA							
Carbamazepin 200 mg 1 x/Tag gefolgt von 200 mg 2 x/Tag Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Carbamazepin.	Viekirax + Dasabuvir	↔ Carbamazepin	1,10 (1,07 – 1,14)	1,17 (1,13 – 1,22)	1,35 (1,27 – 1,45)	Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
		↓ Carbamaze- pin-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)	n. z.		
		↓ Paritaprevir	0,34 (0,25 – 0,48)	0,30 (0,23 – 0,38)	n. z.		
		↓ Dasabuvir	0,45 (0,41 – 0,50)	0,30 (0,28 – 0,33)	n. z.		
	Viekirax ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Ähnliche Auswirkungen erwartet wie jene, die bei Viekirax + Dasabuvir beobachtet wurden.					

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik	
ANTI-KONVULSIVA							
Phenobarbital Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Phenobarbital.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprevir ↓ Dasabuvir				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
Phenytoin Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Phenytoin.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprevir ↓ Dasabuvir				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
S-Mephenytoin Mechanismus: CYP2C19- Induktion durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ S-Mephenytoin				Klinische Überwachung sowie eine Anpassung der S-Mephenytoin-Dosis kön- nen erforderlich sein.	
ANTI-DEPRESSIVA							
Escitalopram Einzeldosis 10 mg	Viekirax + Dasabuvir	↔ Escitalopram	1,00 (0,96 – 1,05)	0,87 (0,80 – 0,95)	n. z.	Für Escitalopram ist keine Dosisanpassung erforder- lich.	
		↑ S-Desmethyl- citalopram	1,15 (1,10 – 1,21)	1,36 (1,03 – 1,80)	n. z.		
		↔ 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 ohne Dasabuvir	↓ Escitalopram	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.				
		↔ S-Desmethyl- citalopram	1,17 (1,08 – 1,26)	1,07 (1,01 – 1,13)	n. z.		
		↔ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.				
		↔ Paritaprevir					
Duloxetin Einzeldosis 60 mg	Viekirax + Dasabuvir	↓ Duloxetin	0,79 (0,67 – 0,94)	0,75 (0,67 – 0,83)	n. z.	Für Duloxetin ist keine Dosisanpassung erforder- lich. Für Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosis- anpassung erforderlich.	
		↔ 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 ohne Dasabuvir	↔ Duloxetin	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.				
		↔ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.				
		↔ Paritaprevir	1,07 (0,63 – 1,81)	0,96 (0,70 – 1,32)	0,93 (0,76 – 1,14)		
Trazodon Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Trazodon				Trazodon sollte mit Vorsicht angewendet und eine nied- rigere Trazodon-Dosis kann in Betracht gezogen wer- den.	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik	
ANTIDIURETISCHE HORMONE							
Conivaptan Mechanismus: CYP3A4-/P-gp- Hemmung durch Conivaptan und Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Conivaptan ↑ Paritaprevir ↑ Dasabuvir				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
ANTIMYKOTIKA							
Ketoconazol 400 mg 1 x/Tag Mechanismus: CYP3A4-/P-gp- Hemmung durch Ketoconazol und Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir.	Viekirax + Dasabuvir	↑ Ketoconazol	1,15 (1,09 – 1,21)	2,17 (2,05 – 2,29)	n. z.	Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
		↔ Ombitasvir	0,98 (0,90 – 1,06)	1,17 (1,11 – 1,24)	n. z.		
		↑ Paritaprevir	1,37 (1,11 – 1,69)	1,98 (1,63 – 2,42)	n. z.		
		↑ Dasabuvir	1,16 (1,03 – 1,32)	1,42 (1,26 – 1,59)	n. z.		
	Viekirax ohne Dasabuvir	↑ Ketoconazol	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.				
		↑ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.				
		↑ Paritaprevir	1,72 (1,32 – 2,26)	2,16 (1,76 – 2,66)	n. z.		
Itraconazol Posaconazol Mechanismus: CYP3A4- und/ oder P-gp- Hemmung durch Itraconazol, Posaconazol und Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir.	Viekirax + Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Itraconazol ↑ Posaconazol ↑ Paritaprevir ↑ Dasabuvir				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
	Viekirax ohne Dasabuvir						
Voriconazol Mechanismus: CYP2C19- Induktion und CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Bei schnellen CYP2C19-Metabolisierern erwartet: ↓ Voriconazol ↑ Paritaprevir ↑ Dasabuvir Nicht untersucht. Bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern erwartet: ↑ Voriconazol ↑ Paritaprevir ↑ Dasabuvir				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
WIRKSTOFFE GEGEN GICHT							
Colchicin Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Colchicin				Ist eine Behandlung mit Viekirax mit oder ohne Dasa- buvir erforderlich, wird für Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion empfohlen, die Colchicin- dosis zu reduzieren oder die Therapie mit Colchicin zu unterbrechen. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung ist die Anwendung von Col- chicin zusammen mit Viekir- rax mit oder ohne Dasabuvir kontraindiziert (siehe Ab- schnitte 4.3 und 4.4).	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
ANTI-HISTAMINIKA						
Astemizol Terfenadin Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Astemizol/Terfenadin				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Fexofenadin Mechanismus: OATP1B1 - Hemmung durch Paritaprevir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Fexofenadin				Es wird zur Vorsicht geraten, wenn Fexofenadin gleich- zeitig mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir angewendet wird.
LIPIDSENKER						
Gemfibrozil 600 mg 2 x/Tag Mechanismus: Die Erhöhung der Dasabuvir-Exposi- tion ist möglicher- weise auf die CYP2C8-Hem- mung und die Erhöhung von Paritaprevir ist möglicherweise auf die OATP1B1- Hemmung durch Gemfibrozil zu- rückzuführen.	Paritaprevir/ Ritonavir + Dasabuvir	↑ Paritaprevir	1,21 (0,94 – 1,57)	1,38 (1,18 – 1,61)	n. z.	Die gleichzeitige Anwen- dung von Viekirax mit Dasabuvir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
		↑ Dasabuvir	2,01 (1,71 – 2,38)	11,25 (9,05 – 13,99)	n. z.	
	Viekirax ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Keine Wechselwirkung erwartet, wenn Gemfibrozil in Kombination mit Viekirax ohne Dasabuvir angewendet wird.				
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE						
Rifampicin Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Rifampicin.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprevir ↓ Dasabuvir				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTI-PSYCHOTIKA						
Pimozid Quetiapin Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Pimozid, Quetiapin				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER						
Ticagrelor Mechanismus: CYP3A4-Hem- mung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Ticagrelor				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
CALCIUMANTAGONISTEN						
Amlodipin Einzeldosis 5 mg Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax + Dasabuvir	↑ Amlodipin	1,26 (1,11 – 1,44)	2,57 (2,31 – 2,86)	n. z.	Senkung der Amlodipin- Dosis um 50 % und Über- wachung der Patienten auf klinische Effekte.
		↔ 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 ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Ähnliche Auswirkungen erwartet wie jene, die bei Viekirax + Dasabuvir beobachtet wurden.				

Fortsetzung Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
CALCIUMANTAGONISTEN						
Diltiazem Verapamil Mechanismus: CYP3A4-/P-gp- Hemmung.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Diltiazem, Verapamil ↑ Paritaprevir ↑/↔ Dasabuvir				Aufgrund des erwarteten Anstiegs der Paritaprevir- Expositionen wird zur Vor- sicht geraten. Bei gleichzeitiger Anwen- dung zusammen mit Vieki- rax mit oder ohne Dasabuvir werden für Calciumantago- nisten eine Dosisreduktion sowie eine klinische Über- wachung empfohlen.
Nifedipin Mechanismus: CYP3A4- Hemmung.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Nifedipin				Bei gleichzeitiger Anwen- dung zusammen mit Vieki- rax mit oder ohne Dasabuvir werden für Calciumantago- nisten eine Dosisreduktion sowie eine klinische Über- wachung empfohlen.
KONTRAZEPTIVA						
Ethinylestradiol/ Norgestimat 0,035/0,25 mg 1 x/Tag Mechanismus: Möglicherweise aufgrund einer UGT-Hemmung durch Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	↔ Ethinylestradiol	1,16 (0,90 – 1,50)	1,06 (0,96 – 1,17)	1,12 (0,94 – 1,33)	Orale Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol enthalten, sind kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
		Norgestimatmetaboliten:				
		↑ Norgestrel	2,26 (1,91 – 2,67)	2,54 (2,09 – 3,09)	2,93 (2,39 – 3,57)	
		↑ Norelgestromin	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)	
Norethisteron (Pille nur mit Progestin) 0,35 mg 1 x/Tag	Viekirax + Dasabuvir	↔ Norethisteron	0,83 (0,69 – 1,01)	0,91 (0,76 – 1,09)	0,85 (0,64 – 1,13)	Für Norethisteron oder Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosis- anpassung erforderlich.
		↔ 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 ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Ähnliche Auswirkungen erwartet wie jene, die bei Viekirax + Dasabuvir beobachtet wurden.				
DIURETIKA						
Furosemid Einzeldosis 20 mg Mechanismus: Möglicherweise aufgrund einer UGT1A1-Hem- mung durch Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir.	Viekirax + Dasabuvir	↑ Furosemid	1,42 (1,17 – 1,72)	1,08 (1,00 – 1,17)	n. z.	Patienten sollten auf klini- sche Effekte überwacht werden; eine Reduktion der Furosemid-Dosis um bis zu 50 % kann erforderlich sein. Für Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosis- anpassung erforderlich.
		↔ 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 ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Ähnliche Auswirkungen erwartet wie jene, die bei Viekirax + Dasabuvir beobachtet wurden.				

Fortsetzung Tabelle auf Seite 11

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik	
MUTTERKORNALKALOIDE							
Ergotamin Dihydroergotamin Ergometrin Methylergometrin Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Mutterkornalkaloide				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
GLUKOKORTIKOIDE (INHALATIV)							
Fluticason Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Fluticason				Die gleichzeitige Anwen- dung von Fluticason kann die systemische Exposition von Fluticason erhöhen. Eine gleichzeitige Anwen- dung von Viekirax und Fluti- cason, insbesondere eine Langzeitanwendung, sollte nur begonnen werden, wenn der potentielle Nutzen der Behandlung das Risiko systemischer Kortikosteroid- wirkungen übersteigt (siehe Abschnitt 4.4).	
MAGEN-DARM-MITTEL (PROKINETIKA)							
Cisaprid Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Cisaprid				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL							
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) Mechanismus: CYP3A4- Induktion durch Johanniskraut.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Dasabuvir ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprevir				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: PROTEASEINHIBITOREN							
Für allgemeine Erläuterungen zur Behandlung HIV-koinfizierter Patienten, einschließlich einer Erörterung der unterschiedlichen antiretroviralen Behandlungsschemata, die angewendet werden können, siehe Abschnitt 4.4 (Behandlung von Patienten mit einer HIV-Koinfektion).							
Atazanavir 300 mg 1 x/Tag (zur gleichen Zeit eingenommen) Mechanismus: Eine Erhöhung der Paritaprevir- Exposition ist möglicherweise auf die OATPB1-/ B3- und CYP3A- Hemmung durch Atazanavir zu- rückzuführen.	Viekirax + Dasabuvir	↔ Atazanavir	0,91 (0,84–0,99)	1,01 (0,93–1,10)	0,90 (0,81–1,01)	In Kombination zusammen mit Viekirax mit Dasabuvir beträgt die empfohlene Ata- zanavir-Dosis 300 mg ohne Ritonavir. Atazanavir muss zur gleichen Zeit eingenom- men werden wie Viekirax mit Dasabuvir. Die Ritonavir- Dosis in Viekirax sorgt für die Verbesserung der Phar- makokinetik von Atazanavir.	
		↓ 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 ohne Dasabuvir	↔ Atazanavir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.				Für Viekirax mit Dasabuvir ist keine Dosisanpassung erforderlich. Atazanavir wird nicht zu- sammen mit Viekirax ohne Dasabuvir empfohlen (↑ Paritaprevir).
		↑ Paritaprevir	2,74 (1,76–4,27)	2,87 (2,08–3,97)	3,71 (2,87–4,79)		
		↔ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.				

Fortsetzung Tabelle auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik	
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: PROTEASEINHIBITOREN							
Für allgemeine Erläuterungen zur Behandlung HIV-koinfizierter Patienten, einschließlich einer Erörterung der unterschiedlichen antiretroviralen Behandlungsschemata, die angewendet werden können, siehe Abschnitt 4.4 (Behandlung von Patienten mit einer HIV-Koinfektion).							
Atazanavir/ Ritonavir 300/100 mg 1 x/Tag (Einnahme im Abstand von 12 Stunden) Mechanismus: Eine Erhöhung der Paritaprevir- Exposition ist möglicherweise auf die OATPB1/ B3- und CYP3A- Hemmung durch Atazanavir und CYP3A-Hem- mung durch die zusätzliche Rito- navir-Dosis zu- rückzuführen.	Viekirax + Dasabuvir	↔ Atazanavir	1,02 (0,92 – 1,13)	1,19 (1,11 – 1,28)	1,68 (1,44 – 1,95)	Die Kombination von Atazanavir und Viekirax + Dasabuvir lässt die Bilirubin- spiegel ansteigen, insbeson- dere wenn Ribavirin Teil des Behandlungsschemas gegen Hepatitis C ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).	
		↔ Ombitasvir	0,83 (0,72 – 0,96)	0,90 (0,78 – 1,02)	1,00 (0,89 – 1,13)		
		↑ Paritaprevir	2,19 (1,61 – 2,98)	3,16 (2,40 – 4,17)	11,95 (8,94 – 15,98)		
		↔ Dasabuvir	0,81 (0,73 – 0,91)	0,81 (0,71 – 0,92)	0,80 (0,65 – 0,98)		
	Viekirax ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Ähnliche Auswirkungen erwartet wie jene, die bei Viekirax + Dasabuvir beobachtet wurden.					
Darunavir 800 mg 1 x/Tag (zur gleichen Zeit eingenommen) Mechanismus: Nicht bekannt.	Viekirax + Dasabuvir	↓ Darunavir	0,92 (0,87 – 0,98)	0,76 (0,71 – 0,82)	0,52 (0,47 – 0,58)	Die empfohlene Darunavir- Dosis beträgt 800 mg 1 x/Tag ohne Ritonavir, wenn sie zur gleichen Zeit wie Viekirax + Dasabuvir eingenommen wird (die Ritonavir-Dosis in Viekirax sorgt für die Verbesserung der Pharmakokinetik von Darunavir).	
		↔ 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 ohne Dasabuvir	↔ Darunavir	0,99 (0,92 – 1,08)	0,92 (0,84 – 1,00)	0,74 (0,63 – 0,88)		Dieses Schema kann ange- wandt werden, sofern keine ausgeprägte PI-Resistenz vorliegt (d.h. keine mit Daru- navir assoziierten Resisten- zen), siehe auch Ab- schnitt 4.4.
		↔ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.				
↑ Paritaprevir		2,09 (1,35 – 3,24)	1,94 (1,36 – 2,75)	1,85 (1,41 – 2,42)			
Darunavir/ Ritonavir 600/100 mg 2 x/Tag Mechanismus: Nicht bekannt.	Viekirax + Dasabuvir	↔ Darunavir	0,87 (0,79 – 0,96)	0,80 (0,74 – 0,86)	0,57 (0,48 – 0,67)	Für Viekirax mit Dasabuvir ist keine Dosisanpassung erforderlich.	
		↓ 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 ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Ähnliche Auswirkungen erwartet wie jene, die bei Viekirax + Dasabuvir beobachtet wurden.				Für Patienten mit ausge- prägter PI-Resistenz wird die Kombination von Daru- navir mit Viekirax + Dasa- buvir nicht empfohlen.	
Darunavir/ Ritonavir 800/100 mg 1 x/Tag (Einnahme im Abstand von 12 Stunden) Mechanismus: Nicht bekannt.	Viekirax + Dasabuvir	↑ Darunavir	0,79 (0,70 – 0,90)	1,34 (1,25 – 1,43)	0,54 (0,48 – 0,62)		Die Behandlung mit Daru- navir + Viekirax ohne Dasa- buvir wird nicht empfohlen (↑ Paritaprevir).
		↔ 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 ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Ähnliche Auswirkungen erwartet wie jene, die bei Viekirax + Dasabuvir beobachtet wurden.						

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: PROTEASEINHIBITOREN						
Für allgemeine Erläuterungen zur Behandlung HIV-koinfizierter Patienten, einschließlich einer Erörterung der unterschiedlichen antiretroviralen Behandlungsschemata, die angewendet werden können, siehe Abschnitt 4.4 (Behandlung von Patienten mit einer HIV-Koinfektion).						
Lopinavir/ Ritonavir 400/100 mg 2 x/Tag ¹ Mechanismus: Eine Erhöhung der Paritaprevir- Exposition ist möglicherweise auf die Hemmung von CYP3A/Efflux- transportern durch Lopinavir und zusätzliche Ritonavir-Gaben zurückzuführen.	Viekirax + Dasabuvir	↔ Lopinavir	0,87 (0,76–0,99)	0,94 (0,81–1,10)	1,15 (0,93–1,42)	Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
		↔ Ombitasvir	1,14 (1,01–1,28)	1,17 (1,07–1,28)	1,24 (1,14–1,34)	
		↑ Paritaprevir	2,04 (1,30–3,20)	2,17 (1,63–2,89)	2,36 (1,00–5,55)	
		↔ Dasabuvir	0,99 (0,75–1,31)	0,93 (0,75–1,15)	0,68 (0,57–0,80)	
	Viekirax ohne Dasabuvir	↔ Lopinavir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.			
		↑ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.			
		↑ Paritaprevir	4,76 (3,54–6,39)	6,10 (4,30–8,67)	12,33 (7,30–20,84)	
Indinavir Saquinavir Tipranavir Mechanismus: CYP3A4-Hem- mung durch Pro- teaseinhibitoren.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Paritaprevir				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: NICHT-NUKLEOSIDISCHE REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN						
Rilpivirin ² 25 mg 1 x/Tag morgens zusam- men mit einer Mahlzeit Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax + Dasabuvir	↑ Rilpivirin	2,55 (2,08–3,12)	3,25 (2,80–3,77)	3,62 (3,12–4,21)	Die gleichzeitige Gabe von Viekirax mit Rilpivirin 1 x/Tag sollte nur für Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen keine QT-Intervall- Verlängerung bekannt ist und die keine anderen QT- verlängernden Arzneimittel anwenden.
		↔ 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 ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Ähnliche Auswirkungen erwartet wie jene, die bei Viekirax + Dasabuvir beobachtet wurden.				Bei Anwendung der Kombi- nation sollte wiederholt eine EKG-Überwachung durch- geführt werden, siehe Ab- schnitt 4.4. Für Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosis- anpassung erforderlich.
	Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovir- disoproxilfumarat 600/300/200 mg 1 x/Tag Mechanismus: Möglicherweise CYP3A4- Induktion durch Efavirenz.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Die gleichzeitige Anwendung von Behandlungsschemata, die Efavirenz (ein Enzyminduktor) und Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir beinhalten, führte zu einem Anstieg der ALT-Werte und in der Folge zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie.			
Nevirapin Etravirin	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Ombitasvir ↓ Paritaprevir ↓ Dasabuvir				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung Tabelle auf Seite 14

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: INTEGRASE-STRANGTRANSFER-INHIBITOR						
Raltegravir 400 mg 2 x/Tag Mechanismus: Eine Erhöhung der Raltegravir- Exposition ist möglicherweise auf die UGT1A1- Hemmung durch Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir zurück- zuführen.	Viekirax + Dasabuvir	↑ Raltegravir	2,33 (1,66–3,27)	2,34 (1,70–3,24)	2,00 (1,17–3,42)	Für Raltegravir oder Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		Bei der gleichzeitigen Anwendung wurden keine klinisch relevanten Veränderungen bei der Exposition gegenüber Dasabuvir, Paritaprevir und Ombitasvir (auf Basis eines Vergleichs mit historischen Daten) beobachtet.				
	Viekirax ohne Dasabuvir	↑ Raltegravir	1,22 (0,78–1,89)	1,20 (0,74–1,95)	1,13 (0,51–2,51)	
		Bei der gleichzeitigen Anwendung wurden keine klinisch relevanten Veränderungen bei der Exposition gegenüber Dasabuvir, Paritaprevir und Ombitasvir (auf Basis eines Vergleichs mit historischen Daten) beobachtet.				
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: NUKLEOSIDINHIBITOREN						
Emtricitabin/ Tenofovir 200 mg 1 x/Tag/ 300 mg 1 x/Tag	Viekirax + Dasabuvir	↔ Emtricitabin	1,05 (1,00–1,12)	1,07 (1,00–1,14)	1,09 (1,01–1,17)	Für Emtricitabin/Tenofovir und Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosis- anpassung erforderlich.
		↔ Tenofovir	1,07 (0,93–1,24)	1,13 (1,07–1,20)	1,24 (1,13–1,36)	
		↔ Ombitasvir	0,89 (0,81–0,97)	0,99 (0,93–1,05)	0,97 (0,90–1,04)	
		↓ Paritaprevir	0,68 (0,42–1,11)	0,84 (0,59–1,17)	1,06 (0,83–1,35)	
		↔ Dasabuvir	0,85 (0,74–0,98)	0,85 (0,75–0,96)	0,85 (0,73–0,98)	
	Viekirax ohne Dasabuvir	↔ Emtricitabin	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.			
		↔ Tenofovir	0,80 (0,71–0,90)	1,01 (0,96–1,07)	1,13 (1,06–1,21)	
		↔ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.			
		↔ Paritaprevir	1,02 (0,63–1,64)	1,04 (0,74–1,47)	1,09 (0,88–1,35)	
		ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV: WIRKSTOFFE ZUR VERBESSERUNG DER PHARMAKOKINETIK				
Cobicistat enthal- tende Behand- lungsschemata Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Cobicistat.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Ombitasvir ↑ Paritaprevir ↑ Dasabuvir				Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN						
Rosuvastatin 5 mg 1 x/Tag Mechanismus: OATP1B- Hemmung durch Paritaprevir und BCRP-Hemmung durch Paritaprevir, Ritonavir oder Dasabuvir.	Viekirax + Dasabuvir	↑ Rosuvastatin	7,13 (5,11–9,96)	2,59 (2,09–3,21)	0,59 (0,51–0,69)	Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin beträgt 5 mg (siehe Abschnitt 4.4). Für Viekirax mit Dasabuvir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ 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)	
		↔ Dasabuvir	1,07 (0,92–1,24)	1,08 (0,92–1,26)	1,15 (1,05–1,25)	
	Viekirax ohne Dasabuvir	↑ Rosuvastatin	2,61 (2,01–3,39)	1,33 (1,14–1,56)	0,65 (0,57–0,74)	Die maximale Tagesdosis von Rosuvastatin sollte 10 mg betragen (siehe Abschnitt 4.4). Für Viekirax ist keine Dosis- anpassung erforderlich.
		↔ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.			
		↑ Paritaprevir	1,40 (1,12–1,74)	1,22 (1,05–1,41)	1,06 (0,85–1,32)	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 15

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN						
Pravastatin 10 mg 1 x/Tag Mechanismus: OATP1B1- Hemmung durch Paritaprevir.	Viekirax + Dasabuvir	↑ Pravastatin	1,37 (1,11 – 1,69)	1,82 (1,60 – 2,08)	n. z.	Die Pravastatin-Dosis ist um 50 % zu reduzieren. Für Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosis- anpassung erforderlich.
		↔ Ombitasvir	0,95 (0,89 – 1,02)	0,89 (0,83 – 0,95)	0,94 (0,89 – 0,99)	
		↔ Dasabuvir	1,00 (0,87 – 1,14)	0,96 (0,85 – 1,09)	1,03 (0,91 – 1,15)	
		↔ Paritaprevir	0,96 (0,69 – 1,32)	1,13 (0,92 – 1,38)	1,39 (1,21 – 1,59)	
	Viekirax ohne Dasabuvir	↑ Pravastatin	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.			
		↔ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.			
		↑ Paritaprevir	1,44 (1,15 – 1,81)	1,33 (1,09 – 1,62)	1,28 (0,83 – 1,96)	
Fluvastatin Mechanismus: OATP1B/BCRP- Hemmung durch Paritaprevir. Pitavastatin Mechanismus: OATP1B- Hemmung durch Paritaprevir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Fluvastatin ↑ Pitavastatin			Die gleichzeitige Anwen- dung mit Fluvastatin und Pitavastatin wird nicht emp- fohlen (siehe Abschnitt 4.4). Es wird empfohlen, Fluva- statin und Pitavastatin für die Dauer der Therapie mit Viekirax vorübergehend ab- zusetzen. Sollte während der Therapie eine Behand- lung mit einem Statin not- wendig sein, so ist eine Um- stellung auf Pravastatin oder Rosuvastatin in einer redu- zierten Dosierung möglich.	
Lovastatin Simvastatin Atorvastatin Mechanismus: CYP3A4-/ OATP1B- Hemmung.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin			Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).	
IMMUNSUPPRESSIVA						
Ciclosporin 30 mg 1 x/Tag Einzeldosis ³ Mechanismus: Die Wirkung auf Ciclosporin ist auf die CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir und die Erhöhung der Paritaprevir-Expo- sition ist mögli- cherweise auf die OATP-/BCRP-/ P-gp-Hemmung durch Ciclosporin zurückzuführen.	Viekirax + Dasabuvir	↑ Ciclosporin	1,01 (0,85 – 1,20)	5,82 (4,73 – 7,14)	15,8 (13,8 – 18,09)	Wird mit der gleichzeitigen Anwendung von Viekirax begonnen, ist ein Fünftel der täglichen Ciclosporin-Dosis einmal täglich zusammen mit Viekirax zu verabreichen. Der Ciclosporin-Spiegel ist zu überwachen und die Dosierung bzw. das Dosis- intervall ist bei Bedarf anzu- passen. Für Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosis- anpassung erforderlich.
		↔ 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 ohne Dasabuvir	↑ Ciclosporin	0,83 (0,72 – 0,94)	4,28 (3,66 – 5,01)	12,8 (10,6 – 15,6)	
		↔ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.			
		↑ Paritaprevir	1,39 (1,10 – 1,75)	1,46 (1,29 – 1,64)	1,18 (1,08 – 1,30)	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 16

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
IMMUNSUPPRESSIVA						
Tacrolimus Einzeldosis 2 mg ⁴ Mechanismus: Die Wirkung auf Tacrolimus ist auf die CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir zurückzuführen.	Viekirax + Dasabuvir	↑ Tacrolimus	3,99 (3,21–4,97)	57,1 (45,5–71,7)	16,6 (13,0–21,2)	Wird mit der gleichzeitigen Anwendung von Viekirax begonnen, sind 0,5 mg Tacrolimus einmal pro Woche zu verabreichen. Der Tacrolimus-Spiegel ist zu überwachen und die Dosierung bzw. das Dosisintervall ist bei Bedarf anzupassen.
		↔ 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 ohne Dasabuvir	↑ Tacrolimus	4,27 (3,49–5,22)	85,8 (67,9–108)	24,6 (19,7–30,8)	Für Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.			
↓ Paritaprevir						
INHALATIVE BETA-ADRENOZEPTOR-AGONISTEN						
Salmeterol Mechanismus: CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Salmeterol				Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
INSULINOTROPE WIRKSTOFFE						
Repaglinid Mechanismus: OATP1B1-Hemmung durch Paritaprevir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Repaglinid				Bei Anwendung zusammen mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist Vorsicht geboten und eine Reduktion der Repaglinid-Dosis kann erforderlich sein.
OPIOIDE						
Methadon 20–120 mg 1 x/Tag ⁵	Viekirax + Dasabuvir	↔ R-Methadon	1,04 (0,98–1,11)	1,05 (0,98–1,11)	0,94 (0,87–1,01)	Für Methadon und Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↔ S-Methadon	0,99 (0,91–1,08)	0,99 (0,89–1,09)	0,86 (0,76–0,96)	
		↔ Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir (auf Basis eines studienübergreifenden Vergleichs)				
	Viekirax ohne Dasabuvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.				
Buprenorphin/ Naloxon 4–24 mg/ 1–6 mg 1 x/Tag ⁵ Mechanismus: CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir und UGT-Hemmung durch Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir.	Viekirax + Dasabuvir	↑ Buprenorphin	2,18 (1,78–2,68)	2,07 (1,78–2,40)	3,12 (2,29–4,27)	Für Buprenorphin/Naloxon und Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
		↑ Norbuprenorphin	2,07 (1,42–3,01)	1,84 (1,30–2,60)	2,10 (1,49–2,97)	
		↑ Naloxon	1,18 (0,81–1,73)	1,28 (0,92–1,79)	n. z.	
		↔ Ombitasvir/Paritaprevir/Dasabuvir (auf Basis eines studienübergreifenden Vergleichs)				
	Viekirax ohne Dasabuvir	↑ Buprenorphin	1,19 (1,01–1,40)	1,51 (1,27–1,78)	1,65 (1,30–2,08)	
		↑ Norbuprenorphin	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.			
		↔ Naloxon				
↔ Ombitasvir/Paritaprevir (auf Basis eines studienübergreifenden Vergleichs)						
PHOSPHODIESTERASE-(PDE-5)-INHIBITOREN						
Sildenafil (bei Anwendung zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie) Mechanismus: CYP3A4-Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Sildenafil				Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fortsetzung Tabelle auf Seite 17

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
PROTONENPUMPENINHIBITOREN						
Omeprazol 40 mg 1 x/Tag Mechanismus: CYP2C19- Induktion durch Ritonavir.	Viekirax + Dasabuvir	↓ Omeprazol	0,62 (0,48–0,80)	0,62 (0,51–0,75)	n. z.	Bei klinischer Indikation sollten höhere Omeprazol- Dosen angewendet werden. Für Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosis- anpassung erforderlich.
		↔ 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 ohne Dasabuvir	↓ Omeprazol	0,48 (0,29–0,78)	0,46 (0,27–0,77)	n. z.	
		↔ Ombitasvir	Das Ausmaß der Wechselwirkung war dem bei Viekirax + Dasabuvir beobachteten ähnlich.			
↔ Paritaprevir						
Esomeprazol Lansoprazol Mechanismus: CYP2C19- Induktion durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Esomeprazol, Lansoprazol			Bei klinischer Indikation soll- ten höhere Esomeprazol-/ Lansoprazol-Dosen ange- wendet werden.	
SEDATIVA/HYPNOTIKA						
Zolpidem Einzeldosis 5 mg Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax + Dasabuvir	↔ Zolpidem	0,94 (0,76–1,16)	0,95 (0,74–1,23)	n. z.	Für Zolpidem ist keine Dosisanpassung erforder- lich. Für Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosis- anpassung erforderlich.
		↔ 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 ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Ähnliche Auswirkungen erwartet wie jene, die bei Viekirax + Dasabuvir beobachtet wurden.				
Alprazolam Einzeldosis 0,5 mg Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax + Dasabuvir	↑ Alprazolam	1,09 (1,03–1,15)	1,34 (1,15–1,55)	n. z.	Es wird eine klinische Über- wachung der Patienten empfohlen. Je nach klini- schem Ansprechen kann eine Senkung der Alpra- zolam-Dosis in Erwägung gezogen werden. Für Viekirax mit oder ohne Dasabuvir ist keine Dosis- anpassung erforderlich.
		↔ Ombitasvir	0,98 (0,93–1,04)	1,00 (0,96–1,04)	0,98 (0,93–1,04)	
		↔ Paritaprevir	0,91 (0,64–1,31)	0,96 (0,73–1,27)	1,12 (1,02–1,23)	
		↔ Dasabuvir	0,93 (0,83–1,04)	0,98 (0,87–1,11)	1,00 (0,87–1,15)	
	Viekirax ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Ähnliche Auswirkungen erwartet wie jene, die bei Viekirax + Dasabuvir beobachtet wurden.				
oral eingenomme- nes Midazolam Triazolam Mechanismus: CYP3A4- Hemmung durch Ritonavir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Midazolam oder Triazolam			Die gleichzeitige Anwen- dung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Anwen- dung von parenteral gege- benem Midazolam zusam- men mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir sollten eine klinische Überwachung auf Atemdepression und/oder verlängerte Sedation durch- geführt sowie eine Dosis- anpassung in Betracht gezogen werden.	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 18

Fortsetzung Tabelle 2

Wirkstoff/ mögliche Wechsel- wirkungs- mechanismen	GEGEBEN MIT	WIRKUNG	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
SCHILDDRÜSENHORMONE						
Levothyroxin Mechanismus: UGT1A1- Hemmung durch Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir.	Viekirax mit oder ohne Dasabuvir	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Levothyroxin				Klinische Überwachung und eine Anpassung der Levo- thyroxin-Dosis können erfor- derlich sein.
¹ Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg 1 x/Tag (am Abend eingenommen) wurde ebenfalls mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir angewendet. Die Effekte auf C _{max} und AUC der DAAs und Lopinavir waren mit denjenigen vergleichbar, die bei der Anwendung von Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x/Tag mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir beobachtet wurden. ² Rilpivirin wurde in zwei anderen Armen der Studie auch am Abend zusammen mit einer Mahlzeit und 4 Stunden nach dem Abendessen mit Viekirax und Dasabuvir angewendet. Die Auswirkungen auf die Rilpivirin-Exposition waren vergleichbar mit denen, die beobachtet wurden, wenn Rilpivirin am Morgen mit einer Mahlzeit zusammen mit Viekirax und Dasabuvir gegeben wurde (siehe Tabelle oben). ³ Ciclosporin 100 mg wurde alleine, 10 mg zusammen mit Viekirax und 30 mg zusammen mit Viekirax + Dasabuvir gegeben. Die für die Wechselwirkung mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir angegebenen Ciclosporin-Werte sind Dosis-normiert. ⁴ Tacrolimus 2 mg wurde alleine, 0,5 mg zusammen mit Viekirax und 2 mg zusammen mit Viekirax + Dasabuvir gegeben. Die für die Wechselwirkung mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir angegebenen Tacrolimus-Werte sind Dosis-normiert. ⁵ Angabe Dosis-normierter Parameter für Methadon, Buprenorphin und Naloxon. Hinweis: Die für Viekirax und Dasabuvir verwendeten Dosen waren: Ombitasvir 25 mg, Paritaprevir 150 mg, Ritonavir 100 mg 1 x/Tag und Dasabuvir 400 mg 2 x/Tag oder 250 mg 2 x/Tag. Die mit der 400-mg-Formulierung erzielten Dasabuvir-Expositionen waren mit denen der 250-mg-Tablette vergleichbar. In allen Arzneimittelwechselwirkungsstudien, außer in den Wechselwirkungsstudien mit Carbamazepin, Gemfibrozil und Ketoconazol, wurde Viekirax mit oder ohne Dasabuvir als Mehrfachdosen verabreicht.						

bekannt. Während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht wirksam verhüten, sollte Viekirax nicht angewendet werden.

Wird Ribavirin zusammen mit Viekirax angewendet, gelten die Gegenanzeigen hinsichtlich der Anwendung von Ribavirin während der Schwangerschaft (siehe auch die Fachinformation zu Ribavirin).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Paritaprevir/Ritonavir oder Ombitasvir und deren Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Wirkstoffe und Metaboliten in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des Risikos arzneimittelbedingter unerwünschter Reaktionen beim gestillten Säugling muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Viekirax zu unterbrechen ist. Dabei soll der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden. Erhalten Patienten gleichzeitig Ribavirin, so ist die Fachinformation zu Ribavirin zu beachten.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Viekirax auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädigende Wirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass während der Behandlung mit Viekirax in Kombination mit Dasabuvir und

Ribavirin über Erschöpfung berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Zusammenfassung zur Sicherheit basiert auf gepoolten Daten aus klinischen Studien der Phasen II und III mit mehr als 2600 Studienteilnehmern, die Viekirax und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin erhalten haben.

Bei Studienteilnehmern, die Viekirax und Dasabuvir mit Ribavirin erhielten, waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (über 20 % der Studienteilnehmer) Erschöpfung und Übelkeit. Der Anteil der Studienteilnehmer, die die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abbrachen, betrug 0,2 % (5/2044) und bei 4,8 % (99/2044) der Studienteilnehmer wurde die Ribavirin-Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert.

Bei Studienteilnehmern, die Viekirax und Dasabuvir ohne Ribavirin erhielten, waren die Nebenwirkungen, die typischerweise mit Ribavirin assoziiert sind (z.B. Übelkeit, Schlaflosigkeit, Anämie), seltener und kein Studienteilnehmer (0/588) brach die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft ab.

Das Sicherheitsprofil von Viekirax und Dasabuvir glich bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose dem der Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose, mit der Ausnahme des häufigeren Auftretens einer transienten Hyperbilirubinämie, wenn Ribavirin Teil des Behandlungsschemas war.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen aufgeführt, für die ein kausaler Zusammenhang

zwischen Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir, in Kombination mit Dasabuvir und/oder Ribavirin, und dem Auftreten des unerwünschten Ereignisses zumindest angenommen werden kann. Bei der Mehrzahl der in Tabelle 3 dargestellten Nebenwirkungen handelte es sich um Reaktionen vom Schweregrad 1 bei Behandlungsschemata mit Viekirax und Dasabuvir.

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1000) oder sehr selten (< 1/10 000).

Tabelle 3, Seite 19.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Auffällige Laborwerte

Veränderungen bei einzelnen Laborparametern werden in Tabelle 4 auf Seite 19 dargestellt. Zur einfacheren Darstellung werden die Werte in der Tabelle nebeneinander aufgeführt. Allerdings sollten aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns keine direkten Vergleiche zwischen den Studien angestellt werden.

ALT-Anstieg im Serum

Im Rahmen einer gepoolten Analyse klinischer Studien mit Viekirax und Dasabuvir mit und ohne Ribavirin kam es bei 1 % der Studienteilnehmer nach Behandlungsbeginn zu erhöhten ALT-Werten, die über dem Fünffachen des oberen normalen Grenzwerts (Upper Limit of Normal, ULN) lagen. Bei Frauen, die gleichzeitig ethinylestradiolhaltige Arzneimittel einnahmen, betrug die Inzidenz dieser Anstiege 26 %; daher sind diese Arzneimittel bei Anwendung von Viekirax mit oder ohne Dasabuvir kontraindiziert. Im

Tabelle 3. Nebenwirkungen, die für Viekirax in Kombination mit Dasabuvir mit und ohne Ribavirin ermittelt wurden

Häufigkeit	Viekirax + Dasabuvir + Ribavirin* N = 2044	Viekirax + Dasabuvir N = 588
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Häufig	Anämie	
Psychiatrische Erkrankungen		
Sehr häufig	Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Sehr häufig	Pruritus	
Häufig		Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Asthenie, Erschöpfung	

* Der Datensatz umfasst alle Teilnehmer der Studien der Phasen II und III mit Infektion vom Genotyp 1, einschließlich Studienteilnehmer mit Zirrhose.

Hinweis: Für Informationen zu auffälligen Laborwerten siehe Tabelle 4.

Tabelle 4. Ausgewählte während der Behandlung aufgetretene Auffälligkeiten bei Laborparametern

Laborparameter	SAPPHIRE I und II	PEARL II, III und IV	TURQUOISE II (Studienteilnehmer mit Zirrhose)
	Viekirax und Dasabuvir + Ribavirin 12 Wochen N = 770 n (%)	Viekirax und Dasabuvir 12 Wochen N = 509 n (%)	Viekirax und Dasabuvir + Ribavirin 12 bzw. 24 Wochen N = 380 n (%)
ALT			
> 5–20 × ULN* (Grad 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
> 20 × ULN (Grad 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hämoglobin			
< 100–80 g/l (Grad 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
< 80–65 g/l (Grad 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
< 65 g/l (Grad 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Gesamtbilirubin			
> 3–10 × ULN (Grad 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
> 10 × ULN (Grad 4)	1/765 (0,1 %)	0	0

* ULN: Upper Limit of Normal (oberer normaler Grenzwert) gemäß dem Prüflabor

Zusammenhang mit anderen systemischen Estrogenen, wie sie üblicherweise im Rahmen einer Hormonersatztherapie eingesetzt werden (z.B. Estradiol und konjugierte Estrogene), wurde keine erhöhte Inzidenz für einen Anstieg der ALT-Werte beobachtet. Die ALT-Anstiege verliefen üblicherweise ohne Symptome, traten in der Regel während der ersten vier Behandlungswochen auf (im Mittel nach 20 Tagen, bei einer Spannweite von 8 bis 57 Tagen) und gingen im Laufe der Therapie meist wieder zurück. Zwei Patienten brachen die Einnahme von Viekirax und Dasabuvir aufgrund des ALT-Anstiegs ab, darunter einer, der Ethinylestradiol angewendet hatte. Drei unterbrachen die Einnahme von Viekirax und Dasabuvir für einen bis sieben Tage, darunter einer, der Ethinylestradiol angewendet hatte. Die meisten dieser ALT-Erhöhungen waren vorübergehend und wurden als wirkstoffbezogen eingestuft. Ein Anstieg der ALT-Werte war im Allgemeinen nicht mit

einem Anstieg der Bilirubinwerte verbunden. Zirrhose stellte keinen Risikofaktor für einen Anstieg der ALT-Werte dar (siehe Abschnitt 4.4).

Bilirubinanstieg im Serum

Bei Studienteilnehmern, die Viekirax und Dasabuvir mit Ribavirin erhielten, wurde ein vorübergehender Anstieg der Bilirubinwerte (hauptsächlich indirekt) im Serum beobachtet. Dies stand mit einer Hemmung der Bilirubintransporter OATP1B1/1B3 durch Paritaprevir und einer Ribavirin-induzierten Hämolyse in Zusammenhang. Der Bilirubinanstieg trat nach Einleitung der Behandlung auf, erreichte nach Studienwoche 1 das Maximum und ging im Laufe der Therapie in der Regel wieder zurück. Ein Anstieg der Bilirubinwerte stand nicht mit einem Anstieg der Aminotransferase in Zusammenhang. Die Häufigkeit eines Anstiegs des indirekten Bilirubins war bei Studienteilnehmern, die kein Ribavirin erhielten, geringer.

Lebertransplantierte Patienten

Die Art der unerwünschten Ereignisse, die bei HCV-infizierten Empfängern von Transplantaten auftraten, die (zusätzlich zu immunsuppressiven Arzneimitteln) Viekirax und Dasabuvir mit Ribavirin erhielten, war vergleichbar mit der bei Studienteilnehmern, die im Rahmen der Phase-III-Studien mit Viekirax und Dasabuvir mit Ribavirin behandelt wurden, wenn auch einige Ereignisse häufiger auftraten.

10 Studienteilnehmer (29,4 %) hatten zu mindestens einem Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn einen Hämoglobinwert unter 10 g/dl. Bei 10 von 34 Studienteilnehmern (29,4 %) musste die Ribavirin-Dosis aufgrund eines Hämoglobin-Abfalls reduziert werden; bei 2,9 % (1/34) wurde die Ribavirin-Gabe unterbrochen. Die Anpassung der Ribavirin-Dosis hatte keine Auswirkung auf die SVR-Raten. Alle 5 Studienteilnehmer, bei denen Erythropoietin gegeben werden musste, hatten eine initiale Ribavirin-Dosis von 1000–1200 mg pro Tag erhalten. Keiner der Studienteilnehmer erhielt eine Bluttransfusion.

HIV/HCV-koinfizierte Patienten

Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei HCV/HIV-1-Koinfizierten mit dem vergleichbar, was bei den HCV-monoinfizierten Studienteilnehmern beobachtet wurde. Vorübergehende Erhöhungen des Gesamtbilirubins (vorwiegend indirekt) auf über das Dreifache des oberen normalen Grenzwerts (Upper Limit of Normal, ULN) traten bei 17 (27,0 %) der Studienteilnehmer auf; 15 von ihnen wurden mit Atazanavir behandelt. Bei keinem der Studienteilnehmer mit einer Hyperbilirubinämie kam es gleichzeitig zu einem Anstieg der Aminotransferasen.

Nach Markteinführung beobachtete Nebenwirkungen

Leberfunktionsstörungen:

Leberdekompensation, Leberversagen wurden während der Behandlung mit Viekirax mit oder ohne Dasabuvir und mit oder ohne Ribavirin beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit dieser Ereignisse ist nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Viekirax bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Die höchste dokumentierte Einzeldosis, die gesunden Probanden gegeben wurde, betrug für Paritaprevir 400 mg (mit 100 mg Ritonavir), für Ritonavir 200 mg (mit 100 mg Paritaprevir) und für Ombitasvir 350 mg. Mit Paritaprevir, Ritonavir oder Ombitasvir wurden keine studienbezogenen unerwünschten Reaktionen beobachtet. Bei den höchsten Dosen von Paritaprevir/Ritonavir wurden vorübergehende Bilirubin-Anstiege beobachtet. Bei einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome unerwünschter Reaktionen oder Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel
ATC-Code: J05AX67

Wirkmechanismus

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Dasabuvir und Viekirax werden drei direkt wirkende antivirale Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und nicht überlappenden Resistenzprofilen kombiniert, um HCV an mehreren Stufen im Lebenszyklus des Virus anzugreifen. Die pharmakologischen Eigenschaften von Dasabuvir sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

Ritonavir

Ritonavir wirkt nicht gegen HCV. Ritonavir ist ein CYP3A-Inhibitor, der die systemische Exposition des CYP3A-Substrates Paritaprevir erhöht.

Ombitasvir

Ombitasvir ist ein Inhibitor von HCV-NS5A, das für die Virusreplikation von entscheidender Bedeutung ist.

Paritaprevir

Paritaprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3/4A-Protease, die für die proteolytische Spaltung des HCV-codierten Polyproteins (in reife Formen der NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- und NS5B-Proteine) erforderlich und für die Virusreplikation von entscheidender Bedeutung ist.

Aktivität in biochemischen bzw. Zellkulturstudien

Ombitasvir

Die EC_{50} von Ombitasvir gegenüber den Genotyp-1a-H77- und -1b-Con1-Stämmen in HCV-Replikon-Zellkultur-Assays betrug 14,1 bzw. 5 pM. Die Aktivität von Ombitasvir war bei Vorliegen von 40 % Humanplasma um das 11- bis 13-Fache vermindert. Die mittlere EC_{50} von Ombitasvir gegenüber NS5A-enthaltenden Replikons aus einem Panel nicht vorbehandelter Isolate vom Genotyp 1a und 1b im HCV-Replikon-Zellkultur-Assay betrug 0,66 pM (Bereich von 0,35 bis 0,88 pM; $n = 11$) bzw. 1,0 pM (Bereich von 0,74 bis 1,5 pM; $n = 11$). Ombitasvir weist gegenüber Replikon-Zelllinien, die mit NS5A aus einzelnen Isolaten konstruiert sind und die Genotypen 2a, 2b, 3a,

4a, 5a und 6a darstellen, EC_{50} -Werte von 12; 4,3; 19; 1,7; 3,2 und 366 pM auf.

Paritaprevir

Die EC_{50} von Paritaprevir gegenüber den Genotyp-1a-H77- und -1b-Con1-Stämmen im HCV-Replikon-Zellkultur-Assay betrug 1,0 bzw. 0,21 nM. Die Aktivität von Paritaprevir war bei Vorliegen von 40 % Humanplasma um das 24- bis 27-Fache vermindert. Die mittlere EC_{50} von Paritaprevir gegenüber NS3-enthaltenden Replikons aus einem Panel nicht vorbehandelter Isolate vom Genotyp 1a und 1b im HCV-Replikon-Zellkultur-Assay betrug 0,86 nM (Bereich von 0,43 bis 1,87 nM; $n = 11$) bzw. 0,06 nM (Bereich von 0,03 bis 0,09 nM; $n = 9$). Paritaprevir wies einen EC_{50} -Wert von 5,3 nM gegenüber der 2a-JFH-1-Replikon-Zelllinie und EC_{50} -Werte von 19; 0,09 bzw. 0,68 nM gegenüber Replikon-Zelllinien, die NS3 aus jeweils einem einzelnen Isolat von Genotyp 3a, 4a und 6a enthielten, auf.

Ritonavir zeigte keine direkte antivirale Wirkung auf die Replikation der HCV-Subgenom-Replikons und das Vorliegen von Ritonavir hatte keinen Einfluss auf die antivirale Wirkung von Paritaprevir *in vitro*.

Resistenz

In Zellkulturen

Genotyp 1

Die durch Varianten in NS3 und NS5A übertragenen Resistenzen gegenüber Paritaprevir und Ombitasvir, die in Zellkulturen ausgewählt oder in klinischen Studien der Phasen IIb und III identifiziert wurden, wurden in entsprechenden Genotyp-1a- oder -1b-Replikons phänotypisch charakterisiert.

Beim Genotyp 1a reduzierten die Substitutionen F43L, R155K, A156T und D168A/F/H/V/Y bei HCV-NS3 die Empfindlichkeit gegenüber Paritaprevir. Beim Genotyp-1a-Replikon wurde die Aktivität von Paritaprevir durch die Substitutionen F43L um das 20-Fache, R155K um das 37-Fache und A156T um das 17-Fache reduziert. Die Aktivität von Paritaprevir wurde durch D168V um das 96-Fache und durch jede der anderen D168-Substitutionen um das 50- bis 219-Fache reduziert. Die Aktivität von Paritaprevir beim Genotyp 1a wurde durch die einzelnen Substitutionen V36A/M, V55I, Y56H, Q80K oder E357K nicht signifikant beeinflusst (3-fach oder weniger). Doppelte Varianten einschließlich Kombinationen von V36LM, F43L, Y56H, Q80K oder E357K mit R155K oder mit einer D168-Substitution reduzierten die Aktivität von Paritaprevir noch einmal um das 2- bis 3-Fache in Bezug auf die einzelne R155K- oder D168-Substitution. Beim Genotyp-1b-Replikon wurde die Aktivität von Paritaprevir durch D168A, D168H, D168V bzw. D168Y um das 76-, 159- bzw. 337-Fache reduziert. Aufgrund der geringen Replikationsfähigkeit konnte Y56H allein nicht beurteilt werden; die Kombination von Y56H und D168A/V/Y reduzierte allerdings die Aktivität von Paritaprevir um das 700- bis 4118-Fache.

Beim Genotyp 1a reduzierten die Substitutionen M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N und M28V + Q30R bei HCV-NS5A die Empfindlichkeit gegenüber Ombitasvir. Beim Genotyp-1a-Replikon wurde

die Aktivität von Ombitasvir gegen die M28T/V- und H58D-Substitutionen jeweils um das 896-, 58- bzw. 243-Fache reduziert und durch die Q30E/R-, L31V- und Y93C/H/N-Substitutionen jeweils um das 1326-Fache, 800-Fache, 155-Fache bzw. 1675- bis 66 740-Fache. Y93H, Y93N oder M28V in Kombination mit Q30R reduzierten die Aktivität von Ombitasvir um mehr als das 42 802-Fache. Beim Genotyp 1b reduzierten die Substitutionen L28T, L31F/V sowie Y93H allein oder in Kombination mit L28M, R30Q, L31F/M/V oder P58S bei HCV-NS5A die Empfindlichkeit gegenüber Ombitasvir. Beim Genotyp-1b-Replikon wurde die Aktivität von Ombitasvir durch Varianten der Aminosäurepositionen 30 und 31 um weniger als das 10-Fache reduziert. Die Aktivität von Ombitasvir gegen die Genotyp-1b-Substitutionen L28T wurde um das 661-Fache reduziert, Y93H um das 77-Fache, R30Q in Kombination mit Y93H um das 284-Fache und L31M in Kombination mit Y93H um das 142-Fache. Alle anderen doppelten Substitutionen von Y93H in Kombination mit Substitutionen an den Positionen 28, 31 oder 58 reduzierten die Aktivität von Ombitasvir um mehr als das 400-Fache.

Genotyp 4

Die durch Varianten in NS3 bzw. NS5A hervorgerufene Resistenz gegenüber Paritaprevir bzw. Ombitasvir, die in Zellkulturen ausgewählt wurde, wurde für Genotyp 4a phänotypisch charakterisiert. Die Substitutionen R155C, A156T/V und D168H/V bei HCV-NS3 reduzierten die Empfindlichkeit gegenüber Paritaprevir um das 40- bis 323-Fache. Die Substitution L28V bei HCV-NS5A reduzierte die Empfindlichkeit gegenüber Ombitasvir um das 21-Fache.

Auswirkung von HCV-Substitutionen/-Polymorphismen bei Behandlungsbeginn auf das Behandlungsergebnis

Es wurde eine gepoolte Analyse von Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 in klinischen Studien der Phasen IIb und III, die mit Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir (einem nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitor) mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, vorgenommen, um den Zusammenhang zwischen NS3/4A-, NS5A- oder NS5B-Substitutionen/-Polymorphismen und dem Behandlungsergebnis bei den empfohlenen Behandlungsschemata zu untersuchen.

Es wurden über 500 bei Behandlungsbeginn genommene Genotyp-1a-Proben in diese Auswertung einbezogen und die am häufigsten beobachteten resistenzassoziierten Varianten waren M28V (7,4 %) bei NS5A und S556G (2,9 %) bei NS5B. Q80K ist zwar ein stark vorherrschender Polymorphismus bei NS3 (41,2 % der Proben), doch sorgt er nur für eine minimale Resistenz gegenüber Paritaprevir. Resistenzassoziierte Varianten an den Aminosäurepositionen R155 und D168 bei NS3 wurden bei Behandlungsbeginn selten beobachtet (weniger als 1 %). Es wurden über 200 bei Behandlungsbeginn genommene Genotyp-1b-Proben in diese Auswertung einbezogen, und die am häufigsten beobachteten resistenzassoziierten Varianten waren Y93H (7,5 %) bei NS5A sowie C316N (17,0 %) und S556G (15 %) bei NS5B. Vor dem Hintergrund der gerin-

gen Raten virologischen Versagens, die bei den empfohlenen Behandlungsschemata für Studienteilnehmer mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und 1b beobachtet wurden, scheint das Vorliegen von Varianten bei Behandlungsbeginn nur wenig Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit zu haben, ein anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response, SVR) zu erreichen.

In klinischen Studien

Bei den 2510 Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1 in den klinischen Studien der Phasen IIb und III, die Behandlungsregimes mit Ombitasvir, Paritaprevir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin erhielten (über 8, 12 oder 24 Wochen), kam es bei 74 Studienteilnehmern (3 %) zu einem virologischen Versagen (hauptsächlich Relapse nach der Behandlung). Die während der Behandlung aufgetretenen Varianten und ihr jeweiliges Vorkommen in dieser Population mit virologischem Versagen sind in Tabelle 5 dargestellt. Von den 67 Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1a wurden bei 50 Studienteilnehmern NS3-Varianten beobachtet, bei 46 Studienteilnehmern NS5A-Varianten und bei 37 Studienteilnehmern NS5B-Varianten. Darüber hinaus wurden bei 30 Studienteilnehmern während der Behandlung Varianten bei allen 3 Wirkstoff-Targets beobachtet. Von den 7 Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b wurden bei 4 Studienteilnehmern während der Behandlung NS3-Varianten beobachtet, bei 2 Studienteilnehmern NS5A-Varianten und bei 1 Studienteilnehmer sowohl NS3- als auch NS5A-Varianten. Bei den Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b traten während der Behandlung keine Varianten bei allen der 3 Wirkstoff-Targets auf.

Tabelle 5.

Fortbestehen der resistenzassoziierten Substitutionen

Das Fortbestehen der hinsichtlich Paritaprevir, Ombitasvir und Dasabuvir resistenzassoziierten Aminosäuresubstitutionen bei NS3, NS5A und NS5B wurde in Studien der Phase IIb bei Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1a beurteilt. Während der Behandlung mit Paritaprevir wurden die Varianten V36A/M, R155K oder D168V bei 47 Studienteilnehmern bei NS3 beobachtet. Während der Behandlung mit Ombitasvir wurden die Varianten M28T, M28V oder Q30R bei NS5A bei 32 Studienteilnehmern beobachtet. Während der Behandlung mit Dasabuvir wurden die Varianten M414T, G554S, S556G, G558R oder D559G/N bei NS5B bei 34 Studienteilnehmern beobachtet.

Die NS3-Varianten V36A/M und R155K und die NS5B-Varianten M414T und S556G waren auch in Woche 48 nach der Behandlung nachweisbar, wohingegen die NS3-Variante D168V und alle anderen NS5B-Varianten in Woche 48 nach der Behandlung nicht mehr beobachtet wurden. Alle während der Behandlung aufgetretenen Varianten in NS5A waren auch in Woche 48 nach der Behandlung nachweisbar. Aufgrund der hohen SVR-Raten bei Genotyp 1b konnte das Fortbestehen während

Tabelle 5. Während der Behandlung aufgetretene Aminosäuresubstitutionen in der gepoolten Analyse der Behandlungsschemata mit Viekirax und Dasabuvir mit und ohne RBV in klinischen Studien der Phasen IIb und III (N = 2510)

Target	Auftretende Aminosäuresubstitutionen ^a	Genotyp 1a N = 67 ^b % (n)	Genotyp 1b N = 7 % (n)
NS3	V55I ^c	6 (4)	–
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	–
	R155K	13,4 (9)	–
	D168A	6 (4)	–
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	–
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5 %	–
NS5A	M28T	20,9 (14)	–
	M28V ^e	9 (6)	–
	Q30R ^e	40,3 (27)	–
	Y93H	–	28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5 %	–
NS5B	A553T	6,1 (4)	–
	S556G	33,3 (22)	–
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5 %	–

^a Bei mindestens 2 Studienteilnehmern desselben Subtyps beobachtet.

^b N = 66 für das NS5B-Target.

^c Es wurden Substitutionen in Kombination mit anderen auftretenden Substitutionen an NS3-Position R155 bzw. D168 beobachtet.

^d In Kombination bei Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b beobachtet.

^e In Kombination bei 6 % (4/67) der Studienteilnehmer beobachtet.

Hinweis: Die folgenden Varianten traten in der Zellkultur auf, wurden jedoch während der Behandlung nicht nachgewiesen: NS3-Varianten A156T bei Genotyp 1a und R155Q und D168H bei Genotyp 1b; NS5A-Varianten Y93C/H bei Genotyp 1a und L31F/V oder Y93H in Kombination mit L28M, L31F/V oder P58S bei Genotyp 1b; und NS5B-Varianten Y448H bei Genotyp 1a und M414T und Y448H bei Genotyp 1b.

der Behandlung aufgetretener Varianten bei diesem Genotyp nicht ermittelt werden.

Der fehlende Nachweis von Viren, die eine resistenzassoziierte Substitution enthalten, lässt keinen Rückschluss darauf zu, dass das resistente Virus nicht mehr in klinisch signifikanter Konzentration vorhanden ist. Die langfristigen klinischen Auswirkungen des Auftretens bzw. des Fortbestehens von Viren, die Substitutionen enthalten, die mit Resistenzen gegenüber Viekirax und Dasabuvir in Zusammenhang stehen, auf künftige Behandlungen sind nicht bekannt.

Kreuzresistenzen

Unter NS5A-Inhibitoren, NS3/4A-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidischen NS5B-Inhibitoren ist mit einer Kreuzresistenz jeweils nach Klasse zu rechnen. Die Auswirkungen einer vorherigen Behandlung mit Ombitasvir, Paritaprevir oder Dasabuvir auf die Wirksamkeit anderer NS5A-Inhibitoren, NS3/4A-Proteaseinhibitoren oder NS5B-Inhibitoren wurden nicht untersucht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien mit Teilnehmern mit Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Viekirax in Kombination mit Dasabuvir mit und ohne Ribavirin wurde in sieben klinischen Studien der Phase III (darunter zwei Studien, in

die nur Studienteilnehmer mit Zirrhose (Child-Pugh A) aufgenommen wurden) mit über 2360 Studienteilnehmern mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 untersucht. Eine Übersicht ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6, auf Seite 22.

In allen sieben Studien betrug die Viekirax-Dosis 25 mg/150 mg/100 mg 1 x/Tag und die Dasabuvir-Dosis 250 mg 2 x/Tag. Für die Studienteilnehmer, die Ribavirin erhielten, betrug die Dosis bei einem Körpergewicht < 75 kg 1000 mg/Tag und bei einem Körpergewicht ≥ 75 kg 1200 mg/Tag.

Das SVR stellte den primären Endpunkt dar, um die HCV-Heilungsraten in den Phase-III-Studien zu bestimmen, und war definiert als nicht quantifizierbare oder nicht nachweisbare HCV-RNA 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR12). Die Behandlungsdauer war in den einzelnen Studien festgelegt und richtete sich nicht nach dem HCV-RNA-Spiegel der Studienteilnehmer (d. h. kein das Ansprechen berücksichtigender Algorithmus, response-guided therapy (RGT)). Die HCV-RNA-Werte im Plasma wurden in den klinischen Studien mit dem COBAS TaqMan HCV-Test (Version 2.0) zur Verwendung mit dem High Pure System gemessen. Die untere Bestimmungsgrenze

(Lower Limit of Quantification, LLOQ) des Assays betrug 25 IE/ml.

Klinische Studien mit nicht vorbehandelten Erwachsenen

SAPPHIRE I – Genotyp 1, nicht vorbehandelt

Bei SAPPHIRE I handelte es sich um eine globale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie mit 631 nicht vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 ohne Zirrhose. Über 12 Behandlungswochen wurden Viekirax und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Studienteilnehmer, die in den Placebo-arm randomisiert wurden, erhielten 12 Wochen Placebo und danach 12 Wochen offenen Viekirax und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 631) betrug 52 Jahre (18 bis 70); 54,5 % waren männlich; 5,4 % waren Schwarze; 16,2 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 15,2 % wiesen eine Depression oder bipolare Störung in der Anamnese auf; 69,3 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 79,1 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 15,4 % hatten eine portale Fibrose (F2) und 8,7 % eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3); 67,7 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a; 32,3 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

Tabelle 7 zeigt die SVR12-Raten bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 unter Behandlung mit Viekirax und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin über 12 Wochen in der Studie SAPPHIRE I.

Bei keinem der Studienteilnehmer mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kam es während der Behandlung zu einem virologischen Versagen und ein Studienteilnehmer mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b hatte einen Relapse.

PEARL III – Genotyp 1b, nicht vorbehandelt

Bei PEARL III handelte es sich um eine globale, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studie mit 419 nicht vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose. Die Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten über 12 Behandlungswochen Viekirax und Dasabuvir entweder mit oder ohne Ribavirin.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 419) betrug 50 Jahre (19 bis 70); 45,8 % waren männlich; 4,8 % waren Schwarze; 16,5 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 9,3 % wiesen eine Depression oder bipolare Störung in der Anamnese auf; 79,0 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 73,3 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 20,3 % hatten eine portale Fibrose (F2) und 10,0 % eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3).

Tabelle 8 zeigt die SVR12-Raten bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit In-

Tabelle 6. Globale, multizentrische Studien der Phase III mit Viekirax und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin (RBV)

Studie	Anzahl behandelter Studienteilnehmer	HCV-Genotyp (GT)	Zusammenfassung des Studiendesigns
Nicht vorbehandelt, ohne Zirrhose			
SAPPHIRE I	631	GT1	Arm A: Viekirax und Dasabuvir + RBV Arm B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Arm A: Viekirax und Dasabuvir + RBV Arm B: Viekirax und Dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Arm A: Viekirax und Dasabuvir + RBV Arm B: Viekirax und Dasabuvir
Mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt, ohne Zirrhose			
SAPPHIRE II	394	GT1	Arm A: Viekirax und Dasabuvir + RBV Arm B: Placebo
PEARL II (offen)	179	GT1b	Arm A: Viekirax und Dasabuvir + RBV Arm B: Viekirax und Dasabuvir
Nicht vorbehandelt und mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt, mit kompensierter Zirrhose			
TURQUOISE II (offen)	380	GT1	Arm A: Viekirax und Dasabuvir + RBV (12 Wochen) Arm B: Viekirax und Dasabuvir + RBV (24 Wochen)
TURQUOISE III (offen)	60	GT1b	Viekirax und Dasabuvir (12 Wochen)

Tabelle 7. SVR12 bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 in der Studie SAPPHIRE I

Behandlungsergebnis	Viekirax und Dasabuvir mit RBV über 12 Wochen		
	n/N	%	95 % CI
SVR12 insgesamt	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
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12			
VF ^a während der Behandlung	1/473	0,2	
Relapse	7/463	1,5	
Anderes ^b	9/473	1,9	

^a Bestätigte HCV-Konzentration von ≥ 25 IE/ml nach einer HCV-RNA von < 25 IE/ml während der Behandlung, einem bestätigten Anstieg der HCV-RNA um $1 \log_{10}$ IE/ml gegenüber dem Nadir oder eine HCV-RNA dauerhaft ≥ 25 IE/ml bei einer mindestens 6-wöchigen Behandlung.

^b Unter „Anderes“ fallen frühzeitige Therapieabbrüche, die nicht auf ein virologisches Versagen zurückzuführen sind sowie fehlende HCV-RNA-Werte im SVR12-Fenster.

fektion vom Genotyp 1b unter Behandlung mit entweder Viekirax und Dasabuvir mit Ribavirin oder Viekirax und Dasabuvir ohne Ribavirin über 12 Wochen in der Studie PEARL III. In dieser Studie wiesen Viekirax und Dasabuvir ohne Ribavirin ähnliche SVR12-Raten (100 %) auf wie Viekirax und Dasabuvir mit Ribavirin (99,5 %).

Tabelle 8, auf Seite 23.

PEARL IV – Genotyp 1a, nicht vorbehandelt

Bei PEARL IV handelte es sich um eine globale, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Studie mit 305 nicht vorbehandelten Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1a ohne Zirrhose. Die Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 1:2 randomisiert und erhielten über 12 Be-

handlungswochen Viekirax und Dasabuvir entweder mit oder ohne Ribavirin.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 305) betrug 54 Jahre (19 bis 70); 65,2 % waren männlich; 11,8 % waren Schwarze; 19,7 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 20,7 % wiesen eine Depression oder bipolare Störung in der Anamnese auf; 69,2 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 86,6 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 18,4 % hatten eine portale Fibrose (F2) und 17,7 % eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3).

Tabelle 9 auf Seite 23 zeigt die SVR12-Raten bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1a unter Behandlung mit Viekirax und Dasa-

buvir mit oder ohne Ribavirin über 12 Wochen in der Studie PEARL IV. Viekirax und Dasabuvir ohne Ribavirin waren in der Wirksamkeit gegenüber Viekirax und Dasabuvir mit Ribavirin nicht unterlegen (non-inferiority).

Klinische Studien an mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelten Erwachsenen SAPHIRE II – Genotyp 1, mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt

Bei SAPHIRE II handelte es sich um eine globale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie mit 394 Studienteilnehmern mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1 ohne Zirrhose, die bei einer vorherigen Behandlung mit pegIFN/RBV kein SVR erreicht hatten. Über 12 Behandlungswochen wurden Viekirax und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin angewendet. Die Studienteilnehmer, die in den Placeboarm randomisiert wurden, erhielten 12 Wochen Placebo und danach 12 Wochen Viekirax und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 394) betrug 54 Jahre (19 bis 71); auf eine vorherige Behandlung mit pegIFN/RBV hatten 49,0 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 21,8 % wiesen ein partielles Ansprechen und 29,2 % ein Relapse auf; 57,6 % waren männlich; 8,1 % waren Schwarze; 19,8 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 20,6 % wiesen eine Depression oder bipolare Störung in der Anamnese auf; 89,6 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 87,1 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 17,8 % hatten eine portale Fibrose (F2) und 14,5 % eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3); 58,4 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a; 41,4 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

Tabelle 10 zeigt die SVR12-Raten bei vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 unter Behandlung mit Viekirax und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin über 12 Wochen in der Studie SAPHIRE II.

Bei keinem der Studienteilnehmer mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b kam es während der Behandlung zu einem virologischen Versagen und 2 Studienteilnehmer mit HCV-Infektion vom Genotyp 1b hatten einen Relapse.

PEARL II – Genotyp 1b, mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt

Bei PEARL II handelte es sich um eine globale, randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 179 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 1b ohne Zirrhose, die bei einer vorherigen Behandlung mit pegIFN/RBV kein SVR erreicht hatten. Die Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 1 : 1 randomisiert und erhielten über 12 Behandlungswochen Viekirax und Dasabuvir entweder mit oder ohne Ribavirin.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 179) betrug 57 Jahre (26 bis 70); auf eine vorherige Behandlung mit pegIFN/RBV hatten 35,2 % kein Ansprechen

Tabelle 8. SVR12 bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b in der Studie PEARL III

Behandlungsergebnis	Viekirax und Dasabuvir über 12 Wochen					
	mit RBV			ohne RBV		
	n/N	%	95 % CI	n/N	%	95 % CI
SVR12 insgesamt	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100	98,2; 100,0
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12						
VF während der Behandlung	1/210	0,5		0/209	0	
Relapse	0/210	0		0/209	0	
Anderes	0/210	0		0/209	0	

Tabelle 9. SVR12 bei nicht vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1a in der Studie PEARL IV

Behandlungsergebnis	Viekirax und Dasabuvir über 12 Wochen					
	mit RBV			ohne RBV		
	n/N	%	95 % CI	n/N	%	95 % CI
SVR12 insgesamt	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12						
VF während der Behandlung	1/100	1,0		6/205	2,9	
Relapse	1/98	1,0		10/194	5,2	
Anderes	1/100	1,0		4/205	2,0	

Tabelle 10. SVR12 bei mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 in der Studie SAPHIRE II

Behandlungsergebnis	Viekirax und Dasabuvir mit RBV über 12 Wochen		
	n/N	%	95 % CI
SVR12 insgesamt	286/297	96,3	94,1; 98,4
HCV Genotyp 1a	166/173	96,0	93,0; 98,9
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Vorheriges partielles Ansprechen auf pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Vorheriger Relapse bei pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
HCV Genotyp 1b	119/123	96,7	93,6; 99,9
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Vorheriges partielles Ansprechen auf pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Vorheriger Relapse bei pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12			
VF während der Behandlung	0/297	0	
Relapse	7/293	2,4	
Anderes	4/297	1,3	

gezeigt (Null-Responder), 28,5 % ein partielles Ansprechen und 36,3 % ein Relapse; 54,2 % waren männlich; 3,9 % waren Schwarze; 21,8 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 12,8 % wiesen eine Depression oder bipolare Störung in der Anamnese auf; 90,5 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 87,7 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 17,9 % hatten eine portale Fibrose

(F2) und 14,0 % eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3).

Tabelle 11 auf Seite 24 zeigt die SVR12-Raten bei mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b unter Behandlung mit Viekirax und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin über 12 Wochen in der Studie PEARL II. In dieser Studie wiesen Viekirax und Dasabuvir ohne Ribavirin eine ähnliche SVR12-

Rate (100 %) auf wie Viekirax und Dasabuvir mit Ribavirin (97,7 %).

Klinische Studie mit Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose

TURQUOISE II – Genotyp 1, nicht vorbehandelte oder mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelte Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose

Bei TURQUOISE II handelte es sich um eine globale, randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 380 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion ausschließlich vom Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose (Child-Pugh A), die entweder nicht vorbehandelt waren oder bei einer vorherigen Behandlung mit pegIFN/RBV kein SVR erreicht hatten. Über entweder 12 oder 24 Behandlungswochen wurden Viekirax und Dasabuvir in Kombination mit Ribavirin angewendet.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 380) betrug 58 Jahre (21 bis 71); 42,1 % waren nicht vorbehandelt, auf eine vorherige Behandlung mit pegIFN/RBV hatten 36,1 % kein Ansprechen gezeigt (Null-Responder), 8,2 % ein partielles Ansprechen und 13,7 % ein Relapse; 70,3 % waren männlich; 3,2 % waren Schwarze; 28,4 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 14,7 % wiesen eine Thrombozytenzahl von < 90 × 10⁹/l auf und 49,7 % Albuminwerte von < 40 g/l; 86,1 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 81,8 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 24,7 % hatten eine Depression oder bipolare Störung in der Anamnese; 68,7 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a; 31,3 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1b.

Tabelle 12 zeigt die SVR12-Raten bei nicht vorbehandelten oder bei mit pegIFN/RBV vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose.

Die Relapseraten von Studienteilnehmern mit einer GT1a-Infektion und Zirrhose werden in Tabelle 13 nach Laborwerten zu Therapiebeginn dargestellt.

Tabelle 13, auf Seite 25.

Lagen zu Therapiebeginn bei Studienteilnehmern alle drei günstigen Laborwerte vor (AFP < 20 ng/ml, Thrombozytenzahl ≥ 90 × 10⁹/l und Albumin ≥ 35 g/l), waren die Relapseraten für Studienteilnehmer, die 12 Wochen lang behandelt wurden, vergleichbar mit denen der 24 Wochen lang behandelten.

TURQUOISE III – Genotyp 1b, nicht vorbehandelte oder mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelte Studienteilnehmer mit kompensierter Zirrhose

TURQUOISE III ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-IIIb-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Verabreichung von Viekirax und Dasabuvir (ohne Ribavirin) für 12 Wochen in HCV GT1b-infizierten, nicht vorbehandelten und pegIFN/RBV vorbehandelten Erwachsenen mit kompensierter Zirrhose untersucht.

60 Patienten wurden randomisiert und behandelt und 60/60 (100 %) erreichten

Tabelle 11. SVR12 bei mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1b in der Studie PEARL II

Behandlungsergebnis	Viekirax und Dasabuvir über 12 Wochen					
	mit RBV			ohne RBV		
	n/N	%	95 % CI	n/N	%	95 % CI
SVR12 insgesamt	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Vorheriges partielles Ansprechen auf pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Vorheriger Relapse bei pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12						
VF während der Behandlung	0/88	0		0/91	0	
Relapse	0/88	0		0/91	0	
Anderes	2/88	2,3		0/91	0	

Tabelle 12. SVR12-Raten bei nicht vorbehandelten oder mit pegIFN/RBV vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose

Behandlungsergebnis	Viekirax und Dasabuvir mit RBV					
	12 Wochen			24 Wochen		
	n/N	%	CI ^a	n/N	%	CI ^a
SVR12 insgesamt	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
HCV Genotyp 1a	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Nicht vorbehandelt	59/64	92,2		53/56	94,6	
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Vorheriges partielles Ansprechen auf pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Vorheriger Relapse bei pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
HCV Genotyp 1b	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Nicht vorbehandelt	22/22	100		18/18	100	
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder) auf pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Vorheriges partielles Ansprechen auf pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Vorheriger Relapse bei pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12						
VF während der Behandlung	1/208	0,5		3/172	1,7	
Relapse	12/203	5,9		1/164	0,6	
Anderes	4/208	1,9		2/172	1,2	

^a Für die primären Endpunkte zur Wirksamkeit (SVR12-Rate insgesamt) werden die 97,5 %-Konfidenzintervalle verwendet, für zusätzliche Endpunkte zur Wirksamkeit (SVR12-Raten bei Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1a und 1b) die 95 %-Konfidenzintervalle.

SVR12. Die Hauptmerkmale sind in der nachfolgenden Tabelle gezeigt.

Tabelle 14, auf Seite 25

Gepoolte Auswertungen klinischer Studien

Dauer des Ansprechens

Insgesamt lagen für 660 Studienteilnehmer in klinischen Studien der Phasen II und III

HCV-RNA-Ergebnisse sowohl für den Zeitpunkt SVR12 als auch SVR24 vor. Bei diesen Studienteilnehmern betrug der positive Vorhersagewert von SVR12 für SVR24 99,8 %.

Gepoolte Auswertung zur Wirksamkeit

In klinischen Studien der Phase III erhielten 1075 Studienteilnehmer mit HCV-Infektion

vom Genotyp 1 (darunter 181 mit kompensierter Zirrhose) das empfohlene Behandlungsschema (siehe Abschnitt 4.2). Tabelle 15 zeigt die SVR-Raten für diese Studienteilnehmer.

Von den Studienteilnehmern, die das empfohlene Behandlungsschema erhielten, erreichten 97 % insgesamt ein SVR (von den 181 Teilnehmern mit kompensierter Zirrhose erreichten 97 % ein SVR), 0,5 % erfuhren einen virologischen Durchbruch während der Behandlung und bei 1,2 % kam es nach der Behandlung zu einem Relapse.

In den Phase-II-Studien M13-393 (PEARL-I) und M12-536 wurde Viekirax ohne Ribavirin und ohne Dasabuvir auch in Studienteilnehmern mit einer Genotyp-1b-Infektion untersucht. PEARL I wurde in den USA und Europa durchgeführt; M12-536 in Japan. Bei den vorbehandelten Studienteilnehmern handelte es sich in erster Linie um pegIFN/RBV-Null-Responder. In PEARL-I wurden Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir in der Dosierung 25 mg, 100 mg, 150 mg 1 x/Tag eingesetzt, während die Paritaprevir-Dosis in der Studie M12-536 100 mg oder 150 mg betrug. Die Behandlungsdauer lag bei 12 Wochen für nicht vorbehandelte Studienteilnehmer, 12 bis 24 Wochen für vorbehandelte Studienteilnehmer und 24 Wochen für Studienteilnehmer mit Zirrhose. Insgesamt erreichten 107 von 113 Studienteilnehmern ohne Zirrhose und 147 von 155 Studienteilnehmern mit Zirrhose nach einer Behandlungsdauer von 12 bis 24 Wochen SVR12.

Viekirax mit Ribavirin und ohne Dasabuvir wurde im Rahmen der Phase-II-Studie M11-652 (AVIATOR) über 12 Wochen hinweg in nicht vorbehandelten und vorbehandelten Studienteilnehmern ohne Zirrhose mit einer Genotyp-1-Infektion untersucht. Paritaprevir wurde in Dosen von 100 mg und 200 mg, Ombitasvir in einer Dosierung von 25 mg eingesetzt. Ribavirin wurde gewichtsbasiert dosiert (1000 mg–1200 mg pro Tag). Insgesamt erreichten 72 von 79 nicht vorbehandelten Studienteilnehmern (45 von 52 mit GT1a und 27 von 27 mit GT1b) und 40 von 45 vorbehandelten Studienteilnehmern (21 von 26 mit GT1a und 19 von 19 mit GT1b) nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen SVR12.

Auswirkung der Anpassung der Ribavirin-Dosis auf die Wahrscheinlichkeit eines SVR

In klinischen Studien der Phase III war bei 91,5 % der Studienteilnehmer während der Behandlung keine Anpassung der Ribavirin-Dosis erforderlich. Die 8,5 % der Studienteilnehmer, bei denen während der Behandlung eine Anpassung der Ribavirin-Dosis vorgenommen wurde, wiesen eine ähnliche SVR-Rate (98,5 %) auf wie die Studienteilnehmer, bei denen die Ribavirin-Anfangsdosis während der gesamten Dauer der Behandlung beibehalten wurde.

Klinische Studie mit Studienteilnehmern mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1/ HIV-1-Koinfektion

In einer offenen Studie (TURQUOISE-I) wurden Sicherheit und Wirksamkeit einer 12- oder 24-wöchigen Behandlung mit Viekirax

Tabelle 13. TURQUOISE-II: Relapseraten nach 12- bzw. 24-wöchiger Behandlung von Studienteilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion und kompensierter Zirrhose, dargestellt nach Laborwerten zu Therapiebeginn

	Viekirax und Dasabuvir mit RBV 12-Wochen-Arm	Viekirax und Dasabuvir mit RBV 24-Wochen-Arm
Zahl der Responder zu Behandlungsende	135	113
AFP* < 20 ng/ml, Thrombozyten $\geq 90 \times 10^9/l$ UND Albumin ≥ 35 g/l vor Behandlungsbeginn		
Ja (alle drei oben genannten Parameter)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
Nein (bei mindestens einem der oben genannten Parameter)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)

* AFP = Alphafetoprotein im Serum

Tabelle 14: Wichtigste demographische Daten in der Studie TURQUOISE III

Merkmale	N = 60
Medianes Alter in Jahren (Bereich)	60,5 (26–78)
Männer, n (%)	37 (61)
Nicht-CC-IL28B-Genotyp, n (%)	50 (83)
HCV Vorbehandlung:	
Nicht vorbehandelt, n (%)	27 (45)
peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Mediane Albuminwerte bei Behandlungsbeginn, g/l	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35 , n (%)	50 (83)
Mediane Thrombozytenzahl bei Behandlungsbeginn, ($\times 10^9/l$)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90 , n (%)	47 (78)

Tabelle 15. SVR12-Raten bei den empfohlenen Behandlungsschemata nach Patientenpopulation

	HCV Genotyp 1b Viekirax und Dasabuvir		HCV Genotyp 1a Viekirax und Dasabuvir mit RBV	
	Ohne Zirrhose	Mit kompensierter Zirrhose	Ohne Zirrhose	Mit kompensierter Zirrhose
Behandlungsdauer	12 Wochen	12 Wochen	12 Wochen	24 Wochen
Nicht vorbehandelt	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Mit pegIFN + RBV vorbehandelt	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Vorheriger Relapse	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Vorheriges partielles Ansprechen	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Kein vorheriges Ansprechen (Null-Responder)	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Anderes pegIFN/RBV-Versagen	0	100 % (18/18) ⁺	0	0
GESAMT	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

⁺ Anderes pegIFN/RBV-Versagen schließt weniger gut dokumentierte Arten eines Nichtansprechens auf eine pegIFN/RBV-Vorbehandlung (Null-Responder, Relapse/Durchbruch oder ein anderes pegIFN/RBV-Versagen) mit ein.

und Dasabuvir mit Ribavirin bei 63 Studienteilnehmern untersucht, die eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 hatten und mit HIV-1 koinfiziert waren. Für Dosierungsempfehlungen für HCV/HIV-1-koinfizierte Patienten siehe Abschnitt 4.2.

Die Studienteilnehmer erhielten dauerhaft eine antiretrovirale Therapie (ART) gegen HIV-1, die mit Ritonavir geboostetes Ataza-

navir oder Raltegravir, das zusammen mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Lamivudin gegeben wurde, beinhaltete.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 63) betrug 51 Jahre (31 bis 69); 24 % waren Schwarze; 81 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 19 % der Studienteilnehmer hatten eine kompensierte Zirrhose; 67 % waren nicht vorbehandelt;

33 % hatten auf eine vorherige Behandlung mit pegIFN/RBV kein Ansprechen gezeigt; 89 % hatten eine HCV-Infektion vom Genotyp 1a.

Tabelle 16 zeigt die SVR12-Raten für Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 und einer HIV-1-Koinfektion in TURQUOISE-I.

In der Studie TURQUOISE-I waren die SVR12-Raten der HCV/HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmer mit den SVR12-Raten der HCV-monoinfizierten Studienteilnehmer in den Phase-III-Studien konsistent. 7 von 7 Studienteilnehmern mit einer Genotyp-1b-Infektion und 51 von 56 Studienteilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion erreichten SVR12. Von 6 Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose in jedem Studienarm erreichten jeweils 5 SVR12.

Klinische Studie mit lebertransplantierten Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1

In der Studie CORAL I wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Viekirax und Dasabuvir mit Ribavirin über 24 Wochen an 34 Empfängern einer Lebertransplantation untersucht, die eine HCV-Infektion vom Genotyp 1 hatten und bei denen die Transplantation zu Beginn der Studienteilnahme mindestens 12 Monate zurücklag. Die Ribavirin-Dosis lag im Ermessen des Prüfarztes. Die meisten Patienten erhielten eine Anfangsdosis von 600–800 mg pro Tag; zu Behandlungsende erhielten die meisten Patienten ebenfalls 600–800 mg pro Tag.

Es wurden 34 Studienteilnehmer eingeschlossen (29 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a, 5 mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1b), die nach der Transplantation nicht gegen ihre HCV-Infektion behandelt worden waren und einen METAVIR-Fibrosegrad von F2 oder weniger hatten. Von diesen 34 Studienteilnehmern erreichten 33 (97,1 %) SVR12 (96,6 % bei Teilnehmern mit einer Genotyp-1a-Infektion und 100 % bei Teilnehmern mit einer Genotyp-1b-Infektion). Bei einem Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1a kam es nach Behandlungsende zu einem Relapse.

Klinische Studie mit Patienten unter dauerhafter Opioid-Substitutionstherapie

In einer multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studie wurden 38 nicht vorbehandelte oder mit pegIFN/RBV vorbehandelte, nicht-zirrhische Studienteilnehmer mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1, die sich einer Substitutionstherapie mit Methadon (N = 19) oder Buprenorphin +/- Naloxon (N = 19) unterzogen, 12 Wochen lang mit Viekirax und Dasabuvir zusammen mit Ribavirin behandelt. Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer betrug 51 Jahre (26 bis 64); 65,8 % waren männlich und 5,3 % waren schwarz. Die Mehrheit (86,8 %) hatte bei Behandlungsbeginn eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml und die meisten (84,2 %) hatten eine Infektion vom Genotyp 1a; 68,4 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 15,8 % hatten eine portale Fibrose (F2) und 5,3 % eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3); 94,7 % waren nicht vorbehandelt.

Tabelle 16. SVR12-Raten bei HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmern in der Studie TURQUOISE-I

Behandlungsergebnis	Arm A 12 Wochen N = 31	Arm B 24 Wochen N = 32
SVR12, n/N (%) [95 % CI]	29/31 (93,5) [79,3; 98,2]	29/32 (90,6) [75,8; 96,8]
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12		
VF während der Behandlung	0	1
Relapse nach Behandlungsende	1	2 ^a
Anderes	1	0

^a Den Analysen der Proben zufolge, die zu Behandlungsbeginn bzw. zum Zeitpunkt des virologischen Versagens genommen wurden, scheinen diese Fälle virologischen Versagens die Folge einer Reinfektion zu sein.

Tabelle 17. SVR-Raten bei nicht vorbehandelten oder mit pegIFN/RBV vorbehandelten Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 4 in der Studie PEARL I

Behandlungsergebnis	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir* über 12 Wochen					
	nicht vorbehandelt		nicht vorbehandelt		mit pegIFN/RBV vorbehandelt	
	mit RBV		ohne RBV		mit RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
SVR12 insgesamt	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12						
VF während der Behandlung	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0
Relapse	0/42	0	2/44	4,5 %	0/49	0
Anderes	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0

* Getrennte Verabreichung von Ombitasvir-Tabletten, Paritaprevir-Tabletten und Ritonavir-Kapseln

Insgesamt erreichten 37 von 38 Studienteilnehmern SVR12 (97,4 %). Bei keinem kam es zu einem virologischen Versagen oder einem Relapse.

Klinische Studie mit Teilnehmern mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 4

PEARL I – Genotyp 4, nicht vorbehandelt oder mit Peginterferon + Ribavirin vorbehandelt

Bei PEARL I handelte es sich um eine globale, randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 135 Erwachsenen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion vom Genotyp 4 ohne Zirrhose, die nicht vorbehandelt waren oder bei einer vorausgegangenen Behandlung mit pegIFN/RBV kein SVR erreicht hatten. Die nicht vorbehandelten Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 1 : 1 randomisiert und erhielten über 12 Behandlungswochen Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir entweder mit oder ohne Ribavirin. Mit pegIFN/RBV vorbehandelte Studienteilnehmer erhielten Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir in Kombination mit Ribavirin über 12 Behandlungswochen.

Das mediane Alter der behandelten Studienteilnehmer (N = 135) betrug 51 Jahre (19 bis 70); 63,7 % waren nicht vorbehandelt, 17,0 % waren vorherige pegIFN/RBV-Nullresponder, 6,7 % hatten zuvor teilweise auf pegIFN/

RBV angesprochen, 12,6 % waren vorherige pegIFN/RBV-Relapser; 65,2 % waren männlich; 8,9 % waren Schwarze; 14,1 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; 69,6 % hatten eine HCV-RNA-Konzentration von mindestens 800 000 IE/ml bei Behandlungsbeginn; 78,5 % waren vom Nicht-CC-IL28B-Genotyp; 6,7 % hatten eine Fibrose mit septenbildender Faservermehrung (F3).

Tabelle 17 zeigt die SVR-Raten bei Studienteilnehmern mit Infektion vom Genotyp 4, entweder nicht vorbehandelt oder mit pegIFN/RBV vorbehandelt, unter Behandlung mit Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir mit oder ohne Ribavirin über 12 Wochen in der Studie PEARL I.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Viekirax eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Kombination aus Viekirax und Dasabuvir wurden bei gesunden erwachsenen Probanden und bei Studienteilnehmern mit

chronischer Hepatitis-C-Infektion untersucht. Tabelle 18 zeigt die mittlere C_{max} und AUC von Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg 1 x/Tag mit Dasabuvir 250 mg 2 x/Tag mit einer Mahlzeit nach mehrfacher Anwendung bei gesunden Probanden.

Tabelle 18.

Geometrisches Mittel von C_{max} und AUC von Mehrfachgaben von Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg 1 x/Tag mit Dasabuvir 250 mg 2 x/Tag mit einer Mahlzeit bei gesunden Probanden

	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)

Resorption

Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir wurden nach Einnahme mit einer mittleren t_{max} von etwa 4 bis 5 Stunden resorbiert. Während die Exposition gegenüber Ombitasvir proportional zur Dosis anstieg, stieg die Exposition gegenüber Paritaprevir und Ritonavir überproportional zur Dosis an. Bei Ombitasvir ist die Kumulation minimal, bei Ritonavir und Paritaprevir ungefähr 1,5- bis 2-fach. Der pharmakokinetische Steady State für die Kombination wird nach etwa 12 Anwendungstagen erreicht.

Bei Anwendung als Viekirax und zusammen mit einer Mahlzeit betrug die absolute Bioverfügbarkeit von Ombitasvir und Paritaprevir ungefähr 50 %.

Auswirkungen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir auf Dasabuvir

In Gegenwart von Paritaprevir/Ritonavir sank die Dasabuvir-Exposition um etwa 50–60 %, während die Exposition von Ombitasvir um 31–47 % anstieg.

Auswirkungen von Ombitasvir auf Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir

In Gegenwart von Ombitasvir wurde die Paritaprevir-Exposition nur minimal beeinflusst (5–27 %), während sich die Exposition von Dasabuvir um ungefähr 30 % erhöhte.

Auswirkungen von Dasabuvir auf Paritaprevir/Ritonavir und Ombitasvir

In Gegenwart von Dasabuvir stieg die Paritaprevir-Exposition um 50–65 %, während sich die Exposition von Ombitasvir nicht änderte.

Auswirkungen der Nahrungsaufnahme

Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir sollten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Alle klinischen Studien mit Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir wurden bei Anwendung mit einer Mahlzeit durchgeführt.

Gegenüber der Nüchterngabe erhöhte eine Mahlzeit die Exposition (AUC) gegenüber Ombitasvir um bis zu 82 %, gegenüber Paritaprevir um bis zu 211 % und gegenüber Ritonavir um bis zu 49 %. Der Expositionsanstieg war unabhängig von der Art der Mahlzeit (z. B. fettreich gegenüber normal fetthaltig) und dem Kaloriengehalt (ca. 600 kcal gegenüber ca. 1000 kcal) ähnlich.

Für eine optimale Resorption sollte Viekirax zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Der Fett- und Kaloriengehalt kann dabei außer Acht gelassen werden.

Verteilung

Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir werden stark an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmaproteinbindung war bei Studienteilnehmern mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht wesentlich verändert. Der Quotient aus der Blut- und der Plasmakonzentration beim Menschen betrug zwischen 0,6 und 0,8, was darauf hindeutet, dass Ombitasvir und Paritaprevir bevorzugt im Plasmakompartiment des Vollbluts verteilt waren. Ombitasvir war zu ca. 99,9 % an humane Plasmaproteine gebunden. Paritaprevir war zu ca. 97–98,6 % an humane Plasmaproteine gebunden. Ritonavir war zu über 99 % an humane Plasmaproteine gebunden.

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Paritaprevir ein Substrat für die humanen Transporter für eine hepatische Aufnahme, OATP1B1 und OATP1B3, ist.

Biotransformation

Ombitasvir

Ombitasvir wird über eine Amidhydrolyse metabolisiert, gefolgt von einer oxidativen Verstoffwechslung. Nach einer Einmalgabe von 25 mg ^{14}C -Ombitasvir ohne andere Wirkstoffe machte der unveränderte Ausgangswirkstoff 8,9 % der gesamten Radioaktivität im humanen Plasma aus. Es wurden insgesamt 13 Metaboliten im humanen Plasma festgestellt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass diese Metaboliten über antivirale Aktivität oder pharmakologische Off-Target-Aktivität verfügen.

Paritaprevir

Paritaprevir wird in erster Linie durch CYP3A4 und in geringerem Maße durch CYP3A5 metabolisiert. Nach einer oralen Einmalgabe von 200 mg/100 mg ^{14}C -Paritaprevir/Ritonavir beim Menschen stellte der Ausgangswirkstoff die Hauptkomponente im Blutkreislauf dar und machte etwa 90 % der Radioaktivität im Plasma aus. Es wurden mindestens 5 kleinere Metaboliten von Paritaprevir im Blutkreislauf festgestellt, die etwa 10 % der Radioaktivität im Plasma ausmachten. Es wird nicht davon ausgegangen, dass diese Metaboliten über antivirale Aktivität verfügen.

Ritonavir

Ritonavir wird in erster Linie durch CYP3A und in geringerem Maße durch CYP2D6 metabolisiert. Nach einer oralen Einmalgabe von 600 mg ^{14}C -Ritonavir-Lösung war nahezu die gesamte Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Ritonavir zurückzuführen.

Elimination

Ombitasvir

Nach Gabe von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir betrug die mittlere Halbwertszeit von Ombitasvir im Plasma etwa 21 bis 25 Stunden. Nach Gabe einer Einzeldosis von 25 mg ^{14}C -Ombitasvir wurden etwa 90 % der Radioaktivität im Stuhl und 2 % im Urin wiedergefunden. Die unveränderte Muttersubstanz war dabei für 88 % der im Stuhl wiedergefundenen Radio-

aktivität verantwortlich, was darauf hindeutet, dass Ombitasvir hauptsächlich durch biliäre Exkretion eliminiert wird.

Paritaprevir

Nach Gabe von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir betrug die mittlere Halbwertszeit von Paritaprevir im Plasma etwa 5,5 Stunden. Nach Gabe von 200 mg ^{14}C -Paritaprevir mit 100 mg Ritonavir wurden etwa 88 % der Radioaktivität im Stuhl wiedergefunden und die Radioaktivität im Urin war begrenzt (etwa 8,8 %). Metabolisierung sowie biliäre Exkretion der Muttersubstanz tragen zur Elimination von Paritaprevir bei.

Ritonavir

Nach Gabe von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir betrug die mittlere Halbwertszeit von Ritonavir im Plasma etwa 4 Stunden. Nach einer oralen Gabe von 600 mg ^{14}C -Ritonavir-Lösung wurden 86,4 % der Radioaktivität im Stuhl wiedergefunden und 11,3 % der Gabe wurden mit dem Urin ausgeschieden.

Daten zur Wechselwirkung *in vitro*

In klinisch relevanten Konzentrationen hemmen Ombitasvir und Paritaprevir *in vivo* nicht die Organic-Anion-Transporter (OAT1) und es wird davon ausgegangen, dass sie nicht die Organic-Cation-Transporter (OCT1 und OCT2), die Organic-Anion-Transporter (OAT3) oder die Multidrug-and-Toxin-Extrusion-Proteine (MATE1 und MATE2K) hemmen. Ritonavir hemmt OAT1 nicht und es wird nicht erwartet, dass es in klinisch relevanten Konzentrationen OCT2, OAT3, MATE1 und MATE2K hemmt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Basierend auf einer populationsbezogenen Analyse der pharmakokinetischen Daten aus klinischen Studien der Phase III würde eine Abweichung von einem Alter von 54 Jahren (dem medianen Alter in den Phase-III-Studien) um 10 Jahre nach oben oder unten zu einer Änderung der Ombitasvir-Exposition um etwa 10 % und einer Änderung der Paritaprevir-Exposition um ≤ 20 % führen. Es gibt keine Informationen zur Pharmakokinetik bei Patienten älter als 75 Jahre.

Geschlecht oder Körpergewicht

Basierend auf einer populationsbezogenen Analyse der pharmakokinetischen Daten aus klinischen Studien der Phase III ist bei Studienteilnehmerinnen die Exposition von Ombitasvir etwa 55 %, die von Paritaprevir etwa 100 % und die von Ritonavir etwa 15 % höher als bei männlichen Studienteilnehmern. Eine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts ist jedoch nicht gerechtfertigt. Eine Abweichung um 10 kg von einem Körpergewicht von 76 kg (dem medianen Gewicht in den Phase-III-Studien) würde zu einer Änderung der Ombitasvir-Exposition um < 10 % führen, die von Paritaprevir bliebe unverändert. Hinsichtlich der Ritonavir-Exposition ist das Körpergewicht kein zuverlässiger Prädiktor.

Ethnische Unterschiede

Basierend auf einer populationsbezogenen Analyse der pharmakokinetischen Daten aus klinischen Studien der Phase III haben asiatische Studienteilnehmer eine um 18 bis

21 % höhere Ombitasvir-Exposition und eine um 37 bis 39 % höhere Paritaprevir-Exposition als nicht asiatische Studienteilnehmer. Die Ritonavir-Expositionen von Asiaten und Nicht-Asiaten waren vergleichbar.

Nierenfunktionsstörung

Die Veränderungen der Exposition gegenüber Ombitasvir, Paritaprevir und Ritonavir bei Studienteilnehmern mit leichter, mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung werden nicht als klinisch signifikant angesehen. Bei Patienten mit HCV-Infektion und leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von Viekirax mit und ohne Dasabuvir empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Viekirax wurde nicht bei dialysepflichtigen Patienten mit HCV-Infektion untersucht.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Kombination aus 25 mg Ombitasvir, 150 mg Paritaprevir und 100 mg Ritonavir mit oder ohne 400 mg Dasabuvir wurden bei Studienteilnehmern mit leichter (CrCl: 60–89 ml/min), mittelschwerer (CrCl: 30–59 ml/min) und schwerer (CrCl: 15–29 ml/min) Nierenfunktionsstörung untersucht.

Nach Verabreichung von Viekirax und Dasabuvir

Die Ombitasvir-Exposition bei Studienteilnehmern mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung und die von Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion waren vergleichbar.

Die C_{max} -Werte von Paritaprevir waren mit denen von Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion vergleichbar, die AUC-Werte jedoch waren bei Studienteilnehmern mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung um 19 %, 33 % bzw. 45 % höher. Die Plasmakonzentrationen von Ritonavir waren bei einer reduzierten Nierenfunktion erhöht: C_{max} - und AUC-Werte waren bei Studienteilnehmern mit einer leichten Nierenfunktionsstörung 26–42 %, bei solchen mit einer mittleren 48–80 % und bei solchen mit einer schweren 66–114 % höher.

Im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion waren bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung die mittleren C_{max} - und AUC-Werte von Ombitasvir vergleichbar (bis zu 15 % niedriger), die C_{max} -Werte von Paritaprevir vergleichbar (< 1 % höher) und die AUC-Werte 45 % höher, die C_{max} - und AUC-Werte von Ritonavir 66–114 % höher.

Nach Verabreichung von Viekirax

Nach Verabreichung von Viekirax waren die Veränderungen bei der Ombitasvir-, Paritaprevir- und Ritonavir-Exposition bei Studienteilnehmern mit leichter, mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung ähnlich wie jene, die bei Gabe von Viekirax mit Dasabuvir beobachtet wurden; sie werden nicht als klinisch signifikant angesehen.

Leberfunktionsstörung

Nach Verabreichung von Viekirax und Dasabuvir

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Kombination aus 25 mg Ombitasvir, 200 mg Paritaprevir und 100 mg Ritonavir mit 400 mg Dasabuvir wurden bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh A), mittel-

schwerer (Child-Pugh B) und schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung untersucht.

Im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion waren bei Studienteilnehmern mit leichter Leberfunktionsstörung die mittleren C_{max} - und AUC-Werte von Paritaprevir 29–48 %, die von Ritonavir 34–38 % und die von Ombitasvir bis zu 8 % niedriger.

Im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion waren bei Studienteilnehmern mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung die mittleren C_{max} - und AUC-Werte von Ombitasvir 29–30 % niedriger, die von Ritonavir 30–33 % niedriger, und die von Paritaprevir 26–62 % höher (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

Im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion waren bei Studienteilnehmern mit schwerer Leberfunktionsstörung die mittleren C_{max} - und AUC-Werte von Paritaprevir um das 3,2- bis 9,5-Fache erhöht, die mittleren C_{max} -Werte von Ritonavir waren 35 % niedriger und die AUC-Werte 13 % höher, die mittleren C_{max} -Werte von Ombitasvir waren 68 % und die AUC-Werte 54 % niedriger. Daher darf Viekirax bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nach Verabreichung von Viekirax

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Kombination aus 25 mg Ombitasvir, 200 mg Paritaprevir und 100 mg Ritonavir wurden bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh A), mittelschwerer (Child-Pugh B) und schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Untersuchung der Kombination aus 25 mg Ombitasvir, 200 mg Paritaprevir und 100 mg Ritonavir mit 400 mg Dasabuvir können auf die Kombination aus 25 mg Ombitasvir, 200 mg Paritaprevir und 100 mg Ritonavir extrapoliert werden.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Viekirax wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ombitasvir

Ombitasvir und dessen inaktive humane Hauptmetaboliten (M29, M36) zeigten in einer Reihe von *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests, einschließlich Tests zur bakteriellen Mutagenität, Chromosomenaberrationen bei Lymphozyten aus humanem peripheren Blut sowie *in-vivo*-Maus-Mikronukleus-Tests, keine Genotoxizität.

Ombitasvir war in einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen bis zur höchsten getesteten Dosis (150 mg/kg/Tag) nicht kanzerogen. Es wurden AUC-Expositionen gegenüber Ombitasvir erzielt, die etwa 26-mal höher lagen als jene, die beim Menschen in der empfohlenen klinischen Dosis von 25 mg beobachtet wurden.

Ebenso war Ombitasvir in einer 2-jährigen Studie an Ratten bis zur höchsten getesteten Dosis (30 mg/kg/Tag) nicht kanzerogen.

Diese Ombitasvir-Expositionen waren ungefähr 16-mal höher als jene beim Menschen mit 25 mg.

Bei Kaninchen, die Ombitasvir in der maximal möglichen Exposition, 4-mal höher als die AUC-Exposition der empfohlenen klinischen Dosis, ausgesetzt waren, kam es zu Fehlbildungen. Die mit einer niedrigen Inzidenz auftretenden Fehlbildungen wurden in erster Linie an Augen (Microphthalmie) und Zähnen (fehlende Schneidezähne) beobachtet. Bei Mäusen war die Inzidenz geöffneter Augenlider bei Feten von Muttertieren, die Ombitasvir erhalten hatten, erhöht; ein Zusammenhang mit der Anwendung von Ombitasvir ist jedoch nicht gesichert. Die inaktiven humanen Hauptmetaboliten von Ombitasvir waren auch bei Mäusen bei Expositionen, die etwa 26-mal höher waren als bei Menschen in der empfohlenen klinischen Dosis, nicht teratogen. Bei Mäusen hatte Ombitasvir keinen Effekt auf die Fruchtbarkeit.

Unverändertes Ombitasvir stellte in der Milch lactierender Ratten die Hauptkomponente dar, hatte jedoch keine Auswirkungen auf die gestillten Jungtiere. Abbauprodukte von Ombitasvir wurden bei trächtigen Ratten in geringer Menge über die Plazenta übertragen.

Paritaprevir/Ritonavir

In einem *in-vitro*-Chromosomenaberrationstest beim Menschen war Paritaprevir positiv. In einem bakteriellen Mutationstest (Ames-Test) und in zwei *in-vivo*-Tests zur genetischen Toxikologie (Knochenmark-Mikronukleus-Test und COMET-Test an der Rattenleber) war Paritaprevir negativ.

Paritaprevir/Ritonavir war in einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen bis zur höchsten getesteten Dosis (300 mg/30 mg/kg/Tag) nicht kanzerogen. Es wurden AUC-Expositionen gegenüber Paritaprevir erzielt, die etwa 38-mal höher lagen als jene, die beim Menschen in der empfohlenen Dosis von 150 mg beobachtet wurden. Ebenso war Paritaprevir/Ritonavir in einer 2-jährigen Rattenstudie bis zur höchsten getesteten Dosis (300 mg/30 mg/kg/Tag) nicht kanzerogen. Es wurden AUC-Expositionen gegenüber Paritaprevir erzielt, die etwa 8-mal höher lagen als jene, die beim Menschen bei 150 mg beobachtet wurden.

Bei Mäusen zeigte Paritaprevir/Ritonavir bei einer Exposition, die 32/8-fach höher als die Exposition beim Menschen in der empfohlenen klinischen Dosis war, mit niedriger Inzidenz eine teratogene Wirkung (offene Augenlider). Paritaprevir/Ritonavir zeigte bei Untersuchungen an Ratten bei Expositionen, die 2- bis 8-fach höher waren als die Exposition beim Menschen in der empfohlenen klinischen Dosis, keine Auswirkungen auf die embryo-fetale Lebensfähigkeit oder auf die Fruchtbarkeit.

Paritaprevir und dessen Hydrolyseprodukt M13 stellten in der Milch lactierender Ratten die Hauptkomponenten dar, hatten jedoch keine Auswirkungen auf die gestillten Jungtiere. Abbauprodukte von Paritaprevir wurden bei trächtigen Ratten in geringer Menge über die Plazenta übertragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
 Copovidon
 Tocofersolan
 Propylenglykolmonolaurat
 Sorbitanlaurat
 Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
 Natriumstearyl fumarat

 Filmüberzug
 Poly(vinylalkohol) (E 1203)
 Polyethylenglykol 3350
 Talkum (E 553b)
 Titandioxid (E 171)
 Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PCTFE-Aluminiumfolienblisters.

 56 Tabletten (Bündelpackung mit 4 Innenverpackungen zu je 14 Tabletten).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Ltd
 Maidenhead
 SL6 4UB
 Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/982/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 15. Januar 2015

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt