

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO



Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Exviera 250 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de dasabuvir (sob a forma de sódio mono-hidratado).

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 44,94 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película beges, ovalóides com dimensões de 14,0 mm x 8,0 mm e com a gravação “AV2” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Exviera está indicado em associação com outros medicamentos para o tratamento da hepatite C crónica (HCC) em adultos (ver secções 4.2, 4.4, e 5.1).

Em relação à atividade específica para os genótipos do vírus da hepatite C (VHC), ver secções 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Exviera deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento da hepatite C crónica.

Posologia

A dose recomendada de dasabuvir é 250 mg (um comprimido) duas vezes por dia (manhã e à noite).

Exviera não deve ser administrado como monoterapia. Exviera deve ser utilizado em associação com outros medicamentos para o tratamento da hepatite C (ver secção 5.1). Consultar o Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos que são utilizados em associação com Exviera.

O(s) medicamento(s) coadministrado(s) e a duração do tratamento recomendados para a terapêutica de associação com Exviera estão indicados na tabela 1.

Tabela 1. Medicamento(s) coadministrado(s) e duração do tratamento recomendados para Exviera por população de doentes

| População de doentes | Tratamento* | Duração |
|---|---|-----------------------------|
| Genótipo 1b, sem cirrose ou com cirrose compensada | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | 12 semanas |
| Genótipo 1a, sem cirrose | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina* | 12 semanas |
| Genótipo 1a, com cirrose compensada | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina* | 24 semanas (ver secção 5.1) |

*Nota: Seguir as recomendações posológicas para o genótipo 1a para doentes com um subtipo desconhecido do genótipo 1 ou com infeção mista pelo genótipo 1.

Omissão de doses

Se houver omissão de uma dose de Exviera, a dose prescrita pode ser tomada no período de 6 horas. Se tiverem decorrido mais de 6 horas depois da hora da toma habitual de Exviera, a dose esquecida NÃO deve ser tomada e o doente deverá tomar a dose seguinte à hora habitual de acordo com o esquema posológico habitual. Os doentes devem ser instruídos a não tomarem uma dose a dobrar.

Populações especiais

Coinfeção por VIH-1

Seguir as recomendações posológicas na Tabela 1. Para recomendações posológicas com medicamentos antivirais contra o VIH, consultar as secções 4.4 e 4.5. Ver as secções 4.8 e 5.1 para informação adicional.

Indivíduos submetidos a transplante hepático

Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir em associação com ribavirina são recomendados durante 24 semanas em doentes submetidos a transplante hepático. Pode ser apropriado iniciar o tratamento com uma dose baixa de ribavirina. No estudo pós-transplante hepático, a dose de ribavirina foi individualizada e a maioria dos indivíduos recebeu 600 a 800 mg por dia (ver secção 5.1). Para recomendações posológicas com inibidores da calcineurina, consultar a secção 4.5.

Idosos

Não é necessário ajuste posológico de Exviera em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico de Exviera em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave ou doença renal terminal em diálise (ver secção 5.2). Para os doentes que requerem tratamento com ribavirina, consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para informação sobre a sua utilização em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico de Exviera em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). Exviera não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) (ver secções 4.4 e 4.8). Exviera não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 5.2).

População Pediátrica

A segurança e eficácia de dasabuvir em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película são para via oral. Os doentes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros (ou seja, os doentes não devem mastigar, partir ou dissolver o comprimido). Para maximizar a absorção, os comprimidos de Exviera devem ser tomados com alimentos, independentemente do conteúdo em gordura e calorias (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O uso de medicamentos contendo etinilestradiol como sejam a maioria dos contraceptivos orais combinados ou anéis vaginais contraceptivos (ver secção 4.4 e 4.5).

A coadministração de Exviera com medicamentos que são indutores enzimáticos fortes ou moderados é expectável que diminua as concentrações plasmáticas de dasabuvir e reduza o seu efeito terapêutico (ver secção 4.5). Em baixo são apresentados exemplos de indutores contraindicados.

Indutores enzimáticos:

- carbamazepina, fenitoína, fenobarbital
- efavirenz, nevirapina, etravirina
- enzalutamida
- mitotano
- rifampicina
- hipericão (*Hypericum perforatum*)

Os medicamentos que são inibidores fortes do CYP2C8 podem aumentar as concentrações plasmáticas de dasabuvir e não podem ser coadministrados com Exviera (ver secção 4.5). Em baixo são apresentados exemplos de inibidores do CYP2C8 contraindicados.

Inibidor do CYP2C8:

- gemfibrozil

Exviera é administrado com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Para informação sobre contraindicações com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, consultar o Resumo das Características do Medicamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Geral

Exviera não é recomendado para administração como monoterapia e deve ser utilizado em associação com outros medicamentos para o tratamento da infecção pela hepatite C (ver secções 4.2 e 5.1).

Risco de Descompensação Hepática e Insuficiência Hepática em Doentes com Cirrose

Foram notificados casos de descompensação hepática e insuficiência hepática, incluindo transplante hepático ou casos fatais, no período pós-comercialização em doentes tratados com Exviera com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com e sem ribavirina. A maioria dos doentes que apresentou estes efeitos graves tinha evidência de cirrose avançada ou descompensada antes de iniciar o tratamento. Apesar de ser difícil estabelecer a causalidade devido ao estado avançado da doença hepática, um potencial risco não pode ser excluído.

Exviera não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B). Exviera não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secções 4.2, 4.8 e 5.2).

Nos doentes com cirrose:

- Monitorizar os sinais e sintomas clínicos de descompensação hepática (tais como ascite, encefalopatia hepática, rutura de varizes esofágicas).
- Efetuar análises laboratoriais hepáticas incluindo análise dos níveis de bilirrubina direta no início do tratamento, durante as primeiras 4 semanas após o início do tratamento e posteriormente conforme clinicamente indicado.
- Descontinuar o tratamento em doentes que desenvolvam evidência de descompensação hepática.

Aumentos de ALT

Durante os ensaios clínicos com dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina, aproximadamente 1% dos indivíduos (35 de 3.039) apresentou aumentos transitórios dos níveis de ALT 5 vezes superiores ao limite superior do normal. Os aumentos dos níveis de ALT foram assintomáticos e ocorreram geralmente durante as primeiras 4 semanas de tratamento, sem aumentos concomitantes de bilirrubina. Estes níveis diminuíram em aproximadamente duas semanas depois do início, com a continuação da terapêutica de dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina.

Estes aumentos nos níveis de ALT foram significativamente mais frequentes no subgrupo de indivíduos que estava a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol tais como contraceptivos orais combinados ou anéis vaginais contraceptivos (6 de 25 indivíduos); (ver secção 4.3). Em contraste, a taxa de aumento de ALT em indivíduos a utilizar outros tipos de estrogénios, como tipicamente utilizado em terapêutica hormonal de substituição (ou seja, estradiol oral e tópico e estrogénios conjugados) foi semelhante à taxa observada em indivíduos que não estavam a utilizar produtos contendo estrogénios (aproximadamente 1% em cada grupo).

Os doentes que estão a utilizar medicamentos contendo etinilestradiol (ou seja a maioria dos contraceptivos orais combinados ou anéis vaginais contraceptivos) têm de mudar para um método de contraceção alternativo (por exemplo, contraceptivos contendo apenas progestina ou métodos contraceptivos não-hormonais) antes de iniciar terapêutica com Exviera com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (ver secções 4.3 e 4.5).

Apesar dos aumentos de ALT associados a dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir terem sido

assintomáticos, os doentes devem ser instruídos a ter atenção aos sinais de alerta precoce de inflamação do fígado, tais como fadiga, fraqueza, falta de apetite, náuseas e vômitos, bem como sinais posteriores, como icterícia e fezes descoloradas, e a consultar imediatamente um médico se ocorrerem tais sintomas. Não é necessária a monitorização de rotina das enzimas hepáticas em doentes que não apresentem cirrose (ver informação acima para os doentes cirróticos). A descontinuação precoce pode resultar em resistência ao fármaco, mas não são conhecidas as suas implicações em terapias futuras.

Gravidez e utilização concomitante com ribavirina

Ver também secção 4.6.

Quando Exviera é utilizado em associação com a ribavirina, deve ter-se extrema precaução para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino e em parceiras de doentes do sexo masculino, ver secção 4.6 e consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para mais informações.

Atividade específica para os genótipos

No que diz respeito a esquemas recomendados para diferentes genótipos do VHC, ver secção 4.2. Relativamente à atividade clínica e virológica específica por genótipo, ver secção 5.1.

A eficácia de dasabuvir não foi estabelecida em doentes com infeção pelo VHC de outros genótipos para além do genótipo 1, pelo que Exviera não deve ser utilizado para tratar doentes infetados com outros genótipos para além do genótipo 1.

Coadministração com outros antivirais de ação direta contra o VHC

A segurança e eficácia de Exviera foram estabelecidas em associação com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina. A coadministração de Exviera com outros antivirais não foi estudada e, como tal, não pode ser recomendada.

Recomeço do tratamento

A eficácia de dasabuvir em doentes previamente expostos ao dasabuvir, ou a medicamentos em relação aos quais seja expectável resistência cruzada, não foi demonstrada.

Utilização com estatinas

Rosuvastatina

É expectável que dasabuvir com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir aumente a exposição à rosuvastatina em mais de 3 vezes. Se for necessário o tratamento com rosuvastatina durante o período de tratamento, a dose diária máxima de rosuvastatina deve ser 5 mg (ver secção 4.5, Tabela 2).

Pitavastatina e fluvastatina

As interações entre pitavastatina e fluvastatina não foram investigadas. Teoricamente, é expectável que dasabuvir com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir aumente a exposição à pitavastatina e fluvastatina. Durante o tratamento com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir recomenda-se uma suspensão temporária de pitavastatina/fluvastatina. Se for necessário um tratamento com estatinas durante o período de tratamento, é possível uma mudança para uma dose reduzida de pravastatina/rosuvastatina (ver secção 4.5, Tabela 2).

Tratamento de doentes com coinfeção pelo VIH

Exviera está recomendado em associação com paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, o ritonavir pode permitir a seleção de resistência a inibidores da protease em doentes coinfectados pelo VIH que não estão a fazer terapêutica antirretroviral. Os doentes coinfectados pelo VIH que não estão a fazer terapêutica antirretroviral supressora não devem ser tratados com dasabuvir. As interações medicamentosas devem ser cuidadosamente tidas em consideração na situação de coinfeção pelo VIH (para mais informação, ver secção 4.5, Tabela 2).

O atazanavir pode ser utilizado em associação com dasabuvir com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, se administrados ao mesmo tempo. De notar que, o atazanavir deve ser tomado sem ritonavir, uma vez que 100 mg de ritonavir uma vez por dia faz parte da associação de dose fixa de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. A associação acarreta um risco aumentado de hiperbilirrubinemia (incluindo icterícia ocular), em particular quando a ribavirina faz parte do regime tratamento da hepatite C.

O darunavir, doseado a 800 mg uma vez por dia, se administrado ao mesmo tempo que ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, pode ser utilizado na ausência de resistência extensa a inibidores da protease (exposição ao darunavir diminuída). De notar que, darunavir deve ser tomado sem ritonavir, uma vez que 100 mg de ritonavir uma vez por dia faz parte da associação de dose fixa de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Para utilização de inibidores de protease do VIH para além de atazanavir e darunavir consultar o Resumo das Características do Medicamento de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

A exposição ao raltegravir é substancialmente aumentada (2 vezes). A associação não foi relacionada com quaisquer questões específicas de segurança num conjunto limitado de doentes tratados durante 12 a 24 semanas.

A exposição à rilpivirina é substancialmente aumentada (3 vezes) quando a rilpivirina é administrada em associação com dasabuvir com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com um conseqüente potencial para prolongamento do intervalo QT. Se um inibidor da protease do VIH é adicionado (atazanavir, darunavir), a exposição à rilpivirina pode aumentar ainda mais e por isso não é recomendada. A rilpivirina deve ser utilizada com precaução, com monitorização repetida do ECG.

Os inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs) para além da rilpivirina (efavirenz, etravirina e nevirapina) estão contraindicados (ver secção 4.3).

Reativação do Vírus da Hepatite B

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfectados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

População Pediátrica

A segurança e a eficácia de dasabuvir não foram estabelecidas em crianças com idade inferior a 18 anos. Não existem dados disponíveis.

Lactose

Exviera contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência Lapp-lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dasabuvir deve ser sempre administrado em conjunto com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Quando coadministrados, exercem efeitos recíprocos um sobre o outro (ver secção 5.2). Por conseguinte, o perfil de interação dos compostos tem de ser considerado como uma associação.

Interações farmacodinâmicas

A coadministração com indutores enzimáticos pode aumentar o risco de reações adversas e aumento de ALT (ver Tabela 2).

A coadministração com etinilestradiol pode aumentar o risco de aumento de ALT (ver secções 4.3 e 4.4). Os indutores enzimáticos contraindicados são indicados na secção 4.3.

Interações farmacocinéticas

Potencial para Exviera afetar a farmacocinética de outros medicamentos

Os estudos de interação medicamentosa *in vivo* avaliaram o efeito global do tratamento de associação, incluindo o ritonavir. A secção seguinte descreve os transportadores específicos e as enzimas metabolizadoras que são afetados pelo dasabuvir quando associado a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ver Tabela 2 para orientação sobre potenciais interações com outros medicamentos e recomendações posológicas para Exviera administrado com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4

Consultar o Resumo das Características do Medicamento de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir para mais informação (ver também Tabela 2).

Medicamentos transportados pela família OATP

Consultar o Resumo das Características do Medicamento de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir para mais informação sobre substratos de OATP1B1, OATP1B3 e OATP2B1 (ver também Tabela 2).

Medicamentos transportados pelo BCRP

O dasabuvir é um inibidor de BCRP *in vivo*. A coadministração de dasabuvir com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir juntamente com medicamentos que são substratos do BCRP pode aumentar as concentrações plasmáticas destes substratos de transportadores, requerendo potencialmente ajuste de dose/monitorização clínica. Tais medicamentos incluem sulfassalazina, imatinib e algumas das estatinas (ver Tabela 2). Ver também Tabela 2 para aconselhamento específico sobre rosuvastatina, que foi avaliada nos estudos de interação medicamentosa.

Medicamentos transportados pela gp-P no intestino

Embora o dasabuvir seja um inibidor da gp-P *in vitro*, não foi observada alteração significativa na exposição ao substrato gp-P, digoxina, quando administrada com Exviera com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Não se pode excluir que a exposição sistémica do dabigatran etexilato seja aumentada pelo dasabuvir devido à inibição da gp-P no intestino.

Medicamentos metabolizados pela glucuronidação (UGT1A1)

O dasabuvir é um inibidor do UGT1A1 *in vivo*. A coadministração de dasabuvir com medicamentos que são metabolizados principalmente pelo UGT1A1 resulta num aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos; recomenda-se monitorização clínica de rotina para medicamentos com janela terapêutica estreita (ou seja levotiroxina). Ver também Tabela 2 para orientação específica sobre raltegravir e buprenorfina, que foram avaliados nos estudos de interação medicamentosa. Também se verificou que *in vitro* o dasabuvir inibe UGT1A4, 1A6 e UGT2B7 intestinal em concentrações relevantes *in vivo*.

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C19

A coadministração de dasabuvir com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pode diminuir a exposição a medicamentos que são metabolizados pelo CYP2C19 (por exemplo lansoprazol, esomeprazol, s-mefenitoína), o que pode requerer ajuste da dose/monitorização clínica. Os substratos do CP2C19 avaliados nos estudos de interação medicamentosa incluem omeprazol e escitalopram (Tabela 2).

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9

Dasabuvir administrado com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir não afetou as exposições ao substrato CYP2C9 a varfarina. Não são expectáveis ajustes de dose para outros substratos do CYP2C9 (AINEs (por exemplo ibuprofeno), antidiabéticos (por exemplo glimepirida, glipizida).

Medicamentos metabolizados pelos CYP2D6 ou CYP1A2

Dasabuvir administrado com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir não afetou as exposições ao substrato do CYP2D6/CYP1A2, a duloxetina. Verificou-se diminuição das exposições da ciclobenzaprina, um substrato do CYP1A2. Podem ser necessários monitorização clínica e ajuste de dose para outros substratos do CYP1A2 (por exemplo ciprofloxacina, ciclobenzaprina, teofilina e cafeína). Não são expectáveis ajustes de dose para os substratos do CYP2D6 (por exemplo desipramina, metoprolol e dextrometorfano).

Medicamentos excretados por via renal através de proteínas de transporte

O dasabuvir não inibe os transportadores de aniões orgânicos (OAT1) *in vivo* como demonstrado pela falta de interação com o tenofovir (substrato OAT1). Estudos *in vitro* mostram que dasabuvir não é um inibidor de transportadores de catiões orgânicos (OCT2), transportadores de aniões orgânicos (OAT3), ou proteínas de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1 e MATE2K) em concentrações clinicamente relevantes.

Portanto, não é expectável que dasabuvir afete medicamentos que são eliminados principalmente por via renal através destes transportadores (ver secção 5.2).

Potencial de outros medicamentos para afetar a farmacocinética de dasabuvir

Medicamentos que inibem o CYP2C8

A coadministração de dasabuvir com medicamentos que inibem o CYP2C8 (por exemplo teriflunomida, deferasirox) pode aumentar as concentrações plasmáticas de dasabuvir. Os inibidores fortes de CYP2C8 estão contraindicados com dasabuvir (ver secção 4.3 e Tabela 2).

Indutores enzimáticos

A coadministração de dasabuvir com medicamentos que são indutores enzimáticos fortes ou moderados é expectável que diminua as concentrações plasmáticas de dasabuvir e reduza o seu efeito terapêutico. Os indutores enzimáticos contraindicados estão indicados na secção 4.3 e Tabela 2.

Dasabuvir é um substrato da gp-P e BCRP e o seu principal metabolito M1 é um substrato de OCT1 *in*

vitro. A inibição de gp-P e BCRP não deve revelar aumentos clinicamente relevantes na exposição a dasabuvir (Tabela 2).

O metabolito do dasabuvir M1 foi quantificado em todos os estudos de interação medicamentosa. Alterações na exposição ao metabolito foram geralmente consistentes com a observada com dasabuvir exceto nos estudos com inibidor do CYP2C8, gemfibrozil, onde as exposições ao metabolito diminuíram até 95% e o indutor do CYP3A, carbamazepina, onde as exposições ao metabolito diminuíram apenas até 39%.

Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Dado que a função hepática se pode alterar durante o tratamento com Exviera administrado com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, *International Normalised Ratio*).

Estudos de interação medicamentosa

As recomendações para coadministração de Exviera com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir para um número de medicamentos são apresentadas na Tabela 2.

Se um doente já estiver a tomar medicamento(s) ou estiver a iniciar um medicamento enquanto está a receber Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, para o qual é expectável uma potencial interação medicamentosa, deve ser considerado um ajuste posológico do medicamento(s) concomitante ou monitorização clínica adequada (Tabela 2).

Se forem efetuados ajustes posológicos dos medicamentos concomitantes devido ao tratamento com Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, as doses devem ser reajustadas após a administração de Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ter sido concluída.

A Tabela 2 apresenta o efeito da Razão das Médias dos Quadrados Mínimos (Intervalo de Confiança de 90%) na concentração de dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e medicamentos concomitantes. A direção das setas indica a direção da alteração nas exposições (C_{max} e AUC) de paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir e do medicamento coadministrado (\uparrow = *aumento de mais 20%*), \downarrow = *diminuição de mais 20%*, \leftrightarrow = *sem alteração ou alteração inferior a 20%*).

Esta tabela não é totalmente abrangente. Exviera é administrado com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Para informação sobre interações com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir consultar o Resumo das Características do Medicamento.

Tabela 2. Interações entre Exviera com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e outros medicamentos

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|---|---|--|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| AMINOSSALICILATOS | | | | | | |
| Sulfassalazina Mecanismo: Inibição de BCRP pelo paritaprevir, ritonavir e dasabuvir. | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↑ sulfassalazina | | | | Recomenda-se precaução quando sulfassalazina é coadministrada com Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| ANTIARRÍTMICOS | | | | | | |
| Digoxina 0,5 mg dose única Mecanismo: inibição da gp-P pelo dasabuvir, paritaprevir e ritonavir. | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ digoxina | 1,15 (1,04-1,27) | 1,16 (1,09-1,23) | 1,01 (0,97-1,05) | Embora não seja necessário um ajuste da dose de digoxina, recomenda-se uma monitorização adequada dos níveis séricos da digoxina. |
| | | ↔ dasabuvir | 0,99 (0,92-1,07) | 0,97 (0,91-1,02) | 0,99 (0,92-1,07) | |
| | | ↔ 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) | |
| ANTIBIÓTICOS (ADMINISTRAÇÃO SISTÊMICA) | | | | | | |
| Sulfametoxazol, trimetoprim 800/160 mg duas vezes por dia Mecanismo: aumento de dasabuvir possivelmente devido à inibição do CYP2C8 pelo trimetoprim | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ Sulfametoxazol | 1,21 (1,15-1,28) | 1,17 (1,14-1,20) | 1,15 (1,10-1,20) | Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir |
| | | ↑ trimetoprim | 1,17 (1,12-1,22) | 1,22 (1,18-1,26) | 1,25 (1,19-1,31) | |
| | | ↑ dasabuvir | 1,15 (1,02-1,31) | 1,33 (1,23-1,44) | NA | |
| | | ↔ ombitasvir | 0,88 (0,83-0,94) | 0,85 (0,80-0,90) | NA | |
| | | ↓ paritaprevir | 0,78 (0,61-1,01) | 0,87 (0,72-1,06) | NA | |
| MEDICAMENTOS ANTICANCERÍGENOS | | | | | | |
| Enzalutamida Mitotano Mecanismo: indução de CYP3A4 por | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir | | | | A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3). |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|---|--|--|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| enzalutamida ou mitotano. | | | | | | |
| Imatinib Mecanismo: inibição de BCRP pelo paritaprevir, ritonavir e dasabuvir. | | Não estudado. Previsão: ↑ imatinib | | | | Recomenda-se monitorização clínica e redução da dose de imatinib. |
| ANTICOAGULANTES | | | | | | |
| Varfarina 5 mg dose única e outros antagonistas da vitamina K | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ R-varfarina | 1,05 (0,95-1,17) | 0,88 (0,81-0,95) | 0,94 (0,84-1,05) | Apesar de não ser esperada nenhuma alteração da farmacocinética da varfarina, é recomendada uma monitorização atenta da INR com todos os antagonistas da vitamina K. Isto deve-se ao facto de a função hepática se alterar durante o tratamento com Exviera ± ombitasvir/paritaprevir/ritonavir |
| | | ↔ S-varfarina | 0,96 (0,85-1,08) | 0,88 (0,81-0,96) | 0,95 (0,88-1,02) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0,97 (0,89-1,06) | 0,98 (0,91-1,06) | 1,03 (0,94-1,13) | |
| | | ↔ 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) | |
| Dabigatrano etexilato Mecanismo: inibição de gp-P intestinal pelo paritaprevir e ritonavir. | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↑ dabigatrano etexilato | | | | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pode aumentar as concentrações plasmáticas de dabigatrano etexilato. Utilizar com precaução. |
| ANTICONVULSIVANTES | | | | | | |
| Carbamazepina 200 mg uma vez por dia seguida de 200 mg duas vezes por dia Mecanismo: indução do | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ carbamazepina | 1,10 (1,07-1,14) | 1,17 (1,13-1,22) | 1,35 (1,27-1,45) | A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3). |
| | | ↓ carbamazepina 10, 11-epóxido | 0,84 (0,82-0,87) | 0,75 (0,73-0,77) | 0,57 (0,54-0,61) | |
| | | ↓ dasabuvir | 0,45 (0,41-0,50) | 0,30 (0,27-0,33) | NA | |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|---|--|--|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| CYP3A4 pela carbamazepina. | | ↓ ombitasvir | 0,69 (0,61-0,78) | 0,69 (0,64-0,74) | NA | |
| | | ↓ paritaprevir | 0,34 (0,25-0,48) | 0,30 (0,23-0,38) | NA | |
| Fenobarbital Mecanismo: Indução do CYP3A4 pelo fenobarbital. | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir | | | | A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3). |
| Fenitoína Mecanismo: indução do CYP3A4 pela fenitoína. | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir | | | | A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3). |
| S-mefenitoína Mecanismo: indução do CYP2C19 pelo ritonavir. | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↓ S- mefenitoína | | | | Pode ser necessária a monitorização clínica e ajuste de dose para s-mefenitoína. |
| ANTIDEPRESSIVOS | | | | | | |
| Escitalopram 10 mg dose única | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ escitalopram | 1,00 (0,96-1,05) | 0,87 (0,80-0,95) | NA | Não é necessário ajuste da dose para escitalopram. |
| | | ↑ S-Desmetil escitalopram | 1,15 (1,10-1,21) | 1,36 (1,03-1,80) | NA | |
| | | ↔ dasabuvir | 1,10 (0,95-1,27) | 1,01 (0,93-1,10) | 0,89 (0,79-1,00) | |
| | | ↔ 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) | |
| Duloxetina 60 mg dose única | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↓ duloxetina | 0,79 (0,67-0,94) | 0,75 (0,67-0,83) | NA | Não é necessário ajuste da dose para duloxetina. |
| | | ↔ dasabuvir | 0,94 (0,81-1,09) | 0,92 (0,81-1,04) | 0,88 (0,76-1,01) | Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↔ ombitasvir | 0,98 (0,88-1,08) | 1,00 (0,95-1,06) | 1,01 (0,96-1,06) | |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|--|---|--|---------------------|-----------------------|---------------------|---|
| | | ↓ paritaprevir | 0,79 (0,53-1,16) | 0,83 (0,62-1,10) | 0,77 (0,65-0,91) | |
| ANTIFÚNGICOS | | | | | | |
| Cetoconazol 400 mg uma vez por dia Mecanismo: inibição do CYP3A4/gp-P pelo cetoconazol e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ cetoconazol | 1,15 (1,09-1,21) | 2,17 (2,05-2,29) | NA | A utilização concomitante está contraindicada (ver o Resumo das Características do Medicamento de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir). |
| | | ↑ dasabuvir | 1,16 (1,03-1,32) | 1,42 (1,26-1,59) | NA | |
| | | ↔ ombitasvir | 0,98 (0,90-1,06) | 1,17 (1,11-1,24) | NA | |
| | | ↑ paritaprevir | 1,37 (1,11-1,69) | 1,98 (1,63-2,42) | NA | |
| ANTIDISLIPIDÉMICOS | | | | | | |
| Gemfibrozil 600 mg duas vezes por dia Mecanismo: o aumento da exposição ao dasabuvir é possivelmente devido à inibição do CYP2C8 e o aumento de paritaprevir ocorre possivelmente devido à inibição do OATP1B1 pelo gemfibrozil. | Exviera + paritaprevir/ritonavir | ↑ dasabuvir | 2,01 (1,71-2,38) | 11,25 (9,05-13,99) | NA | A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3). |
| | | ↑ paritaprevir | 1,21 (0,94-1,57) | 1,38 (1,18-1,61) | NA | |
| ANTIMICOBACTERIANOS | | | | | | |
| Rifampicina Mecanismo: Indução do CYP3A4/CYP2C8 pela rifampicina. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir | | | | A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3). |
| ANTIHIPERGLICÉMICOS ORAIS DA CLASSE DAS BIGUANIDAS | | | | | | |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C_{max} | AUC | C_{min} | Comentários Clínicos | |
|---|---|------------------------------|------------------------|---------------------|------------------------|--|--|
| Metformina 500 mg dose única | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↓ metformina | 0,77 (0,71-0,83) | 0,90 (0,84-0,97) | NA | Não é necessário ajuste da dose para metformina quando coadministrada com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. | |
| | | ↔ dasabuvir | 0,83 (0,74-0,93) | 0,86 (0,78-0,94) | 0,95 (0,84-1,07) | | |
| | | ↔ ombitasvir | 0,92 (0,87-0,98) | 1,01 (0,97-1,05) | 1,01 (0,98-1,04) | | |
| | | ↓ paritaprevir | 0,63 (0,44-0,91) | 0,80 (0,61-1,03) | 1,22 (1,13-1,31) | | |
| BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO | | | | | | | |
| Amlodipina 5 mg dose única Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ amlodipina | 1,26 (1,11-1,44) | 2,57 (2,31-2,86) | NA | Reduzir a dose de amlodipina em 50% e monitorizar os doentes relativamente a efeitos clínicos. | |
| | | ↔ dasabuvir | 1,05 (0,97-1,14) | 1,01 (0,96-1,06) | 0,95 (0,89-1,01) | | |
| | | ↔ 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) | | |
| CONTRACETIVOS | | | | | | | |
| Etinilestradiol / norgestimato 0,035/0,25 mg uma vez por dia Mecanismo: possivelmente devido à inibição de UGT pelo paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ etinilestradiol | 1,16 (0,90-1,50) | 1,06 (0,96-1,17) | 1,12 (0,94-1,33) | Contracetivos orais combinados contendo etinilestradiol estão contraindicados (ver secção 4.3). | |
| | | Metabolitos de norgestimato: | | | | | |
| | | ↑ norgestrel | 2,26 (1,91-2,67) | 2,54 (2,09-3,09) | 2,93 (2,39-3,57) | | |
| | | ↑ norelgestromina | 2,01 (1,77-2,29) | 2,60 (2,30-2,95) | 3,11 (2,51-3,85) | | |
| | | ↓ dasabuvir | 0,51 (0,22-1,18) | 0,48 (0,23-1,02) | 0,53 (0,30-0,95) | | |
| | | ↔ 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) | | |
| Noretindrona (pílula apenas com | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ noretindrona | 0,83 (0,69-1,01) | 0,91 (0,76-1,09) | 0,85 (0,64-1,13) | Não é necessário ajuste da dose para noretindrona ou | |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|---|---|--|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| progestina) 0,35 mg uma vez por dia | r | ↔ dasabuvir | 1,01 (0,90-1,14) | 0,96 (0,85-1,09) | 0,95 (0,80-1,13) | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↔ ombitasvir | 1,00 (0,93-1,08) | 0,99 (0,94-1,04) | 0,97 (0,90-1,03) | |
| | | ↑1 paritaprevir | 1,24 (0,95-1,62) | 1,23 (0,96-1,57) | 1,43 (1,13-1,80) | |
| DIURÉTICOS | | | | | | |
| Furosemida 20 mg dose única Mecanismo: possivelmente devido à inibição de UGT1A1 pelo paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ furosemida | 1,42 (1,17-1,72) | 1,08 (1,00-1,17) | NA | Monitorizar os doentes relativamente a efeitos clínicos; pode ser considerada uma redução da dose de furosemida até 50%. Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↔ dasabuvir | 1,12 (0,96-1,31) | 1,09 (0,96-1,23) | 1,06 (0,98-1,14) | |
| | | ↔ 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) | |
| ANTIVIRAIS ANTI-VHC | | | | | | |
| Sofosbuvir 400 mg uma vez por dia Mecanismo: inibição de BCRP e da gp-P pelo paritaprevir, ritonavir e dasabuvir | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ sofosbuvir | 1,61 (1,38-1,88) | 2,12 (1,91-2,37) | NA | Não é necessário ajuste da dose para sofosbuvir quando administrado com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↑ GS-331007 | 1,02 (0,90-1,16) | 1,27 (1,14-1,42) | NA | |
| | | ↔ dasabuvir | 1,09 (0,98-1,22) | 1,02 (0,95-1,10) | 0,85 (0,76-0,95) | |
| | | ↔ ombitasvir | 0,93 (0,84-1,03) | 0,93 (0,87-0,99) | 0,92 (0,88-0,96) | |
| | | ↔ paritaprevir | 0,81 (0,65-1,01) | 0,85 (0,71-1,01) | 0,82 (0,67-1,01) | |
| PREPARAÇÕES DE PLANTAS MEDICINAIS | | | | | | |
| Hiperício (<i>hypericum perforatum</i>) Mecanismo: indução do CYP3A4 pelo | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir | | | | A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3). |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|--|---|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| hipericão. | | | | | | |
| ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES DA PROTEASE | | | | | | |
| Para informação geral sobre o tratamento de doentes coinfectados pelo VIH, incluindo uma discussão sobre os diferentes regimes antirretrovirais que podem ser utilizados, consulte a secção 4.4 (Tratamento de doentes com coinfeção pelo VIH) e o Resumo das Características do Medicamento de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. | | | | | | |
| Atazanavir 300 mg uma vez por dia (tomados ao mesmo tempo) Mecanismo: O aumento das exposições ao paritaprevir pode dever-se à inibição de OATPs pelo atazanavir. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ atazanavir | 0,91 (0,84-0,99) | 1,01 (0,93-1,10) | 0,90 (0,81-1,01) | A dose recomendada de atazanavir é de 300 mg, sem ritonavir, em associação com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. O atazanavir deve ser administrado ao mesmo tempo que Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. A dose de ritonavir em ombitasvir/paritaprevir/ritonavir irá proporcionar um aumento da farmacocinética de atazanavir. Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. A associação de atazanavir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir aumenta os níveis de bilirrubina, em particular quando a ribavirina faz parte do regime de tratamento da hepatite C, ver secções 4.4 e 4.8. |
| | | ↔ dasabuvir | 0,83 (0,71-0,96) | 0,82 (0,71-0,94) | 0,79 (0,66-0,94) | |
| | | ↓ 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) | |
| Atazanavir/ritonavir | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ atazanavir | 1,02 (0,92-1,13) | 1,19 (1,11-1,28) | 1,68 (1,44-1,95) | |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|---|---|-----------------|---------------------|---------------------|-----------------------|---|
| 300/100 mg uma vez por dia (administração à noite) Mecanismo: O aumento das exposições ao paritaprevir pode dever-se à inibição do OATP1B1/B3 e CYP3A pelo atazanavir e CYP3A pela dose adicional de ritonavir. | r | ↔ dasabuvir | 0,81 (0,73-0,91) | 0,81 (0,71-0,92) | 0,80 (0,65-0,98) | |
| | | ↔ 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) | |
| Darunavir 800 mg uma vez por dia (tomados ao mesmo tempo) Mecanismo: Desconhecido | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↓darunavir | 0,92 (0,87-0,98) | 0,76 (0,71-0,82) | 0,52 (0,47-0,58) | A dose recomendada de darunavir é de 800 mg uma vez por dia, sem ritonavir, quando administrado ao mesmo tempo que ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (a dose de ritonavir em ombitasvir/paritaprevir/ritonavir vai proporcionar um aumento da farmacocinética de darunavir). Este regime pode ser utilizado na ausência de resistência extensa a IP (ou seja, ausência de RAMs associadas a darunavir), ver também secção 4.4. O darunavir associado a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + |
| | | ↔ dasabuvir | 1,10 (0,88-1,37) | 0,94 (0,78-1,14) | 0,90 (0,76-1,06) | |
| | | ↔ ombitasvir | 0,86 (0,77-0,95) | 0,86 (0,79-0,94) | 0,87 (0,82-0,92) | |
| | | ↑1 paritaprevir | 1,54 (1,14-2,09) | 1,29 (1,04-1,61) | 1,30 (1,09-1,54) | |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|---|---|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| | | | | | | dasabuvir não é recomendado nos doentes com resistência extensa a IP. Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| Darunavir/ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia Mecanismo: Desconhecido | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ darunavir | 0,87 (0,79-0,96) | 0,80 (0,74-0,86) | 0,57 (0,48-0,67) | |
| | | ↓ dasabuvir | 0,84 (0,67-1,05) | 0,73 (0,62-0,86) | 0,54 (0,49-0,61) | |
| | | ↓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) | |
| Darunavir/ritonavir 800/100 mg uma vez por dia (administração á noite) Mecanismo: Desconhecido | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ darunavir | 0,79 (0,70-0,90) | 1,34 (1,25-1,43) | 0,54 (0,48-0,62) | |
| | | ↓ dasabuvir | 0,75 (0,64-0,88) | 0,72 (0,64-0,82) | 0,65 (0,58-0,72) | |
| | | ↔ 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) | |
| Lopinavir /ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia ¹ Mecanismo: o aumento das exposições ao paritaprevir pode dever-se à inibição do CYP3A/trans | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ lopinavir | 0,87 (0,76-0,99) | 0,94 (0,81-1,10) | 1,15 (0,93-1,42) | A utilização do lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia ou 800/200 mg uma vez por dia está contraindicada com dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir devido ao aumento das exposições ao paritaprevir (ver Resumo das |
| | | ↔ dasabuvir | 0,99 (0,75-1,31) | 0,93 (0,75-1,15) | 0,68 (0,57-0,80) | |
| | | ↔ 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) | |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|---|---|---|---------------------|---------------------|--|--|
| portadores de efluxo pelo lopinavir e dose mais elevada de ritonavir. | | | | | | Características do Medicamento de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir). |
| ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES NÃO NUCLEÓSIDOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA | | | | | | |
| Rilpivirina ² 25 mg uma vez por dia administrado de manhã, com alimentos Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ rilpivirina | 2,55 (2,08-3,12) | 3,25 (2,80-3,77) | 3,62 (3,12-4,21) | A coadministração de Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com rilpivirina uma vez por dia apenas deve ser considerada em doentes sem prolongamento do intervalo QT conhecido, e sem outros medicamentos coadministrados para o prolongamento do intervalo QT. Se a associação for utilizada, deve ser realizada monitorização repetida do ECG, ver secção 4.4. Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↔ dasabuvir | 1,18 (1,02-1,37) | 1,17 (0,99-1,38) | 1,10 (0,89-1,37) | |
| | | ↔ 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) | |
| Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato 600/300/200 mg uma vez por dia Mecanismo: possível indução enzimática pelo | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | A coadministração de regimes à base de efavirenz (indutor enzimático) com paritaprevir/ritonavir + dasabuvir resultou em aumentos de ALT e portanto, na descontinuação precoce do estudo. | | | A utilização concomitante com regimes contendo efavirenz está contraindicada (ver secção 4.3). | |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|---|---|--|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| efavirenz. | | | | | | |
| Nevirapina Etravirina | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir | | | | A utilização concomitante está contraindicada (ver seção 4.3). |
| ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES DA TRANSFERÊNCIA DE CADEIA DA INTEGRASE | | | | | | |
| Dolutegravir 50 mg uma vez por dia Mecanismo: possivelmente devido à inibição do UGT1A1 pelo paritaprevir, dasabuvir e ombitasvir e à inibição do CYP3A4 pelo ritonavir | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ dolutegravir | 1,22 (1,15-1,29) | 1,38 (1,30-1,47) | 1,36 (1,19-1,55) | Não é necessário ajuste da dose para dolutegravir quando administrado com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↔ dasabuvir | 1,01 (0,92-1,11) | 0,98 (0,92-1,05) | 0,92 (0,85-0,99) | |
| | | ↔ ombitasvir | 0,96 (0,89-1,03) | 0,95 (0,90-1,00) | 0,92 (0,87-0,98) | |
| | | ↔ paritaprevir | 0,89 (0,69-1,14) | 0,84 (0,67-1,04) | 0,66 (0,59-0,75) | |
| Raltegravir 400 mg duas vezes por dia Mecanismo: inibição de UGT1A1 pelo paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ raltegravir | 2,33 (1,66-3,27) | 2,34 (1,70-3,24) | 2,00 (1,17-3,42) | Não é necessário ajuste da dose para raltegravir ou Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| Não foram observadas alterações clinicamente relevantes nas exposições ao dasabuvir, paritaprevir e ombitasvir (com base na comparação com dados anteriores) durante a coadministração. | | | | | | |
| ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES NUCLEÓSIDOS | | | | | | |
| Abacavir/lamivudina 600/300 mg uma vez por dia | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ abacavir | 0,87 (0,78-0,98) | 0,94 (0,90-0,99) | NA | Não é necessário ajuste da dose para abacavir ou lamivudina quando administrados com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↓ lamivudina | 0,78 (0,72-0,84) | 0,88 (0,82-0,93) | 1,29 (1,05-1,58) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0,94 (0,86-1,03) | 0,91 (0,86-0,96) | 0,95 (0,88-1,02) | |
| | | ↔ ombitasvir | 0,82 (0,76-0,89) | 0,91 (0,87-0,95) | 0,92 (0,88-0,96) | |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|---|---|--|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| | | ↔ paritaprevir | 0,84 (0,69-1,02) | 0,82 (0,70-0,97) | 0,73 (0,63-0,85) | |
| Emtricitabina/tenofovir 200 mg uma vez por dia /300 mg uma vez por dia | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ emtricitabina | 1,05 (1,00-1,12) | 1,07 (1,00-1,14) | 1,09 (1,01-1,17) | Não é necessário ajuste da dose para emtricitabina/tenofovir e Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↔ tenofovir | 1,07 (0,93-1,24) | 1,13 (1,07-1,20) | 1,24 (1,13-1,36) | |
| | | ↔ dasabuvir | 0,85 (0,74-0,98) | 0,85 (0,75-0,96) | 0,85 (0,73-0,98) | |
| | | ↔ 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) | |
| INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE | | | | | | |
| Rosuvastatina 5 mg uma vez por dia Mecanismo: inibição de OATP1B pelo paritaprevir e inibição de BCRP pelo dasabuvir, paritaprevir e ritonavir. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ rosuvastatina | 7,13 (5,11-9,96) | 2,59 (2,09-3,21) | 0,59 (0,51-0,69) | A dose diária máxima de rosuvastatina deve ser 5 mg (ver secção 4.4). Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↔ dasabuvir | 1,07 (0,92-1,24) | 1,08 (0,92-1,26) | 1,15 (1,05-1,25) | |
| | | ↔ 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) | |
| Pravastatina 10 mg uma vez por dia Mecanismo: inibição de OATP1B1 pelo paritaprevir | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ pravastatina | 1,37 (1,11-1,69) | 1,82 (1,60-2,08) | NA | Reduzir a dose de pravastatina em 50 %. Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↔ dasabuvir | 1,00 (0,87-1,14) | 0,96 (0,85-1,09) | 1,03 (0,91-1,15) | |
| | | ↔ ombitasvir | 0,95 (0,89-1,02) | 0,94 (0,89-0,99) | 0,94 (0,89-0,99) | |
| | | ↔ paritaprevir | 0,96 (0,69-1,32) | 1,13 (0,92-1,38) | 1,39 (1,21-1,59) | |
| Fluvastatina Mecanismo: inibição do OATP1B/BC | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↑ fluvastatina ↑ pitavastatina | | | | Não se recomenda a utilização concomitante com fluvastatina e pitavastatina (ver |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|--|--|---|---------------------|---------------------|----------------------|---|
| RP pelo paritaprevir. Pitavastatina Mecanismo: inibição do OATP1B pelo paritaprevir. | | ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir | | | | secção 4.4). Durante o tratamento recomenda-se uma suspensão temporária de fluvastatina e pitavastatina. Se for necessário um tratamento com estatinas durante o período de tratamento, é possível uma mudança para uma dose reduzida de pravastatina ou rosuvastatina. Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| IMUNOSSUPRESSORES | | | | | | |
| Ciclosporina 30 mg uma vez por dia dose única ³ Mecanismo: o efeito na ciclosporina é devido à inibição do CYP3A4 pelo ritonavir e o aumento das exposições ao paritaprevir pode dever-se à inibição de OATP/BCRP/gp-P pela ciclosporina. | Exviera+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ciclosporina | 1,01 (0,85-1,20) | 5,82 (4,73-7,14) | 15,8 (13,8-18,09) | Quando se iniciar a coadministração com Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir deverá ser administrado um quinto da dose total diária de ciclosporina uma vez por dia com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Monitorizar os níveis da ciclosporina e ajustar a dose e/ou a frequência da administração conforme necessário. Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↓ dasabuvir | 0,66 (0,58-0,75) | 0,70 (0,65-0,76) | 0,76 (0,71-0,82) | |
| | | ↔ 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) | |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|--|---|--|---------------------|---------------------|--|--|
| | | | | | | vir/ritonavir. |
| Tacrolímus 2 mg dose única ⁴ Mecanismo: O efeito no tacrolímus deve-se à inibição do CYP3A4 pelo ritonavir. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ tacrolímus | 3,99 (3,21-4,97) | 57,1 (45,5-71,7) | 16,6 (13,0-21,2) | Quando se iniciar a coadministração com dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir deverá ser administrado 0,5 mg de tacrolímus uma vez por semana. Monitorizar os níveis de tacrolímus e ajustar a dose e/ou a frequência da administração conforme necessário. Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↔ dasabuvir | 0,85 (0,73-0,98) | 0,90 (0,80-1,02) | 1,01 (0,91-1,11) | |
| | | ↔ 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) | |
| QUELANTES DE FERRO | | | | | | |
| Deferasirox | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↑ dasabuvir | | | Deferasirox pode aumentar as exposições ao dasabuvir e deve ser usado com precaução. | |
| MEDICAMENTOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA | | | | | | |
| Teriflunomida | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↑ dasabuvir | | | Teriflunomida pode aumentar as exposições ao dasabuvir e deve ser usado com precaução. | |
| OPIÁCEOS | | | | | | |
| Metadona 20-120 mg uma vez por dia ⁵ | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ R-metadona | 1,04 (0,98-1,11) | 1,05 (0,98-1,11) | 0,94 (0,87-1,01) | Não é necessário ajuste da dose para metadona e Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↔ S-metadona | 0,99 (0,91-1,08) | 0,99 (0,89-1,09) | 0,86 (0,76-0,96) | |
| | | ↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (com base na comparação com um estudo cruzado) | | | | |
| Buprenorfina / naloxona | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ buprenorfina | 2,18 (1,78-2,68) | 2,07 (1,78-2,40) | 3,12 (2,29-4,27) | Não é necessário ajuste da dose para buprenorfina/naloxona |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|--|---|--|---------------------|---------------------|----------------------|---|
| 4-24 mg/1-6 mg uma vez por dia ⁵ Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir e inibição de UGT pelo paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir. | r | ↑ norbuprenorfina | 2,07 (1,42-3,01) | 1,84 (1,30-2,60) | 2,10 (1,49- 2,97) | nae Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↑ naloxona | 1,18 (0,81-1,73) | 1,28 (0,92-1,79) | NA | |
| | | ↔ ombitasvir/paritaprevir e dasabuvir (com base na comparação com um estudo cruzado) | | | | |
| RELAXANTES MUSCULARES | | | | | | |
| Carisoprodol 250 mg dose única Mecanismo: indução do CYP2C19 pelo ritonavir | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↓ Carisoprodol | 0,54 (0,47-0,63) | 0,62 (0,55-0,70) | NA | Não é necessário ajuste da dose para o carisoprodol; aumentar a dose se clinicamente indicado. |
| | | ↔ dasabuvir | 0,96 (0,91-1,01) | 1,02 (0,97-1,07) | 1,00 (0,92-1,10) | |
| | | ↔ ombitasvir | 0,98 (0,92-1,04) | 0,95 (0,92-0,97) | 0,96 (0,92-0,99) | |
| | | ↔ paritaprevir | 0,88 (0,75-1,03) | 0,96 (0,85-1,08) | 1,14 (1,02-1,27) | |
| Ciclobenzaprina 5 mg dose única Mecanismo: redução possivelmente devida à indução do CYP1A2 pelo ritonavir | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↓ Ciclobenzaprina | 0,68 (0,61-0,75) | 0,60 (0,53-0,68) | NA | Não é necessário ajuste da dose para a ciclobenzaprina; aumentar a dose se clinicamente indicado. |
| | | ↔ dasabuvir | 0,98 (0,90-1,07) | 1,01 (0,96-1,06) | 1,13 (1,07-1,18) | |
| | | ↔ ombitasvir | 0,98 (0,92-1,04) | 1,00 (0,97-1,03) | 1,01 (0,98-1,04) | |
| | | ↔ paritaprevir | 1,14 (0,99-1,32) | 1,13 (1,00-1,28) | 1,13 (1,01-1,25) | |
| ANALGÉSICOS NARCÓTICOS | | | | | | |
| Paracetamol (administrado em dose fixa hidrocodona/paracetamol) 300 mg dose única | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ Paracetamol | 1,02 (0,89-1,18) | 1,17 (1,09-1,26) | NA | Não é necessário ajuste da dose para o paracetamol quando administrado com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↔ dasabuvir | 1,13 (1,01-1,26) | 1,12 (1,05-1,19) | 1,16 (1,08-1,25) | |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|--|---|---|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| | | ↔ ombitasvir | 1,01 (0,93-1,10) | 0,97 (0,93-1,02) | 0,93 (0,90-0,97) | |
| | | ↔ paritaprevir | 1,01 (0,80-1,27) | 1,03 (0,89-1,18) | 1,10 (0,97-1,26) | |
| Hidrocodona (administrada em dose fixa hidrocodona/paracetamol) 5 mg dose única Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ hidrocodone | 1,27 (1,14-1,40) | 1,90 (1,72-2,10) | NA | Uma redução da dose de hidrocodona em 50% e/ou monitorização clínica devem ser consideradas quando administrada com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| As alterações observadas para o dasabuvir e ombitasvir, paritaprevir são idênticas às indicadas acima para o paracetamol. | | | | | | |
| INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES | | | | | | |
| Omeprazol 40 mg uma vez por dia Mecanismo: indução do CYP2C19 pelo ritonavir. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↓ omeprazol | 0,62 (0,48-0,80) | 0,62 (0,51-0,75) | NA | Se for clinicamente indicado utilizar doses mais elevadas de omeprazol. |
| | | ↔ dasabuvir | 1,13 (1,03-1,25) | 1,08 (0,98-1,20) | 1,05 (0,93-1,19) | Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↔ 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) | |
| Esomeprazol Lansoprazol Mecanismo: indução do CYP2C19 pelo ritonavir. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↓ esomeprazol, lansoprazol | | | | Se clinicamente indicado, podem ser necessárias doses mais elevadas de esomeprazol/lansoprazol. |
| SEDATIVOS / HIPNÓTICOS | | | | | | |
| Zolpidem 5 mg dose única | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↔ zolpidem | 0,94 (0,76-1,16) | 0,95 (0,74-1,23) | NA | Não é necessário ajuste da dose para zolpidem. |
| | | ↔ dasabuvir | 0,93 (0,84-1,03) | 0,95 (0,84-1,08) | 0,92 (0,83-1,01) | Não é necessário ajuste da dose para |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C _{max} | AUC | C _{min} | Comentários Clínicos |
|--|---|---|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| | | ↔ ombitasvir | 1,07 (1,00-1,15) | 1,03 (1,00-1,07) | 1,04 (1,00-1,08) | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| | | ↓ paritaprevir | 0,63 (0,46-0,86) | 0,68 (0,55-0,85) | 1,23 (1,10-1,38) | |
| Diazepam 2 mg dose única Mecanismo: indução do CYP2C19 pelo ritonavir | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↓ diazepam | 1,18 (1,07-1,30) | 0,78 (0,73-0,82) | NA | Não é necessário ajuste de dose para diazepam; aumentar a dose se clinicamente indicado. |
| | | ↓ nordiazepam | 1,10 (1,03-1,19) | 0,56 (0,45-0,70) | NA | |
| | | ↔ dasabuvir | 1,05 (0,98-1,13) | 1,01 (0,94-1,08) | 1,05 (0,98-1,12) | |
| | | ↔ ombitasvir | 1,00 (0,93-1,08) | 0,98 (0,93-1,03) | 0,93 (0,88-0,98) | |
| | | ↔ paritaprevir | 0,95 (0,77-1,18) | 0,91 (0,78-1,07) | 0,92 (0,82-1,03) | |
| Alprazolam 0,5 mg dose única Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | ↑ alprazolam | 1,09 (1,03-1,15) | 1,34 (1,15-1,55) | NA | Recomenda-se a monitorização clínica dos doentes. Pode ser considerada uma diminuição da dose de alprazolam com base na resposta clínica. |
| | | ↔ dasabuvir | 0,93 (0,83-1,04) | 0,98 (0,87-1,11) | 1,00 (0,87-1,15) | |
| | | ↔ 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) | Não é necessário ajuste da dose para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. |
| HORMONAS DA TIROIDE | | | | | | |
| Levotiroxina Mecanismo: Inibição de UGT1A1 por paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir. | Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | Não estudado. Previsão: ↑ levotiroxina | | | | Monitorização clínica e ajuste de dose podem ser necessários para a levotiroxina. |
| 1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg uma vez por dia (administrado à noite) foi também administrado com dasabuvir com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. O efeito sobre a C _{max} e AUC de DAAS e lopinavir foi semelhante ao observado quando lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia foi administrado com dasabuvir e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. | | | | | | |

| Medicamento / Mecanismo de Interação Possível | ADMINISTRADO COM | EFEITO | C_{max} | AUC | C_{min} | Comentários Clínicos |
|--|-------------------------|---------------|------------------------|------------|------------------------|-----------------------------|
| <p>2. Rilpivirina também foi administrada à noite com alimentos e à noite quatro horas após o jantar com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. O efeito sobre as exposições à rilpivirina foi semelhante ao observado quando a rilpivirina foi administrada de manhã com alimentos com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>3. Ciclosporina 100 mg administrado isoladamente e 30 mg administrado com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. As razões de dose de ciclosporina normalizadas são apresentadas para interação com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>4. Tacrolimus 2 mg foi administrado isoladamente e 2 mg foi administrado com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. As razões de dose de tacrolimus normalizadas são apresentadas para interação com Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.</p> <p>5. Parâmetros de dose normalizada relatados para metadona, buprenorfina e naloxona.</p> <p>Nota: As doses usadas para Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir foram: 25 mg de ombitasvir, 150 mg de paritaprevir, 100 mg de ritonavir uma vez por dia, e 400 mg duas vezes por dia ou 250 mg duas vezes por dia de dasabuvir. As exposições ao dasabuvir obtidas com a formulação de 400 mg e o comprimido de 250 mg são semelhantes. Exviera + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir foi administrado em doses múltiplas em todos os estudos de interação medicamentosa, com exceção dos estudos de interação medicamentosa com carbamazepina, gemfibrozil, cetoconazol, e sulfametoxazol/trimetoprim.</p> | | | | | | |

População Pediátrica

Os estudos de interação medicamentosa só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / contraceção em homens e mulheres

Deve ter-se extrema precaução para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino e em parceiras de doentes do sexo masculino que estejam a tomar Exviera em associação com ribavirina. Foram demonstrados efeitos teratogénicos e/ou embriocidas significativos em todas as espécies animais expostas à ribavirina; desta forma, a ribavirina está contraindicada em mulheres grávidas e em parceiros de mulheres grávidas. Consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para mais informações.

Doentes do sexo feminino: As mulheres com potencial para engravidar só devem receber ribavirina se estiverem a utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com ribavirina e durante 4 meses após o tratamento.

Doentes do sexo masculino e suas parceiras: Os doentes do sexo masculino ou as suas parceiras com potencial para engravidar devem utilizar um método eficaz de contraceção durante o tratamento com ribavirina e nos 7 meses após o tratamento.

O etinilestradiol está contraindicado em associação com Exviera (ver secção 4.3). Ver informação adicional sobre contraceptivos hormonais específicos nas secções 4.3 e 4.4.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Exviera em mulheres grávidas é muito limitada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Exviera durante a gravidez.

Se a ribavirina for coadministrada com Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, aplicam-se as contraindicações respeitantes à utilização de ribavirina durante a gravidez (ver também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina).

Amamentação

Desconhece-se se o dasabuvir e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de dasabuvir e de metabolitos no leite (ver secção 5.3). Devido ao potencial de reações adversas associadas ao medicamento em lactentes, deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação do tratamento com Exviera, tendo em conta a importância da terapêutica para a mãe. Para doentes a receber a coadministração de ribavirina consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina.

Fertilidade

Não existem dados no ser humano sobre o efeito de dasabuvir na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes devem ser informados que foi notificada fadiga durante o tratamento com Exviera em associação com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O resumo de segurança baseia-se em dados agrupados de ensaios clínicos de fase 2 e 3 em mais de 2.600 indivíduos que receberam Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina.

Em indivíduos a receber Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ribavirina, as reações adversas mais frequentemente notificadas (em mais de 20% dos indivíduos) foram fadiga e náuseas. A proporção de indivíduos que descontinuou permanentemente o tratamento devido a reações adversas foi 0,2% (5/2.044) e 4,8% (99/2.044) dos indivíduos apresentou redução da dose de ribavirina devido a reações adversas.

Em indivíduos a receber Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sem ribavirina, os acontecimentos adversos tipicamente associados à ribavirina (por exemplo náuseas, insónia, anemia) foram menos frequentes e nenhum indivíduo (0/588) descontinuou permanentemente o tratamento devido a reações adversas.

O perfil de segurança de Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir foi semelhante em indivíduos sem cirrose, e com cirrose compensada, com a exceção do aumento transitório das taxas de hiperbilirrubinemia quando ribavirina fez parte do regime.

Tabela de reações adversas

A Tabela 3 apresenta as reações adversas para as quais existe uma relação causal pelo menos possivelmente razoável entre dasabuvir em associação com paritaprevir/ombitasvir/ritonavir com ou sem ribavirina, e o acontecimento adverso. A maioria das reações adversas apresentadas na Tabela 3 foi de gravidade de grau 1 nos regimes contendo Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

As reações adversas estão a seguir indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 3. Reações adversas identificadas com Exviera em associação com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ou ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina

| Frequência | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina* N = 2.044 | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588 |
|---|--|--|
| <i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i> | | |
| Frequentes | Anemia | |
| <i>Perturbações do foro psiquiátrico</i> | | |
| Muito frequentes | Insónia | |
| <i>Doenças gastrointestinais</i> | | |
| Muito frequentes | Náuseas | |
| <i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i> | | |
| Muito frequentes | Prurido | |
| Frequentes | | Prurido |
| Raros | Angioedema | Angioedema |
| <i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i> | | |
| Muito frequentes | Astenia | |
| | Fadiga | |

*Os dados incluem todos os indivíduos infetados pelo genótipo 1 em ensaios clínicos de Fase 2 e 3 incluindo os indivíduos com cirrose. Nota: Para informações sobre anomalias laboratoriais, consultar a Tabela 4.

Descrição das reações adversas seleccionadas

Anomalias laboratoriais

A Tabela 4 descreve as alterações nos parâmetros laboratoriais seleccionados. É apresentada uma tabela para simplificar a apresentação; não devem ser realizadas comparações diretas nos ensaios que apresentem desenhos diferentes.

Tabela 4. Anomalias laboratoriais selecionadas resultantes do tratamento

| Parâmetros laboratoriais | SAPPHIRE I e II | PEARL II, III e IV | TURQUOISE II (indivíduos com cirrose) |
|---------------------------------|--|---|--|
| | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina 12 semanas N = 770 n (%) | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 semanas N = 509 n (%) | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina 12 ou 24 semanas N = 380 n (%) |
| ALT | | | |
| >5-20 × LSN* (Grau 3) | 6/765 (0,8%) | 1/509 (0,2%) | 4/380 (1,1%) |
| >20 × LSN (Grau 4) | 3/765 (0,4%) | 0 | 2/380 (0,5%) |
| Hemoglobina | | | |
| <100-80 g/l (Grau 2) | 41/765 (5,4%) | 0 | 30/380 (7,9%) |
| <80-65 g/l (Grau 3) | 1/765 (0,1%) | 0 | 3/380 (0,8%) |
| <65 g/l (Grau 4) | 0 | 0 | 1/380 (0,3%) |
| Bilirrubina total | | | |
| >3-10 × LSN (Grau 3) | 19/765 (2,5%) | 2/509 (0,4%) | 37/380 (9,7%) |
| >10 × LSN (Grau 4) | 1/765 (0,1%) | 0 | 0 |
| *LSN: Limite superior do normal | | | |

Aumentos séricos de ALT

Numa análise agrupada de ensaios clínicos com Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com e sem ribavirina, 1% dos indivíduos apresentou níveis séricos de ALT 5 vezes superiores ao limite superior do normal (LSN) após o início do tratamento. Como a incidência desses aumentos foi de 26% entre as mulheres que estavam a tomar concomitantemente um medicamento contendo etinilestradiol, esses medicamentos estão contraindicados com Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Não foi observado aumento na incidência dos aumentos de ALT com outros tipos de estrógenos comumente usados em terapêutica hormonal de substituição (por exemplo, estradiol e estrogénios conjugados). Os aumentos de ALT foram tipicamente assintomáticos, ocorreram geralmente durante as primeiras 4 semanas de tratamento (tempo médio de 20 dias, intervalo de 8 a 57 dias) e a maioria resolveu com o decorrer da terapêutica. Dois doentes descontinuaram Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir devido a ALT aumentada, incluindo um doente a fazer medicação com etinilestradiol. Três doentes interromperam Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir durante um a sete dias, incluindo um doente a fazer medicação com etinilestradiol. A maioria desses aumentos de ALT foi transitória e avaliada como relacionada com Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Os aumentos de ALT não foram geralmente associados a aumentos de bilirrubina. A cirrose não foi um fator de risco para ALT aumentada (ver secção 4.4).

Aumentos de bilirrubina sérica

Observaram-se aumentos transitórios de bilirrubina sérica (predominantemente indireta) em indivíduos a receber Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ribavirina, relacionados com a inibição dos transportadores da bilirrubina OATP1B1/1B3 pelo paritaprevir e hemólise induzida pela ribavirina. Os aumentos de bilirrubina ocorreram após o início do tratamento, atingindo um pico na Semana 1 do estudo, e geralmente normalizaram com o decorrer da terapêutica. Os aumentos de bilirrubina não foram associados a aumentos das transaminases. A frequência dos aumentos de bilirrubina indireta foi inferior entre os indivíduos que não estavam a receber ribavirina.

Indivíduos submetidos a transplante hepático

O perfil de segurança global nos indivíduos submetidos a transplante hepático com infecção pelo VHC aos quais foram administrados Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina (adicionalmente aos seus medicamentos imunossupressores) foi semelhante ao dos indivíduos tratados com Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina em ensaios clínicos de fase 3, embora algumas reações adversas tivessem a sua frequência aumentada. 10 indivíduos (29,4%) apresentaram pelo menos um valor de hemoglobina inferior a 10 g/dl após o início do estudo. 10 de 34 indivíduos (29,4%) necessitaram de alteração da dose de ribavirina devido à diminuição dos níveis de hemoglobina e 2,9% (1/34) tiveram uma interrupção da ribavirina. A alteração da dose de ribavirina não teve impacto nas taxas de RVS. 5 indivíduos que iniciaram a ribavirina na dose de 1000 a 1200 mg por dia necessitaram de eritropoietina. Nenhum indivíduo recebeu uma transfusão de sangue.

Doentes com coinfeção por VHC/VIH

O perfil de segurança global nos indivíduos com coinfeção por VHC/VIH-1 foi semelhante ao observado nos indivíduos monoinfetados pelo VHC. Os aumentos transitórios de bilirrubina total > 3 x LSN (principalmente indireta) ocorreu em 17 (27,0%) dos indivíduos; 15 destes indivíduos estavam a receber atazanavir. Nenhum dos indivíduos com hiperbilirrubinemia teve aumentos concomitantes das transaminases.

Reações Adversas Pós-Comercialização

Afecções Hepatobiliares: durante o tratamento com Exviera com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com ou sem ribavirina, foram observadas descompensação hepática e insuficiência hepática (ver secção 4.4). A frequência destes acontecimentos é desconhecida.

População Pediátrica

A segurança de Exviera em crianças e adolescentes com < 18 anos de idade não foi ainda estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#).

4.9 Sobredosagem

A dose única mais elevada de dasabuvir documentada e administrada a voluntários saudáveis foi de 2 g. Não foram observadas reações adversas ou anomalias laboratoriais clinicamente significativas relacionadas com o fármaco do estudo. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado para detetar quaisquer sinais ou sintomas de reações ou efeitos adversos e instituir imediatamente um tratamento sintomático adequado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistêmico; antiviral de ação direta, código ATC: J05AX16

Mecanismo de ação

Dasabuvir é um inibidor não-nucleósido da ARN polimerase ARN-dependente do VHC codificada pelo gene NS5B, que é essencial para a replicação do genoma viral.

A coadministração de dasabuvir com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir associa três agentes antivirais de ação direta com diferentes mecanismos de ação e perfis de resistência não sobreponíveis para atuar no VHC em várias etapas do ciclo de vida do vírus. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir acerca das suas propriedades farmacológicas.

Atividade em cultura de células e/ou estudos bioquímicos

A CE_{50} de dasabuvir contra estirpes dos genótipos 1a-H77 e 1b-Con1 nos ensaios em culturas de células contendo o replicação do VHC foi 7,7 e 1,8 nM, respectivamente. A atividade do replicação de dasabuvir foi atenuada 12 a 13 vezes na presença de 40% do plasma humano. A CE_{50} média de dasabuvir contra replicões contendo NS5B de um grupo de isolados do genótipo 1a e 1b, sem exposição anterior ao tratamento, no ensaio de cultura de células contendo o replicação do VHC foi 0,77 nM (intervalo de 0,4 a 2,1 nM; n=11) e 0,46 nM (intervalo de 0,2 a 2 nM; n=10), respectivamente. Em ensaios bioquímicos, o dasabuvir inibiu um grupo de polimerases 1a e 1b com um valor médio de CI_{50} de 4,2 nM (intervalo de 2,2 a 10,7 nM; n=7).

A CE_{50} do metabolito M1 de dasabuvir contra estirpes dos genótipos 1a-H77 e 1b-Con1 nos ensaios em culturas de células contendo o replicação do VHC foi 39 e 8 nM, respectivamente. A atividade do metabolito M1 foi atenuada 3 a 4 vezes na presença de 40% do plasma humano. Dasabuvir apresentou atividade reduzida contra polimerases NS5B do VHC de genótipos 2a, 2b, 3a e 4a (valores de CI_{50} variando de 900 nM a $>20 \mu\text{M}$) em ensaios bioquímicos.

Resistência

Em cultura de células

A resistência ao dasabuvir conferida pelas variantes em NS5B selecionadas na cultura de células ou identificadas nos ensaios clínicos de Fase 2b e 3 foram caracterizadas fenotipicamente nos replicões de genótipo 1a ou 1b adequados.

No genótipo 1a, as substituições C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R e Y561H na NS5B do VHC reduziram a suscetibilidade ao dasabuvir. No replicação do genótipo 1a, a atividade de dasabuvir foi reduzida 21 a 32 vezes pelas substituições M414T, S556G ou Y561H; entre 152 e 261 vezes pelas substituições A553T, G554S ou S556R; e 1472 a 975 vezes pelas substituições C316Y e Y448H, respectivamente. Foram observados G558R e D559G/N como substituições emergentes do tratamento mas a atividade de dasabuvir contra estas variantes não pode ser avaliada devido à reduzida capacidade de replicação. No genótipo 1b, as substituições C316N, C316Y, M414T, Y448H e S556G na NS5B do VHC reduziram a suscetibilidade ao dasabuvir. A atividade de dasabuvir foi reduzida 5 a 11 vezes pelo C316N e S556G, respectivamente; 46 vezes pela substituição M414T ou Y448H; e 1569 vezes pelas substituições C316Y no replicação do genótipo 1b. O dasabuvir reteve a atividade completa contra os replicões contendo substituições S282T no local de ligação ao nucleósido, M423T na parte inferior e P495A/S, P496S ou V499A na parte superior.

Efeito de substituições/polimorfismos iniciais do VHC sobre os resultados do tratamento

Realizou-se uma análise agrupada em indivíduos com infecção pelo genótipo 1 do VHC que foram tratados com dasabuvir, ombitasvir e paritaprevir com ou sem ribavirina nos ensaios clínicos de Fase 2b e 3, para explorar a associação entre as substituições/polimorfismos NS3/4A, NS5A ou NS5B iniciais e os resultados do tratamento nestes regimes recomendados.

Em mais de 500 amostras iniciais de genótipo 1a nesta análise, as variantes associadas à resistência mais frequentemente observadas foram M28V (7,4%) em NS5A e S556G (2,9%) em NS5B. Q80K, embora sendo um polimorfismo altamente prevalente em NS3 (41,2% das amostras), confere uma resistência mínima ao paritaprevir. As variantes associadas à resistência nas posições do aminoácido R155 e D168 em NS3 foram observadas raramente (menos de 1%) no nível inicial. Nas mais de 200 amostras iniciais de genótipo 1b nesta análise, as variantes associadas à resistência mais frequentemente observadas foram Y93H (7,5%) em NS5A e C316N (17,0%) e S556G (15%) em NS5B. Dadas as reduzidas taxas de falência virológica observadas com os regimes de tratamento recomendados para indivíduos infectados pelo VHC de genótipo 1a e 1b, a presença de variantes iniciais parece ter um impacto reduzido na probabilidade de atingir RVS.

Em estudos clínicos

Dos 2.510 indivíduos infectados pelo VHC de genótipo 1, que foram tratados com regimes contendo dasabuvir, ombitasvir e paritaprevir com ou sem ribavirina (durante 8, 12 ou 24 semanas) em ensaios clínicos de Fase 2b e 3, um total de 74 indivíduos (3%) apresentaram falência virológica (principalmente recidiva pós-tratamento). As variantes resultantes do tratamento e a sua prevalência nas populações com falência virológica são apresentadas na Tabela 5. Nos 67 indivíduos infectados pelo genótipo 1a, as variantes NS3 foram observadas em 50 indivíduos, as variantes NS5A foram observadas em 46 indivíduos, as variantes NS5B foram observadas em 37 indivíduos e as variantes resultantes do tratamento foram observadas nos 3 alvos do medicamento em 30 indivíduos. Nos 7 indivíduos infectados pelo genótipo 1b, as variantes resultantes do tratamento foram observadas em NS3 em 4 indivíduos, em NS5A em 2 indivíduos, e em ambas NS3 e NS5A em 1 indivíduo. Nenhum indivíduo infectado pelo genótipo 1b apresentou variantes resultantes do tratamento em todos os 3 alvos do medicamento.

Tabela 5. Substituições de aminoácido resultantes do tratamento, na análise agrupada de regimes de Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, com e sem RBV em ensaios clínicos de fase 2b e fase 3 (N=2510)

| Alvo | Substituições de aminoácido resultantes ^a | Genótipo 1a N=67 ^b % (n) | Genótipo 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. Observados em pelo menos 2 indivíduos do mesmo subtipo.
- b. N=66 para o alvo NS5B.
- c. Foram observadas substituições em associação com outras substituições resultantes do tratamento na posição R155 ou D168 de NS3.
- d. Observado em associação, em indivíduos infectados pelo genótipo 1b.
- e. Observado em associação em 6% (4/67) dos indivíduos.

Nota: Foram selecionadas as seguintes variantes na cultura celular, mas consideradas como não foram resultantes do tratamento: variantes A156T de NS3 no genótipo 1a, e R155Q e D168H no genótipo 1b; variantes Y93C/H de NS5A no genótipo 1a, e L31F/V ou Y93H em associação com L28M, L31F/V ou P58S no genótipo 1b; e variantes Y448H de NS5B no genótipo 1a, e M414T e Y448H no genótipo 1b.

Persistência das substituições associadas à resistência

A persistência das substituições de aminoácidos em NS5B, NS5A e NS3 associadas à resistência de dasabuvir, ombitasvir e paritaprevir, respetivamente, foi avaliada em indivíduos infectados pelo genótipo 1a, em ensaios clínicos de Fase 2b. As variantes M414T, G554S, S556G, G558R ou D559G/N em NS5B resultantes do tratamento com dasabuvir foram observadas em 34 indivíduos. As variantes M28T, M28V ou Q30R em NS5A resultantes do tratamento com ombitasvir foram observadas em 32 indivíduos. As variantes V36A/M, R155K ou D168V em NS3 resultantes do tratamento com paritaprevir foram observadas em 47 indivíduos.

As variantes V36A/M e R155K em NS3, e as variantes M414T e S556G em NS5B, permaneceram detetáveis à Semana 48 pós-tratamento, enquanto a variante D168V em NS3 e todas as outras variantes em NS5B não foram observadas à Semana 48 pós-tratamento. Todas as variantes resultantes do tratamento em NS5A permaneceram detetáveis à Semana 48 pós-tratamento. Devido às taxas elevadas de RVS no genótipo 1b, não foi possível determinar as tendências na persistência das variantes resultantes do tratamento neste genótipo.

A ausência de deteção de vírus contendo uma substituição associada à resistência não indica que o vírus resistente já não esteja presente em níveis clinicamente significativos. Desconhece-se o impacto clínico a longo prazo da emergência ou persistência de vírus contendo substituições associadas a resistência a Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, em tratamentos futuros.

Resistência cruzada

A resistência cruzada é expectável entre inibidores de NS5A, inibidores da protease NS3/4A e inibidores não-nucleósidos de NS5B por classe. O impacto da experiência anterior ao tratamento com dasabuvir, ombitasvir ou paritaprevir na eficácia de outros inibidores de NS5A, inibidores da protease NS3/4A ou inibidores de NS5B não foi estudado.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de Exviera em associação com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina foram avaliadas em sete ensaios clínicos de Fase 3, incluindo dois ensaios clínicos exclusivamente em indivíduos com cirrose compensada (Child-Pugh A) em mais de 2.360 indivíduos com infeção crónica pelo VHC de genótipo 1, como resumido na Tabela 6.

Tabela 6. Ensaios multicêntricos globais, de Fase 3, realizados com Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina (RBV)

| Ensaio | Número de indivíduos tratados | Genótipo do VHC (GT) | Resumo do desenho do estudo |
|--|-------------------------------|----------------------|--|
| Sem exposição anterior ao tratamento, sem cirrose | | | |
| SAPPHIRE I | 631 | GT1 | Braço A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Braço B: Placebo |
| PEARL III | 419 | GT1b | Braço A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Braço B: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir |
| PEARL IV | 305 | GT1a | Braço A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Braço B: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir |
| Com experiência com peginterferão + ribavirina, sem cirrose | | | |
| SAPPHIRE II | 394 | GT1 | Braço A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Braço B: Placebo |
| PEARL II (estudo aberto) | 179 | GT1b | Braço A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Braço B: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir |
| Com experiência com peginterferão + ribavirina e sem exposição anterior ao tratamento, com cirrose compensada | | | |
| TURQUOISE II (estudo aberto) | 380 | GT1 | Braço A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 semanas) Braço B: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 semanas) |
| TURQUOISE III (estudo aberto) | 60 | GT1b | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 semanas) |

Nos sete ensaios, a dose de Exviera foi de 250 mg duas vezes por dia e a dose de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir foi 25 mg/150 mg/100 mg uma vez por dia. Para os indivíduos que receberam ribavirina, a dose de ribavirina foi 1000 mg por dia para indivíduos com peso inferior a 75 kg, ou 1200 mg por dia para indivíduos com peso igual ou superior a 75 kg.

A resposta virológica sustentada (RVS) foi o critério de avaliação primário para determinar a taxa de cura do VHC em estudos de Fase 3 e foi definida como sendo ARN VHC não quantificável ou indetetável 12 semanas após o fim do tratamento (RVS12). A duração do tratamento foi fixa em cada ensaio e não foi orientada pelos níveis de ARN VHC dos indivíduos (algoritmo não orientado pela resposta). Os valores de ARN VHC no plasma foram determinados durante os ensaios clínicos utilizando o teste *COBAS TaqMan VHC* (versão 2.0), para utilização com o *High Pure System*. O ensaio tinha um limite inferior de quantificação (LIQ) de 25 UI por ml.

Ensaio clínico em adultos sem exposição anterior ao tratamento

SAPPHIRE-I – genótipo 1, sem exposição anterior ao tratamento

SAPPHIRE-I foi um ensaio aleatorizado, multicêntrico global, com dupla ocultação, controlado com placebo, realizado em 631 adultos sem exposição anterior ao tratamento, com infecção crônica pelo vírus da hepatite C de genótipo 1, sem cirrose. Foram administrados Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir durante 12 semanas de tratamento em associação com ribavirina. Os indivíduos aleatorizados para o braço de placebo receberam placebo durante 12 semanas, período após o qual receberam Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir em ensaio aberto em associação com ribavirina durante 12 semanas.

Os indivíduos tratados (N=631) tinham uma idade mediana de 52 anos (intervalo: 18 a 70); 54,5% eram do sexo masculino; 5,4% eram de raça negra; 16,2% tinham um índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m²; 15,2% tinham história de depressão ou distúrbio bipolar; 69,3% tinham genótipo IL28B não CC; 79,1% tinham níveis iniciais de ARN VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; 15,4% tinham fibrose portal (F2) e 8,7% tinham fibrose em ponte (F3); 67,7% tinham infecção pelo VHC de genótipo 1a; 32,3% tinham infecção pelo VHC de genótipo 1b.

A Tabela 7 apresenta as taxas de RVS12 para indivíduos sem exposição anterior ao tratamento infetados pelo genótipo 1 que receberam Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir em associação com ribavirina durante 12 semanas no estudo SAPPHIRE-I.

Tabela 7. RVS12 para indivíduos infetados pelo genótipo 1, sem exposição anterior ao tratamento, no estudo SAPPHIRE-I

| Resultado do tratamento | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com RBV durante 12 semanas | | |
|--|--|------|-------------|
| | n/N | % | IC 95% |
| RVS12 global | 456/473 | 96,4 | 94,7; 98,1 |
| VHC de genótipo 1a | 308/322 | 95,7 | 93,4; 97,9 |
| VHC de genótipo 1b | 148/151 | 98,0 | 95,8; 100,0 |
| Resultado para indivíduos sem RVS12 | | | |
| FV sob tratamento ^a | 1/473 | 0,2 | |
| Recidiva | 7/463 | 1,5 | |
| Outros ^b | 9/473 | 1,9 | |

a. VHC \geq 25 UI/ml confirmado após ARN VHC $<$ 25 UI/ml durante o tratamento, aumento confirmado de 1 log₁₀ UI/ml no ARN VHC do nadir, ou ARN VHC persistentemente \geq 25 UI/ml com, pelo menos 6 semanas de tratamento.

b. Outros incluem descontinuação precoce do tratamento não devido a falência virológica e ausência de valores do ARN VHC na “janela” de RSV12.

Nenhum indivíduo com infecção pelo VHC de genótipo 1b apresentou falência virológica sob tratamento e um indivíduo com infecção por VHC de genótipo 1b apresentou recidiva.

PEARL-III – genótipo 1b, sem exposição anterior ao tratamento

PEARL-III foi um ensaio aleatorizado, multicêntrico global, com dupla ocultação, controlado, realizado em 419 adultos sem exposição anterior ao tratamento, com infecção crônica pelo vírus da hepatite C de genótipo 1b, sem cirrose. Os indivíduos foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receber Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina durante 12 semanas de tratamento.

Os indivíduos tratados (N=419) tinham uma idade mediana de 50 anos (intervalo: 19 a 70); 45,8% eram do sexo masculino; 4,8% eram de raça negra; 16,5% tinham um índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m²; 9,3% tinham história de depressão ou distúrbio bipolar; 79,0% tinham genótipo IL28B não CC; 73,3% tinham níveis iniciais de ARN VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; 20,3% tinham fibrose portal (F2) e 10,0% tinham fibrose em ponte (F3).

A Tabela 8 apresenta as taxas de RVS12 para indivíduos infectados pelo genótipo 1b, sem exposição anterior ao tratamento, que receberam Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina durante 12 semanas no estudo PEARL III. Neste estudo, Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sem ribavirina apresentaram taxas semelhantes de RVS12 (100,0%) em comparação com Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ribavirina (99,5%).

Tabela 8. RVS12 para indivíduos infectados pelo genótipo 1b, sem exposição anterior ao tratamento, no estudo PEARL III

| Resultado do tratamento | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir durante 12 semanas | | | | | |
|--|--|------|-------------|---------|-------|-------------|
| | Com RBV | | | Sem RBV | | |
| | n/N | % | IC 95% | n/N | % | IC 95% |
| RVS12 global | 209/210 | 99,5 | 98,6; 100,0 | 209/209 | 100,0 | 98,2; 100,0 |
| Resultado para indivíduos sem RVS12 | | | | | | |
| FV sob tratamento | 1/210 | 0,5 | | 0/209 | 0 | |
| Recidiva | 0/210 | 0 | | 0/209 | 0 | |
| Outros | 0/210 | 0 | | 0/209 | 0 | |

PEARL-IV – genótipo 1a, sem exposição anterior ao tratamento

PEARL-IV foi um ensaio aleatorizado, multicêntrico global, com dupla ocultação, controlado, realizado em 305 adultos sem exposição anterior ao tratamento, com infecção crônica pelo vírus da hepatite C de genótipo 1a sem cirrose. Os indivíduos foram aleatorizados numa razão de 1:2 para receber Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina durante 12 semanas de tratamento.

Os indivíduos tratados (N=305) tinham uma idade mediana de 54 anos (intervalo: 19 a 70); 65,2% eram do sexo masculino; 11,8% eram de raça negra; 19,7% tinham um índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m²; 20,7% tinham história de depressão ou distúrbio bipolar; 69,2% tinham genótipo IL28B não CC; 86,6% tinham níveis de ARN VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; 18,4% tinham fibrose portal (F2) e 17,7% tinham fibrose em ponte (F3).

A Tabela 9 apresenta as taxas de RVS12 para indivíduos infectados pelo genótipo 1a sem exposição anterior ao tratamento que receberam Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina durante 12 semanas no estudo PEARL IV. Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sem ribavirina não foi não-inferior a Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ribavirina.

Tabela 9. RVS12 para indivíduos infetados pelo genótipo 1a, sem exposição anterior ao tratamento, no estudo PEARL IV

| Resultado do tratamento | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir durante 12 semanas | | | | | |
|--|--|------|-------------|---------|------|------------|
| | Com RBV | | | Sem RBV | | |
| | n/N | % | IC 95% | n/N | % | IC 95% |
| RVS12 global | 97/100 | 97,0 | 93,7; 100,0 | 185/205 | 90,2 | 86,2; 94,3 |
| Resultado para indivíduos sem RVS12 | | | | | | |
| FV sob tratamento | 1/100 | 1,0 | | 6/205 | 2,9 | |
| Recidiva | 1/98 | 1,0 | | 10/194 | 5,2 | |
| Outros | 1/100 | 1,0 | | 4/205 | 2,0 | |

Ensaio clínico em adultos com experiência com peginterferão + ribavirina

SAPPHIRE-II – genótipo 1, com experiência com peginterferão + ribavirina

SAPPHIRE-II foi um ensaio aleatorizado, multicêntrico global, com dupla ocultação, controlado com placebo, realizado em 394 indivíduos com infecção crônica pelo vírus da hepatite C de genótipo 1 sem cirrose, que não atingiram RVS com tratamento anterior com pegIFN/RBV. Foram administrados Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir em associação com ribavirina durante 12 semanas de tratamento. Os indivíduos aleatorizados para o braço de placebo receberam placebo durante 12 semanas, período após o qual receberam Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir em associação com ribavirina durante 12 semanas.

Os indivíduos tratados (N=394) tinham uma idade mediana de 54 anos (intervalo: 19 a 71); 49,0% eram respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV; 21,8% eram respondedores parciais ao tratamento anterior com pegIFN/RBV; e 29,2% eram recidivantes do tratamento anterior com pegIFN/RBV; 57,6% eram do sexo masculino; 8,1% eram de raça negra; 19,8% tinham um índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m²; 20,6% tinham história de depressão ou distúrbio bipolar; 89,6% tinham genótipo IL28B não CC; 87,1% tinham níveis iniciais de ARN VHC iguais ou superiores a 800.000 UI por ml; 17,8% tinham fibrose portal (F2) e 14,5% tinham fibrose em ponte (F3); 58,4% tinham infecção pelo VHC de genótipo 1a; 41,4% tinham infecção pelo VHC de genótipo 1b.

A Tabela 10 apresenta as taxas de RVS12 para indivíduos com exposição anterior ao tratamento com infecção pelo genótipo 1 a receber Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir em associação com ribavirina durante 12 semanas no estudo SAPPHIRE-II.

Tabela 10. RVS12 para indivíduos infetados pelo genótipo 1, com experiência com peginterferão + ribavirina, no estudo SAPPHERE-II

| Resultado do Tratamento | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com RBV durante 12 semanas | | |
|--|---|----------|---------------|
| | n/N | % | IC 95% |
| RVS12 global | 286/297 | 96,3 | 94,1; 98,4 |
| VHC genótipo 1a | 166/173 | 96,0 | 93,0; 98,9 |
| Respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 83/87 | 95,4 | 91,0; 99,8 |
| Respondedores parciais ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 36/36 | 100 | 100,0; 100,0 |
| Recidivantes do tratamento anterior com pegIFN/RBV | 47/50 | 94,0 | 87,4; 100,0 |
| VHC genótipo 1b | 119/123 | 96,7 | 93,6; 99,9 |
| Respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 56/59 | 94,9 | 89,3; 100,0 |
| Respondedores parciais ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 28/28 | 100 | 100,0; 100,0 |
| Recidivantes do tratamento anterior com pegIFN/RBV | 35/36 | 97,2 | 91,9; 100,0 |
| Resultado para indivíduos sem RVS12 | | | |
| FV sob tratamento | 0/297 | 0 | |
| Recidiva | 7/293 | 2,4 | |
| Outros | 4/297 | 1,3 | |

Nenhum indivíduo com infecção pelo VHC de genótipo 1b apresentou falência virológica sob tratamento e 2 indivíduos com infecção pelo VHC de genótipo 1b apresentaram recidiva.

PEARL-II – genótipo 1b, com experiência com peginterferão + ribavirina

PEARL-II foi um ensaio aleatorizado, multicêntrico global, aberto, realizado em 179 adultos com infecção crônica pelo vírus da hepatite C de genótipo 1b sem cirrose que não atingiram RVS com o tratamento anterior com pegIFN/RBV. Os indivíduos foram aleatorizados numa razão de 1:1 para receberem Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina durante 12 semanas de tratamento.

Os indivíduos tratados (N=179) tinham uma idade mediana de 57 anos (intervalo: 26 a 70); 35,2% eram respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV; 28,5% eram respondedores parciais ao tratamento anterior com pegIFN/RBV; e 36,3% eram recidivantes do tratamento anterior com pegIFN/RBV; 54,2% eram do sexo masculino; 3,9% eram de raça negra; 21,8% tinham um índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m²; 12,8% tinham história de depressão ou distúrbio bipolar; 90,5% tinham genótipo IL28B não CC; 87,7% tinham níveis iniciais de ARN VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; 17,9% tinham fibrose portal (F2) e 14,0% tinham fibrose em ponte (F3).

A Tabela 11 apresenta as taxas de RVS12 para indivíduos infetados pelo genótipo 1b, com experiência com peginterferão + ribavirina, que receberam Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem ribavirina durante 12 semanas no ensaio PEARL II. Neste estudo, Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sem ribavirina apresentaram uma taxa de RVS12 (100%) semelhante em comparação com Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ribavirina (97,7%).

Tabela 11. RVS12 para indivíduos infetados pelo genótipo 1b, com experiência com peginterferão + ribavirina, no ensaio PEARL II

| Resultado do tratamento | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir durante 12 semanas | | | | | |
|--|--|------|-------------|---------|-----|-------------|
| | Com RBV | | | Sem RBV | | |
| | n/N | % | IC 95% | n/N | % | IC 95% |
| RVS12 global | 86/88 | 97,7 | 94,6; 100,0 | 91/91 | 100 | 95,9; 100,0 |
| Respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 30/31 | 96,8 | 90,6; 100,0 | 32/32 | 100 | 89,3; 100,0 |
| Respondedores parciais ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 24/25 | 96,0 | 88,3; 100,0 | 26/26 | 100 | 87,1; 100,0 |
| Recidivantes ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 32/32 | 100 | 89,3; 100,0 | 33/33 | 100 | 89,6; 100,0 |
| Resultado para indivíduos sem RVS12 | | | | | | |
| FV sob tratamento | 0/88 | 0 | | 0/91 | 0 | |
| Recidiva | 0/88 | 0 | | 0/91 | 0 | |
| Outros | 2/88 | 2,3 | | 0/91 | 0 | |

Ensaio clínico em indivíduos com cirrose compensada

TURQUOISE-II – indivíduos sem exposição anterior ao tratamento ou indivíduos com experiência com peginterferão + ribavirina, infetados pelo genótipo 1 com cirrose compensada

TURQUOISE-II foi um ensaio aleatorizado, multicêntrico global, aberto, realizado exclusivamente em 380 indivíduos infetados pelo genótipo 1 com cirrose compensada (Child-Pugh A), sem exposição anterior ao tratamento ou que não atingiram RVS com tratamento anterior com pegIFN/RBV. Foram administrados Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir em associação com ribavirina durante 12 ou 24 semanas de tratamento.

Os indivíduos tratados (N=380) tinham uma idade mediana de 58 anos (intervalo: 21 a 71); 42,1% sem exposição anterior ao tratamento, 36,1% eram respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV; 8,2% eram respondedores parciais ao tratamento anterior com pegIFN/RBV, 13,7% eram recidivantes do tratamento anterior com pegIFN/RBV; 70,3% eram do sexo masculino; 3,2% eram de raça negra; 28,4% tinham um índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m²; 14,7% tinham contagem de plaquetas inferior a 90 x 10⁹/l; 49,7% tinham valores de albumina inferiores a 40 g/l; 86,1% tinham níveis iniciais de ARN VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; 81,8% tinham genótipo IL28B não CC; 24,7% tinham história de depressão ou distúrbio bipolar; 68,7% tinham infecção pelo VHC de genótipo 1a, 31,3% tinham infecção pelo VHC de genótipo 1b.

A Tabela 12 apresenta as taxas de RVS12 para indivíduos infetados pelo genótipo 1 com cirrose compensada sem exposição anterior ao tratamento, ou tratados anteriormente com pegIFN/RBV.

Tabela 12. RVS12 para indivíduos infetados pelo genótipo 1 com cirrose compensada sem exposição anterior ao tratamento ou tratados anteriormente com pegIFN/RBV

| Resultado do Tratamento | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com RBV | | | | | |
|--|---|------|-----------------|------------|------|-----------------|
| | 12 semanas | | | 24 semanas | | |
| | n/N | % | IC ^a | n/N | % | IC ^a |
| RVS12 global | 191/208 | 91,8 | 87,6; 96,1 | 166/172 | 96,5 | 93,4; 99,6 |
| VHC Genótipo 1a | 124/140 | 88,6 | 83,3; 93,8 | 115/121 | 95,0 | 91,2; 98,9 |
| Sem exposição anterior ao tratamento | 59/64 | 92,2 | | 53/56 | 94,6 | |
| Respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 40/50 | 80,0 | | 39/42 | 92,9 | |
| Respondedores parciais ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 11/11 | 100 | | 10/10 | 100 | |
| Recidivantes ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 14/15 | 93,3 | | 13/13 | 100 | |
| VHC Genótipo 1b | 67/68 | 98,5 | 95,7; 100 | 51/51 | 100 | 93,0; 100 |
| Sem exposição anterior ao tratamento | 22/22 | 100 | | 18/18 | 100 | |
| Respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 25/25 | 100 | | 20/20 | 100 | |
| Respondedores parciais ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 6/7 | 85,7 | | 3/3 | 100 | |
| Recidivantes ao tratamento anterior com pegIFN/RBV | 14/14 | 100 | | 10/10 | 100 | |
| Resultado para indivíduos sem RVS12 | | | | | | |
| FV sob tratamento | 1/208 | 0,5 | | 3/172 | 1,7 | |
| Recidiva | 12/203 | 5,9 | | 1/164 | 0,6 | |
| Outros | 4/208 | 1,9 | | 2/172 | 1,21 | |

a. Os intervalos de confiança de 97.5% são utilizados para os critérios de avaliação de eficácia primários (taxa de RVS12 global); os intervalos de confiança de 95% são utilizados para os critérios de avaliação de eficácia adicionais (taxas de RVS12 em indivíduos infetados pelo VHC de genótipo 1a e 1b).

As taxas de recidiva em indivíduos cirróticos com infecção pelo genótipo 1a, por valores laboratoriais iniciais, são apresentadas na Tabela 13.

Tabela 13. TURQUOISE-II: taxas de recidiva por valores laboratoriais iniciais, após 12 e 24 semanas de tratamento, em indivíduos com infecção pelo genótipo 1a e cirrose compensada

| | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com RBV Braço 12 semanas | Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com RBV Braço 24 semanas |
|---|---|---|
| Número de Respondedores no Final do Tratamento | 135 | 113 |
| AFP* < 20 ng/ml, plaquetas ≥ 90 x 10 ⁹ /l, E albumina ≥ 35 g/l antes do tratamento | | |
| Sim (para todos os três parâmetros acima indicados) | 1/87 (1%) | 0/68 (0%) |
| Não (para qualquer dos parâmetros acima indicados) | 10/48 (21%) | 1/45 (2%) |
| *AFP= alfa fetoproteína sérica | | |

Nos indivíduos com todos os três valores laboratoriais iniciais favoráveis (AFP <20 ng/ml, plaquetas ≥ 90 x 10⁹/l, e albumina ≥ 35 g/l), as taxas de recidiva foram semelhantes nos dos indivíduos tratados durante 12 ou 24 semanas.

TURQUOISE-III: Ensaio Clínico em Indivíduos Infetados pelo GT1b com Cirrose sem RBV

TURQUOISE-III foi um ensaio de fase 3b, aberto, de braço único, multicêntrico, para avaliar a eficácia e segurança de Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (sem ribavirina) administrados durante 12 semanas em doentes adultos infetados pelo VHC de genótipo 1b, sem exposição anterior ao tratamento e tratados anteriormente com pegIFN/RBV, com cirrose compensada.

60 doentes foram aleatorizados e tratados, e 60/60 (100%) atingiu RVS12. As principais características estão apresentadas abaixo.

Tabela 14. Principais dados demográficos de TURQUOISE-III

| Características | N = 60 |
|--|---------------|
| Idade, mediana (intervalo) anos | 60,5 (26-78) |
| Sexo masculino, n (%) | 37 (61) |
| Genótipo IL28B não CC, n (%) | 50 (83) |
| Tratamento prévio para VHC: | |
| Sem exposição anterior ao tratamento, n (%) | 27 (45) |
| Com experiência com Peg-IFN + RBV, n (%) | 33 (55) |
| Albumina no início do tratamento, mediana g/l | 40,0 |
| < 35, n (%) | 10 (17) |
| ≥ 35, n (%) | 50 (83) |
| Contagem de plaquetas no início do tratamento, mediana ($\times 10^9/l$) | 132,0 |
| < 90, n (%) | 13 (22) |
| ≥ 90, n (%) | 47 (78) |

Análises agrupadas de ensaios clínicos

Durabilidade da resposta

De uma forma global, 660 indivíduos em ensaios clínicos de Fase 2 e 3 apresentaram resultados de ARN VHC para ambos os pontos de tempo RVS12 e RVS24. Entre estes indivíduos, o valor preditivo positivo de RVS12 em RVS24 foi 99,8%.

Análise agrupada de eficácia

Em ensaios clínicos de Fase 3, 1075 indivíduos (incluindo 181 com cirrose compensada) receberam o regime recomendado (ver secção 4.2). A Tabela 15 apresenta as taxas de RVS para estes indivíduos.

Os indivíduos que receberam o regime recomendado, 97% atingiram RVS global (entre os quais 181 indivíduos com cirrose compensada atingiram 97% de RVS), enquanto 0,5% apresentaram reativação virológica e 1,2% apresentaram recidiva pós-tratamento.

Tabela 15. Taxas de RVS12 para regimes recomendados por população de doentes

| | VHC Genótipo 1b Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir | | VHC Genótipo 1a Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com RBV | |
|--------------------------------------|---|---------------------------|--|---------------------------|
| | Sem cirrose | Com cirrose compensada | Sem cirrose | Com cirrose compensada |
| Duração do tratamento | 12 semanas | 12 semanas | 12 semanas | 24 semanas |
| Sem exposição anterior ao tratamento | 100% (210/210) | 100% (27/27) | 96% (403/420) | 95% (53/56) |
| Com experiência pegIFN+RBV | 100% (91/91) | 100% (33/33) | 96% (166/173) | 95% (62/65) |
| Recidiva anterior | 100% (33/33) | 100% (3/3) | 94% (47/50) | 100% (13/13) |
| Resposta parcial anterior | 100% (26/26) | 100% (5/5) | 100% (36/36) | 100% (10/10) |
| Resposta nula anterior | 100% (32/32) | 100% (7/7) | 95% (83/87) | 93% (39/42) |
| Outras falências com pegIFN/RBV | 0 | 100% (18/18) ⁺ | 0 | 0 |
| TOTAL | 100% (301/301) | 100% (60/60) | 96% (569/593) | 95% (115/121) |

⁺Outros tipos de falências com pegIFN/RBV incluem respostas nulas menos bem documentadas, recidivas/reativação ou outras falências com pegIFN.

Impacto do ajuste posológico da ribavirina na probabilidade de atingir RVS

Em ensaios clínicos de Fase 3, não foi necessário proceder ao ajuste posológico da ribavirina durante a terapêutica em 91,5% dos indivíduos. Em 8,5% dos indivíduos que foram sujeitos a ajuste posológico da ribavirina durante a terapêutica, a taxa de RVS (98,5%) foi comparável à dos indivíduos que mantiveram a sua dose inicial de ribavirina durante o tratamento.

Ensaio clínico em indivíduos com infeção pelo VHC de genótipo 1/coinfeção VIH-1

Num ensaio clínico aberto (TURQUOISE-I), a segurança e eficácia de 12 ou 24 semanas de tratamento com Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina foram avaliadas em 63 indivíduos com infeção crónica pelo vírus da hepatite C de genótipo 1 coinfectados com VIH-1. Ver secção 4.2 para recomendações posológicas em doentes coinfectados com VHC/VIH-1. Os indivíduos estavam num regime terapêutico antirretroviral (TAR) VIH-1 estável que incluía atazanavir ou raltegravir potenciado com ritonavir, coadministrado com uma terapêutica base de tenofovir mais emtricitabina ou lamivudina.

Os indivíduos tratados (N=63) tinham uma idade mediana de 51 anos (intervalo: 31 a 69); 24% eram de raça negra; 81% tinham genótipo IL28B não CC; 19% tinham cirrose compensada, 67% sem exposição anterior ao tratamento para VHC; 33% eram respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV; 89% tinham infeção pelo VHC de genótipo 1a.

A Tabela 16 apresenta as taxas de RVS12 para indivíduos com infeção pelo VHC de genótipo 1 e coinfeção pelo VIH-1 no ensaio TURQUOISE-I.

Tabela 16. RVS12 para indivíduos coinfectados com VIH-1 no ensaio TURQUOISE-I

| Resultado do Tratamento | Braço A 12 semanas N = 31 | Braço B 24 semanas N = 32 |
|-------------------------------------|--|--|
| RVS12, n/N (%) [95% IC] | 29/31 (93,5) [79,3; 98,2] | 29/32 (90,6) [75,8; 96,8] |
| Resultado para indivíduos sem RVS12 | | |
| FV sob tratamento | 0 | 1 |
| Recidiva após tratamento | 1 | 2 ^a |
| Outros | 1 | 0 |

a. Estas falências virológicas parecem ter resultado de reinfeção com base em análises de amostras iniciais e de falência virológica.

No ensaio TURQUOISE-I, as taxas RVS12 nos indivíduos coinfectados pelo VHC/VIH-1 foram consistentes com as taxas RVS12 dos ensaios de fase 3 em indivíduos monoinfectados pelo VHC. 7 dos 7 indivíduos com infeção pelo genótipo 1b, e 51 de 56 indivíduos com infeção pelo genótipo 1a atingiram RVS12. 5 de 6 indivíduos com cirrose compensada em cada braço atingiram RVS12.

Ensaio Clínico em indivíduos submetidos a transplante hepático

No estudo CORAL-I, a segurança e eficácia de Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ribavirina foram estudadas durante 24 semanas em 34 indivíduos submetidos a transplante hepático com infeção pelo VHC de genótipo 1 (em que já tinham decorrido 12 meses pós-transplante no momento do seu recrutamento). A dose de ribavirina foi deixada ao critério do investigador, sendo que a maioria dos doentes recebeu 600 a 800 mg por dia como dose inicial, e a maioria dos doentes também recebeu 600 a 800 mg por dia no final do tratamento.

Foram recrutados 34 indivíduos (29 com infeção pelo VHC de genótipo 1a e 5 com infeção pelo VHC de genótipo 1b) que não tinham recebido tratamento para a infeção pelo VHC após transplante e que apresentavam uma pontuação METAVIR para fibrose de F2 ou menos. 33 de 34 indivíduos (97,1%) atingiram RVS12 (96,6% em indivíduos com infeção pelo genótipo 1a e 100% em indivíduos com infeção pelo genótipo 1b). Um indivíduo com infeção pelo VHC de genótipo 1 apresentou recidiva pós-tratamento.

Ensaio clínico em doentes a receber tratamento de substituição da dependência de opiáceos

Num estudo de fase 2, multicêntrico, aberto, com um único braço, 38 indivíduos não-cirróticos, com infeção pelo genótipo 1, sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência anterior ao tratamento com pegIFN/RBV, que estavam a fazer doses estáveis de metadona (N=19) ou buprenorfina +/- naloxona (N=19) receberam Exviera em associação com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina durante 12 semanas. Os indivíduos tratados tinham uma idade mediana de 51 anos (intervalo: 26 a 64); 65,8% eram do sexo masculino e 5,3% eram de raça negra. A maioria (86,8%) tinha níveis iniciais de ARN VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml e uma maioria (84,2%) tinham infeção pelo genótipo 1a; 68,4% tinham genótipo IL28B não CC; 15,8% tinham fibrose portal (F2) e 5,3% tinham fibrose em ponte (F3) e 94,7% eram indivíduos sem exposição anterior ao tratamento para o VHC.

No total, 37 (97,4%) dos 38 indivíduos atingiram RVS12. Nenhum indivíduo apresentou falência virológica ou recidiva sob tratamento.

População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da hepatite C crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades Farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas da associação de Exviera com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em indivíduos com hepatite C crónica. A Tabela 17 apresenta a C_{max} média e AUC de Exviera 250 mg duas vezes por dia com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg uma vez por dia após doses múltiplas com alimentos em voluntários saudáveis.

Tabela 17. Média geométrica da C_{max} , AUC para múltiplas doses de Exviera 250 mg duas vezes por dia e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg /150 mg/ 100 mg uma vez por dia tomados com alimentos por voluntários saudáveis

| | C_{max} (ng/ml) (CV%) | AUC (ng*hr/ml) (CV%) |
|-----------|-------------------------|----------------------|
| Dasabuvir | 1030 (31) | 6840 (32) |

Absorção

Dasabuvir foi absorvido após administração oral com T_{max} médio de aproximadamente 4 a 5 horas. As exposições ao dasabuvir aumentaram de forma proporcional à dose e a acumulação é mínima. O estado estacionário farmacocinético para dasabuvir quando coadministrado com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir é obtido aproximadamente 12 dias após a administração da dose.

Efeitos dos alimentos

Dasabuvir deve ser administrado com alimentos. Todos os ensaios clínicos com dasabuvir foram realizados após a administração com alimentos.

Os alimentos aumentaram a exposição (AUC) de dasabuvir até 30% em relação à administração em jejum. O aumento da exposição foi semelhante independentemente do tipo de refeição (por exemplo, rico em gorduras *versus* gordura moderada) ou conteúdo em calorias (aproximadamente 600 Kcal *versus* aproximadamente 1000 Kcal). Para maximizar a absorção, Exviera deve ser tomado com alimentos independentemente do conteúdo em gordura ou calorias.

Distribuição

Dasabuvir tem uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas não é significativamente alterada em doentes com compromisso renal ou hepático. As proporções da concentração no sangue e no plasma em humanos variaram entre 0,5 e 0,7 indicando que dasabuvir distribuiu-se preferencialmente no compartimento plasmático do sangue total. Dasabuvir e o seu metabolito principal M1 ligaram-se numa percentagem superior a 99,5% e 94,5% respetivamente, às proteínas plasmáticas humanas num intervalo de concentração de 0,05 a 5 µg/ml. No estado estacionário a razão de exposições M1 para dasabuvir é de aproximadamente 0,6. Tendo em consideração a ligação às proteínas e a atividade *in vitro* do M1 contra o genótipo 1 do VHC, é expectável que a sua contribuição para a eficácia seja semelhante à de dasabuvir. Além disso, M1 é um substrato dos transportadores de

captação hepática da família OATP e OCT1 e, portanto, da concentração nos hepatócitos e, assim, a contribuição para a eficácia pode ser maior do que a do dasabuvir.

Biotransformação

Dasabuvir é predominantemente metabolizado pelo CYP2C8 e em menor extensão pelo CYP3A. Após uma dose de 400 mg de ¹⁴C-dasabuvir administrada em seres humanos, o dasabuvir, na forma inalterada, foi o componente principal (aproximadamente 60%) da radioatividade no plasma relacionada com o fármaco. Foram identificados sete metabolitos no plasma. O metabolito plasmático mais abundante foi M1, que representou 21% da radioatividade relacionada com o fármaco (AUC) em circulação após uma dose única; este é formado através do metabolismo oxidativo principalmente pelo CYP2C8.

Eliminação

Após a administração de dasabuvir com ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir, a semivida plasmática média de dasabuvir foi de aproximadamente 6 horas. Após uma dose de 400 mg de ¹⁴C-dasabuvir, aproximadamente 94% da radioatividade foi recuperada nas fezes com radioatividade limitada (aproximadamente 2%) na urina.

O dasabuvir inalterado e o M1 representaram 26,2% e 31,5% da dose total nas fezes. O M1 é eliminado principalmente através da excreção biliar direta, com a contribuição da glucoronidação mediada pela UGT e, em pequena medida pelo metabolismo oxidativo.

Dasabuvir não inibe os transportadores de aniões orgânicos (OAT1) *in vivo* e não é expectável de inibir os transportadores de catiões orgânicos (OCT2), transportadores de aniões orgânicos (OAT3), ou proteínas de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1 e MATE2K) em concentrações clinicamente relevantes; portanto, Exviera não afeta o transporte de medicamentos por estas proteínas.

Populações especiais

Idosos

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados dos ensaios clínicos de Fase 3, um aumento ou diminuição de 10 anos na idade a partir de 54 anos (idade mediana nos ensaios clínicos de Fase 3) resultaria numa mudança <10% nas exposições ao dasabuvir. Não existe informação sobre a farmacocinética em doentes > 75 anos.

Sexo ou peso corporal

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados dos ensaios clínicos de Fase 3, as mulheres teriam exposições ao dasabuvir aproximadamente 14 a 30% mais elevadas do que os homens. Uma alteração de 10 kg no peso corporal a partir de 76 kg (peso mediano nos ensaios clínicos de Fase 3) resultaria numa mudança <10% nas exposições ao dasabuvir.

Raça ou etnia

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados dos ensaios clínicos de Fase 3, os indivíduos asiáticos teriam exposições ao dasabuvir aproximadamente 29 a 39% mais elevadas do que os indivíduos não asiáticos.

Compromisso renal

A farmacocinética da associação de ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg e ritonavir 100 mg, com dasabuvir 400 mg foi avaliada em indivíduos com compromisso renal ligeiro (ClCr: 60 a 89 ml/min), moderado (ClCr: 30 a 59 ml/min) e grave (ClCr: 15 a 29 ml/min), em comparação com indivíduos com função renal normal.

Em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, os valores médios de AUC de dasabuvir foram 21%, 37% e 50% superiores, respetivamente. Os valores de AUC do M1 de dasabuvir foram 6%, 10% e 13% inferiores, respetivamente.

As alterações na exposição ao dasabuvir em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave não são consideradas clinicamente significativas. Os dados limitados em doentes com doença renal terminal não indicam alterações clinicamente significativas na exposição também neste grupo de doentes. Não é necessário ajuste posológico de Exviera em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, ou doença renal terminal em diálise (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

A farmacocinética da associação de dasabuvir 400 mg, com ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg e ritonavir 100 mg foi avaliada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C), em comparação com indivíduos com função hepática normal.

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado e grave, os valores de AUC de dasabuvir foram 17% superiores, 16% inferiores e 325% superiores, respetivamente. Os valores de AUC do metabolito M1 de dasabuvir foram inalterados, 57% inferiores e 77% superiores, respetivamente. A ligação às proteínas plasmáticas de dasabuvir e do seu metabolito M1 não foram significativamente diferentes em indivíduos com compromisso hepático em comparação com indivíduos de controlo normais (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

População Pediátrica

A farmacocinética de Exviera com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir em doentes pediátricos não foi investigada (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O dasabuvir não foi genotóxico numa bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo ensaios de mutagenicidade bacteriana, aberração cromossómica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e ensaios do micronúcleo de rato *in vivo*.

O dasabuvir não foi carcinogénico num estudo em ratinho transgénico, durante 6 meses, até à dose mais elevada testada (2 g/kg/dia), resultando em exposições AUC de dasabuvir aproximadamente 19 vezes superiores à exposição humana na dose recomendada de 500 mg (250 mg duas vezes por dia).

Do mesmo modo, o dasabuvir não foi carcinogénico num estudo em ratos, durante 2 anos, até à dose mais elevada testada (800 mg/kg/dia), resultando em exposições ao dasabuvir aproximadamente 19 vezes superiores à exposição humana a 500 mg.

O dasabuvir não teve efeitos na viabilidade embriofetal ou na fertilidade em roedores e não foi teratogénico em duas espécies. Não foram notificados efeitos adversos no comportamento, reprodução ou desenvolvimento na descendência. A dose mais elevada de dasabuvir testada resultou em exposições

iguais a 16 a 24 vezes (rato) ou 6 vezes (coelho) relativamente à exposição humana na dose clínica máxima recomendada.

O dasabuvir foi o componente predominante observado no leite de ratos-fêmea lactantes, sem efeito nas crias a amamentar. A semivida de eliminação no leite do rato foi ligeiramente mais curta que no plasma, a AUC foi cerca de 2 vezes que no plasma. Uma vez que dasabuvir é um substrato de BCRP, a distribuição no leite pode alterar-se se este transportador está inibido ou induzido pela coadministração com outros medicamentos. Os metabolitos de dasabuvir foram transferidos em quantidades mínimas através da placenta em ratos-fêmea gestantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460(i))

Lactose mono-hidratada

Copovidona

Croscarmelose sódica

Sílica coloidal anidra (E551)

Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película

Álcool polivinílico (E1203)

Dióxido de titânio (E171)

Polietilenoglicol 3350

Talco (E553b)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro preto (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos revestidos por película de Exviera são fornecidos em embalagens blister de alumínio PVC/PE/PCTFE.

56 comprimidos (embalagem múltipla contendo 4 embalagens interiores de 14 comprimidos cada).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/983/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de janeiro 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ALEMANHA

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

| Descrição | Data limite |
|--|-------------|
| De forma a avaliar a recorrência de carcinoma hepatocelular associada a Exviera, o Titular de AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo prospectivo de segurança utilizando dados provenientes de uma coorte de um grupo bem definido de doentes, com base num protocolo acordado. O relatório final do estudo deve ser submetido: | Q2 2021 |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior múltipla contendo 56 (4 embalagens de 14) comprimidos revestidos por película – incluindo blue box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Exviera 250 mg comprimidos revestidos por película
dasabuvir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de dasabuvir (sob a forma de sódio mono-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também lactose. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 56 (4 embalagens de 14) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Tomar **um** comprimido de manhã.
Tomar **um** comprimido à noite.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/983/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Exviera

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem interior múltipla contendo 14 comprimidos revestidos por película – sem blue box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Exviera 250 mg comprimidos revestidos por película
dasabuvir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de dasabuvir (sob a forma de sódio mono-hidratado).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também lactose.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Tomar **um** comprimido de manhã.
Tomar **um** comprimido à noite.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/983/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

exviera

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS

FOLHA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Exviera 250 mg comprimidos
dasabuvir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Exviera 250 mg comprimidos revestidos por película dasabuvir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Exviera e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Exviera
3. Como tomar Exviera
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Exviera
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Exviera e para que é utilizado

Exviera é um medicamento antiviral utilizado para tratar adultos com hepatite C (uma doença infecciosa que afeta o fígado, causada pelo vírus da hepatite C) crónica (prolongada). Contém a substância ativa dasabuvir.

Exviera atua impedindo o vírus da hepatite C de se multiplicar e infetar novas células, eliminando assim o vírus do seu sangue ao longo de um período de tempo.

Os comprimidos de Exviera não atuam por si só. São sempre tomados com outro medicamento antiviral contendo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Alguns doentes poderão tomar também um medicamento antiviral denominado ribavirina. O seu médico dir-lhe-á qual destes medicamentos deverá tomar com Exviera.

É muito importante que também leia os folhetos informativos dos outros medicamentos antivirais que toma com Exviera. Se tiver quaisquer dúvidas sobre os seus medicamentos, fale com o seu médico ou farmacêutico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Exviera

Não tome Exviera:

- Se tem alergia ao dasabuvir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

- Se tem problemas graves do fígado para além da hepatite C.
- Se está a tomar qualquer um dos medicamentos indicados na tabela seguinte. Podem ocorrer efeitos graves ou que ponham em risco a vida quando Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir forem tomados com estes medicamentos. Estes medicamentos podem afetar a forma como Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir atuam e Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir podem afetar a forma como os outros medicamentos atuam.

| Medicamentos que não deve tomar com Exviera | |
|--|--|
| Medicamento ou substância ativa | Função do medicamento |
| carbamazepina, fenitoína, fenobarbital | para a epilepsia |
| efavirenz, etravirina, nevirapina | para a infeção por VIH |
| enzalutamida | para o cancro da próstata |
| medicamentos contendo etinilestradiol como a maioria das pílulas anticoncecionais e anéis vaginais utilizados na contraceção | para contraceção |
| gemfibrozil | para diminuir o colesterol e outras gorduras no sangue |
| mitotano | para alguns tumores das glândulas suprarrenais |
| rifampicina | para infeções bacterianas |
| hipericão (<i>hypericum perforatum</i>) | um medicamento à base de plantas para a ansiedade e depressão ligeira. Este medicamento está disponível sem receita médica |

Não tome Exviera se utilizar algum dos medicamentos acima mencionados. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Exviera.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Exviera se:

- tem problemas do fígado para além da hepatite C;
- tem uma infeção atual ou anterior pelo vírus da hepatite B, uma vez que o seu médico pode querer controlá-lo mais frequentemente.

Ao tomar Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, informe o seu médico se tem os seguintes sintomas, pois podem ser um sinal de agravamento dos problemas de fígado:

- Se sentir enjoado (náuseas), vomitar ou perder o apetite.
- Verificar que a sua pele ou olhos estão amarelados.
- A sua urina está mais escura do que o normal.
- Confusão.
- Verificar inchaço do seu estômago.

Se algumas das situações acima descritas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Exviera.

Análises ao sangue

O seu médico fará análises ao seu sangue antes, durante e depois do seu tratamento com Exviera. Isto para que o seu médico possa:

- Decidir que outros medicamentos deverá tomar com Exviera e durante quanto tempo.
- Confirmar que o seu tratamento funcionou e que já não tem o vírus da hepatite C.

- Verificar a existência de efeitos secundários de Exviera ou de outros medicamentos antivirais que o seu médico lhe tenha receitado para utilizar com o Exviera (tais como “ombitasvir/paritaprevir/ritonavir” e “ribavirina”).

Crianças e adolescentes

Não administrar Exviera a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. A utilização de Exviera em crianças e adolescentes não foi ainda estudada.

Outros medicamentos e Exviera

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Existem alguns medicamentos que **não deve tomar** com Exviera – ver a tabela anterior “Medicamentos que não deve tomar com Exviera”.

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Exviera, se estiver a tomar qualquer dos medicamentos indicados na tabela seguinte. O médico pode precisar de alterar a sua dose destes medicamentos. Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Exviera se estiver também a utilizar contraceptivos hormonais. Ver a secção sobre contraceção em baixo.

| Medicamentos acerca dos quais deve informar o seu médico antes de tomar Exviera | |
|--|--|
| Medicamento ou substância ativa | Função do medicamento |
| alprazolam, diazepam | para a ansiedade, ataques de pânico e dificuldade em dormir |
| ciclosporina, tacrolímus | para suprimir o sistema imunitário |
| ciclobenzaprina, carisoprodo | para espasmos musculares |
| dabigatran | para tornar o sangue mais fluido |
| deferasirox | ajuda a reduzir os níveis de ferro no sangue |
| digoxina, amlodipina | para problemas do coração ou pressão sanguínea elevada |
| furosemida | contra a formação de fluidos corporais em excesso |
| hidrocodona | para a dor |
| imatinib | para o tratamento de alguns cancros do sangue |
| levotiroxina | para problemas da tiroide |
| darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, rilpivirina | para infeção por VIH |
| omeprazol, lansoprazol, esomeprazol | para úlceras de estômago e outros problemas de estômago |
| rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina | para baixar o colesterol no sangue |
| s-mefenitoína | para a epilepsia |
| teriflunomida | para esclerose múltipla |
| sulfassalazina | para tratar e controlar a doença inflamatória intestinal ou para tratar a artrite reumatoide |
| varfarina e outros medicamentos semelhantes designados antagonistas da vitamina K* | <u>para tornar o sangue mais fluido</u> |

*O seu médico poderá necessitar de aumentar a frequência das suas análises ao sangue para verificar se o sangue coagula corretamente.

Se alguma das situações acima referidas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Exviera.

Gravidez e contraceção

Desconhecem-se quais são os efeitos de Exviera durante a gravidez. Exviera não deve ser tomado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes.

- Você ou seu parceiro devem utilizar um método de contraceção eficaz durante o tratamento. Os medicamentos contraceptivos que contêm etinilestradiol não podem ser utilizados em associação com Exviera. Fale com o seu médico sobre o método de contraceção mais adequado para si.

São necessárias precauções adicionais se Exviera for tomado com a ribavirina. A ribavirina pode causar graves anomalias congénitas. A ribavirina permanece por um longo período de tempo no organismo após conclusão do tratamento, e, por conseguinte, é necessário um método contraceptivo eficaz tanto durante o tratamento e durante algum tempo depois.

- Existe um risco de anomalias congénitas quando uma doente do sexo feminino engravida enquanto está a tomar ribavirina.

- Também pode existir um risco de anomalias congénitas quando a parceira engravida de um doente do sexo masculino que está a tomar ribavirina.

- Leia a seção "Contraceção" do folheto informativo da ribavirina com muita atenção. É importante que ambos os homens e as mulheres leiam a informação.

- Se você ou a sua parceira engravidar durante o tratamento com Exviera e ribavirina ou nos meses seguintes, deve contactar o seu médico imediatamente.

Amamentação

Não deve amamentar durante o tratamento com Exviera. Não se sabe se a substância ativa de Exviera (dasabuvir) passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durante o tratamento com Exviera com outros medicamentos para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C, alguns doentes comunicaram sentir-se muito cansados. Se se sentir cansado, não conduza ou utilize máquinas.

Exviera contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Exviera

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Os comprimidos de Exviera não atuam por si só. São sempre tomados com outros medicamentos antivirais como ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. O seu médico também poderá indicar-lhe um

medicamento antiviral denominado ribavirina.

Que quantidade tomar

A dose recomendada é um comprimido, duas vezes por dia. Tomar um comprimido de manhã e um comprimido à noite.

Como tomar

- Tome os comprimidos com alimentos. O tipo de alimentos não é importante.
- Engula os comprimidos inteiros.
- Não mastigue, esmague ou divida os comprimidos porque podem ter um sabor amargo.

Durante quanto tempo deve tomar Exviera

Deverá tomar Exviera durante 12 ou 24 semanas. O seu médico informá-lo-á acerca da duração do seu tratamento. Não pare de tomar Exviera a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. É muito importante que termine o ciclo completo de tratamento, para dar aos medicamentos toda a possibilidade de eliminar a infeção pelo vírus da hepatite C.

Se tomar mais Exviera do que deveria

Se tomar acidentalmente mais do que a dose recomendada, deverá contactar o seu médico ou deslocar-se ao hospital mais próximo imediatamente. Leve consigo a embalagem do medicamento para que possa descrever facilmente o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Exviera

É importante que não se esqueça de tomar nenhuma dose deste medicamento. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e:

- **Se faltarem mais de 6 horas** até à sua próxima dose – tome a dose esquecida com alimentos o mais breve possível.
- **Se faltarem menos de 6 horas** até à sua próxima dose – não tome a dose esquecida, tome a dose seguinte à hora habitual com alimentos.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico ou farmacêutico se verificar algum dos seguintes efeitos secundários:

Efeitos secundários ao tomar Exviera com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir:

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Comichão.

Raros: podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

- Inchaço da pele que pode afetar qualquer parte do corpo incluindo a face, língua ou garganta, podendo causar dificuldade em engolir ou respirar (angioedema)

Efeitos secundários ao tomar Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ribavirina:

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- Sensação de muito cansaço (fadiga)

- Enjoo (náuseas)
- Comichão
- Dificuldade em dormir (insónia)
- Sensação de fraqueza ou falta de energia (astenia).

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Anemia (número baixo de glóbulos vermelhos).

Raros: podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

- Inchaço da pele que pode afetar qualquer parte do corpo incluindo a face, língua ou garganta, podendo causar dificuldade em engolir ou respirar (angioedema)

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Exviera

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Exviera

- Cada comprimido contém 250 mg de dasabuvir (sob a forma de mono-hidrato sódico).
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460(i)), lactose mono-hidratada, copovidona, croscamelose sódica, sílica coloidal anidra (E551), estearato de magnésio (E470b).
 - Revestimento por película do comprimido: álcool polivinílico (E1203), dióxido de titânio (E171), polietilenoglicol 3350, talco (E553b), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172).

Qual o aspeto de Exviera e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Exviera são comprimidos revestidos por película beges, ovalóides, com dimensões de 14,0 mm x 8,0 mm, gravados com “AV2”. Os comprimidos de Exviera estão disponíveis em blisters de alumínio contendo 2 comprimidos. Cada embalagem contém 56 comprimidos (embalagem múltipla contendo 4 embalagens interiores de 14 comprimidos).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

Fabricante

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse.
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti
filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.

Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy

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

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.