

Medicamento já não autorizado

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 12,5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir e 50 mg de ritonavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película de cor rosa, oblongos, biconvexos com dimensões de 18,8 mm x 10,0 mm, com a gravação “AV1” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Posologia

A dose oral recomendada de Viekirax é de dois comprimidos de 12,5 mg/75 mg/50 mg uma vez por dia tomados com alimentos.

Viekirax deve ser utilizado em associação com outros medicamentos para o tratamento da hepatite C (ver Tabela 1).

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

População de doentes	Tratamento*	Duração
Genótipo 1b, sem cirrose ou com cirrose compensada	Viekirax + dasabuvir	12 semanas Podem ser consideradas 8 semanas em doentes infetados pelo genótipo 1b sem exposição anterior ao tratamento com fibrose ligeira a moderada ** (ver secção 5.1. estudo GARNET)
Genótipo 1a, sem cirrose	Viekirax + dasabuvir + ribavirina*	12 semanas
Genótipo 1a, com cirrose compensada	Viekirax + dasabuvir + ribavirina*	24 semanas (ver secção 5.1)
Genótipo 4, sem cirrose ou com cirrose compensada	Viekirax + ribavirina	12 semanas
<p>*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. ** Ao avaliar a gravidade da doença hepática utilizando métodos não-invasivos, uma combinação de biomarcadores do sangue ou a combinação da medição de rigidez hepática e uma análise ao sangue melhora a precisão e deve ser realizada antes das 8 semanas de tratamento em todos os doentes com fibrose moderada.</p>		

Para instruções específicas acerca da posologia de dasabuvir e ribavirina, incluindo a modificação da dose, consultar os respetivos Resumos das Características do Medicamento.

Omissão de doses

Se houver omissão de uma dose de Viekirax, a dose prescrita pode ser tomada no período de 12 horas. Se tiverem decorrido mais de 12 horas depois da hora da toma habitual de Viekirax, 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

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

Indivíduos submetidos a transplante hepático

Viekirax e dasabuvir em associação com ribavirina são recomendados durante 24 semanas em doentes submetidos a transplante hepático com infeção pelo VHC de genótipo 1. Viekirax em associação com ribavirina é recomendado na infeção pelo genótipo 4. 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, ver secção 4.5.

Idosos

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

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico de Viekirax 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 Viekirax em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). Viekirax está contra-indicado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (Child-Pugh B ou C) (ver secções 4.3 e 5.2).

População Pediátrica

A segurança e eficácia de Viekirax 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 Viekirax devem ser tomados com alimentos, independentemente do conteúdo em gordura e calorias (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

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

Doentes com compromisso hepático moderado a grave (Child-Pugh B ou C) (ver secção 5.2).

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

Os medicamentos cuja depuração é altamente dependente do CYP3A e cujos níveis plasmáticos elevados estejam associados a acontecimentos graves não podem ser coadministrados com Viekirax (ver secção 4.5). Os exemplos estão indicados em baixo.

Substratos do CYP3A4:

- cloridrato de alfuzosina
- amiodarona, disopiramide, dronedarona, quinidina, ranolazina
- astemizol, terfenadina
- cisaprida
- colchicina em doentes com compromisso renal ou hepático
- ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergometrina
- ácido fusídico
- lomitapida
- lovastatina, sinvastatina, atorvastatina
- lurasidona
- midazolam oral, triazolam
- pimozida
- quetiapina
- salmeterol
- sildenafil (quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar)
- ticagrelor

A coadministração de Viekirax com ou sem dasabuvir com medicamentos que são indutores enzimáticos fortes ou moderados é expectável que diminua as concentrações plasmáticas de ombitasvir, paritaprevir, e ritonavir e reduza o seu efeito terapêutico e não podem ser

coadministrados (ver secção 4.5). Em baixo são apresentados exemplos de indutores enzimáticos fortes ou moderados contraindicados.

Indutores enzimáticos:

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

A coadministração de Viekirax com ou sem dasabuvir com medicamentos que são inibidores fortes do CYP3A4 é expectável que aumente as concentrações plasmáticas de paritaprevir e não podem ser coadministrados com Viekirax (ver secção 4.5). Exemplos de inibidores fortes de CYP3A4 contraindicados são indicados em baixo.

Inibidores do CYP3A4:

- cobicistato
- indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir,
- itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol
- claritromicina, telitromicina
- conivaptan

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

Viekirax não é recomendado para administração como monoterapia e deve ser usado em associação com outros medicamentos para o tratamento da infeção 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 Viekirax com e sem dasabuvir e 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.

Viekirax está contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado a grave (Child-Pugh B ou C) (ver secções 4.2, 4.3, 4.8 e 5.2).

Nos doentes com cirrose:

- Devem ser monitorizados os sinais e sintomas clínicos de descompensação hepática (tais como ascite, encefalopatia hepática, rutura de varizes esofágicas).
- Devem ser efetuadas 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.
- Deve ser descontinuado o tratamento em doentes que desenvolvam evidência de descompensação hepática.

Aumentos de ALT

Durante os ensaios clínicos com Viekirax e dasabuvir 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 Viekirax e dasabuvir 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 (cerca de 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 Viekirax com ou sem dasabuvir (ver secções 4.3 e 4.5).

Apesar dos aumentos de ALT associados ao Viekirax e dasabuvir 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 descoradas, 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 Viekirax 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.

Utilização com tacrolímus, sirolímus e everolímus

A coadministração de Viekirax e dasabuvir com tacrolímus sistémico, sirolímus ou everolímus aumenta as concentrações do imunossupressor devido à inibição do CYP3A pelo ritonavir (ver secção 4.5). Foram observados acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais quando Viekirax e dasabuvir foram coadministrados com tacrolímus sistémico, sendo exetável um risco semelhante com sirolímus e everolímus.

Deve evitar-se a administração concomitante de tacrolímus ou sirolímus com Viekirax e dasabuvir a menos que os benefícios superem os riscos. Se o tacrolímus ou o sirolímus são utilizados em associação com Viekirax e dasabuvir, deve ter-se precaução, e seguir as dosagens e os procedimentos de monitorização recomendados na secção 4.5. O everolímus não pode ser utilizado devido à falta de dosagens adequadas para ajuste de dose.

As concentrações de tacrolímus ou sirolímus no sangue total devem ser monitorizadas desde o início e ao longo da coadministração com Viekirax e dasabuvir e a dose e/ou a frequência da administração devem ser ajustadas conforme necessário. Os doentes devem ser frequentemente monitorizados para qualquer alteração na função renal ou reações adversas associadas com o tacrolímus/sirolímus. Consultar o Resumo das Características do Medicamento do tacrolímus ou sirolímus para informação adicional sobre dosagem e monitorização.

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 Viekirax não foi estabelecida em doentes com infeção pelo VHC de genótipos 2, 3, 5 e 6; pelo que Viekirax não deve ser utilizado para tratar doentes infetados por estes genótipos.

Coadministração com outros antivirais de ação direta contra o VHC

A segurança e eficácia de Viekirax foram estabelecidas em associação com dasabuvir e/ou ribavirina. A coadministração de Viekirax com outros antivirais não foi estudada e, como tal, não pode ser recomendada.

Recomeço do tratamento

A eficácia de Viekirax em doentes previamente expostos ao Viekirax, ou aos medicamentos da mesma classe (inibidores da NS3/4A ou inibidores da NS5A), não foi demonstrada. Relativamente a resistência cruzada, ver também secção 5.1.

Utilização com glucocorticoides metabolizados pelo CYP3A (por exemplo fluticasona)

Recomenda-se precaução ao administrar Viekirax com fluticasona ou outros glucocorticoides que são metabolizados pelo CYP3A4. A utilização concomitante de glucocorticoides inalatórios metabolizados pelo CYP3A4 pode aumentar a exposição sistémica aos glucocorticoides, tendo sido notificados casos de síndrome de Cushing e subsequente supressão das suprarrenais em regimes contendo ritonavir. A utilização concomitante de Viekirax e glucocorticoides, em particular a utilização prolongada, só deve ser iniciada se o potencial benefício do tratamento superar o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.5).

Utilização com colchicina

A interação entre Viekirax com ou sem dasabuvir e colchicina não foi avaliada. Recomenda-se uma redução da dose de colchicina ou uma interrupção do tratamento com colchicina em doentes com função renal ou hepática normal se for necessário o tratamento com Viekirax com ou sem dasabuvir (ver secção 4.5). Em doentes com compromisso renal ou hepático, a utilização de colchicina com Viekirax com ou sem dasabuvir está contraindicada (ver secções 4.3 e 4.5).

Utilização com estatinas

A sinvastatina, lovastatina e atorvastatina estão contraindicadas (ver secções 4.3 e 4.5).

Rosuvastatina

É expectável que Viekirax com dasabuvir 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). Quando associada ao

Viekirax sem dasabuvir, o aumento da rosuvastatina é menos pronunciado. Nesta associação, a dose diária máxima de rosuvastatina deve ser 10 mg (ver secção 4.5, Tabela 2).

Pitavastatina e fluvastatina

As interações entre pitavastatina e fluvastatina e Viekirax não foram investigadas. Teoricamente, é expectável que Viekirax com e sem dasabuvir aumente a exposição à pitavastatina e fluvastatina. Durante o tratamento com Viekirax 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

A dose baixa de ritonavir, que faz parte da associação de dose fixa de Viekirax, 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 Viekirax.

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 Viekirax e dasabuvir, se administrados ao mesmo tempo. De notar que, o atazanavir deve ser tomado sem ritonavir, uma vez que Viekirax fornece 100 mg de ritonavir uma vez por dia. 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 Viekirax e dasabuvir, 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 Viekirax fornece 100 mg de ritonavir uma vez por dia.

Estão contraindicados outros inibidores de protease do VIH para além de atazanavir e darunavir (por exemplo, indinavir, saquinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) (ver secção 4.3).

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 Viekirax e dasabuvir, 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.

Depressão ou doença psiquiátrica

Foram reportados casos de depressão e mais raramente de ideação suicida e tentativa de suicídio com Viekirax com ou sem dasabuvir em associação com ribavirina na maioria dos casos. Embora alguns casos tenham história prévia de depressão, doença psiquiátrica e/ou abuso de substâncias, uma relação causal com Viekirax com ou sem dasabuvir não pode ser excluída. Recomenda-se precaução em doentes com uma história pré-existente de depressão ou doença psiquiátrica. Os doentes e cuidadores devem ser instruídos no sentido de notificar o prescriptor de quaisquer alterações de comportamento ou humor e de alguma ideação suicida.

Utilização em doentes com diabetes

Após o início do tratamento com antivírico de ação direta, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glucose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glucose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com antivírico de ação direta devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, os seus medicamentos para a diabetes devem ser alterados. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com antivírico de ação direta.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Viekirax pode ser administrado com ou sem dasabuvir. 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). Exemplos de indutores enzimáticos contraindicados são indicados na secção 4.3.

Interações farmacocinéticas

Potencial para Viekirax 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 Viekirax com ou sem dasabuvir. Ver Tabela 2 para orientação sobre potenciais interações com outros medicamentos e recomendações posológicas.

Medicamentos metabolizados pelo CYP3A4

O ritonavir é um inibidor forte do CYP3A. A coadministração de Viekirax com ou sem dasabuvir com medicamentos principalmente metabolizados pelo CYP3A pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos. Os medicamentos cuja depuração é altamente dependente do CYP3A e cujos níveis plasmáticos elevados estão associados a acontecimentos graves estão contraindicados (ver secção 4.3 e Tabela 2).

Os substratos do CYP3A avaliados nos estudos de interação medicamentosa que podem requerer um ajuste de dose e/ou monitorização clínica incluem (ver Tabela 2) ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, amlodipina, rilpivirina e alprazolam. Exemplos de outros substratos do

CYP3A4 que podem requerer um ajuste de dose e/ou monitorização clínica incluem bloqueadores dos canais de cálcio (por exemplo nifedipina), e trazodona. Apesar da buprenorfina e zolpidem serem também metabolizados pelo CYP3A, os estudos de interação medicamentosa indicam que não é necessário ajuste de dose quando coadministrados com Viekirax com ou sem dasabuvir (ver Tabela 2).

Medicamentos transportados pela família OATP e OCT1

O paritaprevir é um inibidor dos transportadores de captação hepáticos OATP1B1 e OATP1B3, e paritaprevir e ritonavir são inibidores de OATP2B1. O ritonavir é um inibidor *in vitro* de OCT1, mas a sua relevância clínica é desconhecida. A coadministração de Viekirax com ou sem dasabuvir com medicamentos que são substratos de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 ou OCT1 pode aumentar as concentrações plasmáticas destes substratos de transportadores, requerendo potencialmente ajuste de dose/monitorização clínica. Tais medicamentos incluem algumas estatinas (ver Tabela 2), fexofenadina, repaglinida e antagonistas dos recetores da angiotensina II (por exemplo, valsartan).

Os substratos da OATP1B1/3 avaliados nos estudos de interação medicamentosa incluem pravastatina e rosuvastatina (ver Tabela 2).

Medicamentos transportados pelo BCRP

O paritaprevir, o ritonavir e o dasabuvir são inibidores do BCRP *in vivo*. A coadministração de Viekirax com ou sem dasabuvir 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).

Os substratos de BCRP avaliados nos estudos de interação medicamentosa incluem rosuvastatina (ver Tabela 2).

Medicamentos transportados pela gp-P no intestino

Embora o paritaprevir, o ritonavir e o dasabuvir sejam inibidores da gp-P *in vitro*, não foi observada alteração significativa na exposição à digoxina substrato gp-P quando administrada com Viekirax e dasabuvir. No entanto, a coadministração de digoxina com Viekirax sem dasabuvir pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas (ver Tabela 2). Viekirax pode aumentar a exposição plasmática de medicamentos que são sensíveis à atividade alterada da gp-P intestinal (como o dabigatran etexilato).

Medicamentos metabolizados pela glucuronidação (UGT1A1)

O paritaprevir, o ombitasvir e o dasabuvir são inibidores do UGT1A1. A coadministração de Viekirax com ou sem 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.

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C19

A coadministração de Viekirax com ou sem dasabuvir 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 CYP2C19 avaliados nos estudos de interação medicamentosa incluem omeprazol e escitalopram (ver Tabela 2).

Medicamentos metabolizados pelo CYP2C9

Viekirax administrado com ou sem dasabuvir não afetou as exposições do 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

Viekirax administrado com ou sem dasabuvir não afetou as exposições do 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 ombitasvir, o paritaprevir, e o ritonavir não inibem os transportadores de aniões orgânicos (OAT1) *in vivo* como demonstrado pela falta de interação com o tenofovir (substrato OAT1). Estudos *in vitro* mostram que ombitasvir, paritaprevir, e ritonavir não são inibidores 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 Viekirax com ou sem 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 ombitasvir, paritaprevir, e dasabuvir

Medicamentos que inibem o CYP3A4

A coadministração de Viekirax com ou sem dasabuvir com inibidores fortes do CYP3A pode aumentar as concentrações de paritaprevir (ver secção 4.3 e Tabela 2).

Indutores enzimáticos

É expectável que a coadministração de Viekirax e dasabuvir com medicamentos que são indutores enzimáticos fortes ou moderados diminua as concentrações plasmáticas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir e dasabuvir e reduza o seu efeito terapêutico. Os indutores enzimáticos contraindicados são indicados na secção 4.3 e Tabela 2.

Medicamentos que inibem o CYP3A4 e proteínas de transporte

O paritaprevir é eliminado através do metabolismo mediado pelo CYP3A4 e excreção biliar (substrato dos transportadores hepáticos OATP1B1, gp-P e BCRP). Recomenda-se precaução se Viekirax for coadministrado com medicamentos que são ambos inibidores moderados do CYP3A4 e inibidores de transportadores múltiplos (gp-P, BCRP e/ou OATP1B1/OATP1B3). Estes medicamentos podem apresentar aumentos clinicamente relevantes na exposição ao paritaprevir (por exemplo, ritonavir com atazanavir, eritromicina, diltiazem ou verapamilo).

Medicamentos que inibem proteínas de transporte

Os inibidores potentes da gp-P, BCRP, OATP1B1 e/ou OATP1B3 têm o potencial para aumentar a exposição ao paritaprevir. Não é expectável que a inibição destes transportadores revele aumentos clinicamente relevantes na exposição a ombitasvir e dasabuvir.

Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Dado que a função hepática se pode alterar durante o tratamento com Viekirax administrado com ou sem dasabuvir, é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, *International Normalised Ratio*).

Estudos de interação medicamentosa

As recomendações para coadministração de Viekirax com e sem dasabuvir 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 Viekirax com ou sem dasabuvir, 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 Viekirax ou Viekirax com dasabuvir, as doses devem ser reajustadas após a administração de Viekirax ou de Viekirax com dasabuvir ter sido concluída.

A Tabela 2 apresenta o efeito da Razão das Médias dos Quadrados Mínimos (Intervalo de Confiança de 90%) na concentração de Viekirax com ou sem dasabuvir e medicamentos concomitantes.

A magnitude das interações quando administrado com os medicamentos indicados na Tabela 2 é semelhante ($\leq 25\%$ de diferença na Razão das Médias dos Mínimos Quadrados) para Viekirax com ou sem dasabuvir, exceto indicação em contrário. As interações medicamentosas foram avaliadas para o regime de Viekirax e dasabuvir, mas não para o regime de Viekirax sem dasabuvir, com carbamazepina, furosemida, zolpidem, darunavir duas vezes por dia, darunavir (administração à noite), atazanavir (administração à noite), rilpivirina, abacavir/lamivudina, dolutegravir, metformina, sulfametoxazol/trimetoprim, ciclobenzaprina, carisoprodo, hidrocodona/paracetamol ou diazepam. Assim, para estes medicamentos, os resultados e as recomendações posológicas do regime de Viekirax e dasabuvir podem ser extrapolados para Viekirax sem dasabuvir.

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.

Tabela 2. Interações entre Viekirax com ou sem dasabuvir e outros medicamentos

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C_{max}	AUC	C_{min}	Comentários Clínicos
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES ALFA-1-ADRENÉRGICOS						
Alfuzosina Mecanismo: Inibição do CYP3A pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: \uparrow Alfuzosina				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).

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.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ sulfassalazina				Recomenda-se precaução quando sulfassalazina é coadministrada com Viekirax com ou sem dasabuvir.
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA						
Valsartan Losartan Candesartan Mecanismo: Inibição de CYP3A4 e/ou OATP1B pelo paritaprevir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ valsartan ↑ losartan ↑ candesartan				Recomenda-se monitorização clínica e redução da dose dos antagonistas dos receptores da angiotensina quando coadministrados com Viekirax com ou sem dasabuvir.
ANTIANGINOSOS /ANTIARRÍTMICOS						
Amiodarona Disopiramida Dronedarona Quinidina Ranolazina Mecanismo: Inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ amiodarona ↑ disopiramida ↑ dronedarona ↑ quinidina ↑ ranolazina				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
Digoxina 0,5 mg dose única Mecanismo: inibição da gp-P pelo paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↔ 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.
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98- 1,03)	0,99 (0,96- 1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81- 1,08)	0,92 (0,82- 1,02)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91- 1,02)	0,99 (0,92- 1,07)	
	Viekirax sem dasabuvir	↑ digoxina	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21- 1,54)	1,24 (1,07- 1,43)	Redução da dose de digoxina em 30-50%.
		↔ ombitasvir ↔ paritaprevir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			Recomenda-se uma monitorização adequada dos níveis séricos da digoxina.

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
ANTIBIÓTICOS (ADMINISTRAÇÃO SISTÊMICA)						
Claritromicina Telitromicina Mecanismo: inibição de CYP3A4/gp-P por claritromicina e ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ claritromicina ↑ telitromicina ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
Eritromicina Mecanismo: inibição de CYP3A4/gp-P por eritromicina, paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ eritromicina ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				A administração de Viekirax com ou sem dasabuvir com eritromicina pode resultar no aumento das concentrações de eritromicina e paritaprevir. Recomenda-se precaução.
Ácido Fusídico Mecanismo: inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ ácido fusídico				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
Sulfametoxazol, Trimetoprim 800/160 mg duas vezes por dia Mecanismo: aumento de dasabuvir possivelmente devido à inibição do CYP2C8 pelo trimetoprim	Viekirax + dasabuvir	↑ 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 Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↑ trimetoprim	1, 17 (1, 12– 1, 22)	1, 22 (1, 18– 1, 26)	1, 25 (1, 19– 1, 31)	
		↔ ombitasvir	0, 88 (0, 83– 0, 94)	0, 85 (0, 80– 0, 90)	NA	
		↓ paritaprevir	0, 78 (0, 61– 1, 01)	0, 87 (0, 72– 1, 06)	NA	
		↑ dasabuvir	1, 15 (1, 02– 1, 31)	1, 33 (1, 23– 1, 44)	NA	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado: efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir				

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
MEDICAMENTOS ANTICANCERÍGENOS/INIBIDORES DE CINASE						
Encorafenib Mecanismo: Inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ encorafenib				A coadministração pode resultar num risco aumentado de acontecimentos adversos. Consultar o RCM de encorafenib para informação detalhada sobre a coadministração com inibidores potentes de CYP3A.
Apalutamida Enzalutamida Mitotano Mecanismo: indução de CYP3A4 por apalutamida, enzalutamida, ou mitotano.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
Fostamatinib Mecanismo: Inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ fostamatinib				A coadministração pode resultar num risco aumentado de acontecimentos adversos. Consultar o RCM de fostamatinib para informação detalhada sobre a coadministração com inibidores potentes de CYP3A.
Ibrutinib Mecanismo: Inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ ibrutinib				A coadministração pode resultar num risco aumentado de acontecimentos adversos. Consultar o RCM de ibrutinib para informação detalhada sobre a coadministração com inibidores potentes de CYP3A.
Imatinib Mecanismo: inibição de	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ imatinib				Recomenda-se monitorização clínica e redução da dose de imatinib.

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos	
BCRP pelo paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.							
ANTICOAGULANTES							
Varfarina 5 mg dose única e outros antagonistas da vitamina K	Viekirax + dasabuvir	↔ 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 Viekirax ± dasabuvir.	
		↔ S-varfarina	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)		
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)		
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)		
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)		
	Viekirax sem dasabuvir	↔ R-varfarina	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.				
		↔ S-varfarina					
		↔ paritaprevir					
		↔ ombitasvir					
	Dabigatrano etexilato Mecanismo: inibição de gp-P intestinal pelo paritaprevir e ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ dabigatrano etexilato				Viekirax sem dasabuvir 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	Viekirax + dasabuvir	↔ 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)		
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA		

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos	
Mecanismo: indução do CYP3A4 pela carbamazepina.		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA		
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	NA		
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado: efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.					
Fenobarbital Mecanismo: Indução do CYP3A4 pelo fenobarbital.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).	
Fenitoína Mecanismo: indução do CYP3A4 pela fenitoína.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).	
S-mefenitoína Mecanismo: indução do CYP2C19 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↓ S- mefenitoína				Pode ser necessária a monitorização clínica e ajuste de dose para s-mefenitoína.	
ANTIDEPRESSIVOS							
Escitalopram 10 mg dose única	Viekirax + dasabuvir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	Não é necessário ajuste da dose para escitalopram.	
		↑ S-Desmetil citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA		
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)		
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)		
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)		
	Viekirax sem dasabuvir	↓ escitalopram	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.				
		↔ S-Desmetil citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	NA		
		↔ ombitasvir					

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos	
		↔ paritaprevir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.				
Duloxetina 60 mg dose única	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetina	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NA	Não é necessário ajuste da dose para duloxetina. Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com ou sem dasabuvir.	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)		
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)		
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)		
	Viekirax sem dasabuvir	↔ duloxetina	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.				
		↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.				
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)		
Trazodona Mecanismo: inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ trazodona			A trazodona deve ser utilizada com precaução e pode ser considerada uma dose mais baixa de trazodona.		
HORMONA ANTIDIURÉTICA							
Conivaptan Mecanismo: inibição CYP3A4/gp-P por conivaptan e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ conivaptan ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir			A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).		
ANTIFÚNGICOS							
Cetoconazol 400 mg uma vez por dia Mecanismo: inibição do CYP3A4/gp-P por cetoconazol e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir.	Viekirax com dasabuvir	↑ cetoconazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).	
		↔ 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		
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA		

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
	Viekirax sem dasabuvir	↑ cetoconazol	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	NA	
Itraconazol Posaconazol Mecanismo: inibição do CYP3A4 e/ou gp-P por itraconazol, posaconazol e paritaprevir/ri tonavir/ombit asvir.	Viekirax + dasabuvir Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
Voriconazol Mecanismo: indução do CYP2C19 e inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Esperado em metabolizadores extensos de CYP2C19: ↓ voriconazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir Não estudado. Esperado em metabolizadores fracos de CYP2C19: ↑ voriconazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
MEDICAMENTOS ANTIGOTA						
Colchicina Mecanismo: inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ colchicina				Recomenda-se uma redução da dose de colchicina ou uma interrupção do tratamento com colchicina em doentes com função renal ou hepática normal se for necessário o tratamento com Viekirax com ou sem dasabuvir. Em doentes com compromisso renal ou hepático, a utilização de colchicina está

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
						contraindicada com Viekirax com ou sem dasabuvir (ver secção 4.3 e 4.4).
ANTI-HISTAMÍNICOS						
Astemizol Terfenadina Mecanismo: inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ astemizol/terfenadina				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
Fexofenadina Mecanismo: inibição de OATP1B1 pelo paritaprevir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ fexofenadina				Recomenda-se precaução quando Viekirax com ou sem dasabuvir é coadministrado com fexofenadina.
ANTIDISLIPIDÉMICOS						
Gemfibrozil 600 mg duas vezes por dia Mecanismo: o aumento da exposição ao dasabuvir é possivelmente e devido à inibição do CYP2C8 e o aumento de paritaprevir ocorre possivelmente e devido à inibição do OATP1B1 pelo gemfibrozil.	Paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18- 1,61)	NA	A utilização concomitante de Viekirax com dasabuvir está contraindicada (ver secção 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05- 13,99)	NA	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado; Não é expectável interação quando o gemfibrozil é utilizado em associação com Viekirax sem dasabuvir.				Não é necessário ajuste da dose de gemfibrozil. Não é necessário ajuste da dose para Viekirax.
Lomitapida Mecanismo: Inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ lomitapida				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
ANTIMICOBACTERIANOS						
Rifampicina Mecanismo: Indução do CYP3A4 pela	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
rifampicina.						
ANTIPSICÓTICOS						
Lurasidona Pimozida Quetiapina Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ pimozida ↑ quetiapina ↑ lurasidona				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
ANTIPLAQUETÁRIOS						
Ticagrelor Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ ticagrelor				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
ANTIHIPERGLICÉMICOS ORAIS DA CLASSE DAS BIGUANIDAS						
Metformina 500 mg dose única	Viekirax + dasabuvir	↓ 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 Viekirax com e sem dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87-0,98)	1,01 (0,97- 1,05)	1,01 (0,98- 1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44-0,91)	0,80 (0,61- 1,03)	1,22 (1,13- 1,31)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74-0,93)	0,86 (0,78- 0,94)	0,95 (0,84- 1,07)	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO						
Amlodipina 5 mg dose única Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ 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.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97- 1,04)	1,00 (0,97- 1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68- 0,88)	0,88 (0,80- 0,95)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96- 1,06)	0,95 (0,89- 1,01)	
Viekirax sem dasabuvir	Não estudado: efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.					

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos	
Diltiazem Verapamilo Mecanismo: inibição de CYP3A4/gp-P.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ diltiazem, verapamilo ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir				Aconselha-se precaução devido ao aumento esperado nas exposições ao paritaprevir. Recomenda-se redução da dose e monitorização clínica dos bloqueadores dos canais de cálcio quando são coadministrados com Viekirax com e sem dasabuvir.	
Nifedipina Mecanismo: inibição de CYP3A4	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ nifedipina				Recomenda-se redução da dose e monitorização clínica dos bloqueadores dos canais de cálcio quando são coadministrados com Viekirax com e sem dasabuvir.	
CONTRACETIVOS							
Etinilestradiol /norgestimato 0,035/ 0,25 mg uma vez por dia Mecanismo: possivelmente devido à inibição de UGT pelo paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	↔ 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)		
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88-1,12)		
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)		
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)		

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
Noretindrona (pílula apenas com progestina) 0,35 mg uma vez por dia	Viekirax + dasabuvir	↔ 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 Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94- 1,04)	0,97 (0,90- 1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96- 1,57)	1,43 (1,13- 1,80)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85- 1,09)	0,95 (0,80- 1,13)	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
DIURÉTICOS						
Furosemida 20 mg dose única Mecanismo: possivelmente e devido à inibição de UGT1A1 pelo paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemida	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00- 1,17)	NA	Os doentes devem ser monitorizados relativamente a efeitos clínicos; pode ser considerada uma redução da dose de furosemida até 50% . Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01- 1,12)	1,12 (1,08- 1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70- 1,21)	1,26 (1,16- 1,38)	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96- 1,23)	1,06 (0,98- 1,14)	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir				
DERIVADOS DA CRAVAGEM DO CENTEIO						
Ergotamina Dihidroergota mina Ergonovina Metilergometr ina Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ derivados da cravagem do centeio				A utilização concomitante está contraíndicada (ver secção 4.3).

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
GLUCOCORTICOIDES (INALATÓRIOS)						
Fluticasona Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ fluticasona				A utilização concomitante de fluticasona pode aumentar as exposições sistêmicas de fluticasona. A utilização concomitante de Viekirax e fluticasona, em particular a utilização prolongada, só deve ser iniciada se o potencial benefício do tratamento superar o risco dos efeitos sistêmicos dos corticosteroides (ver secção 4.).
MODIFICADORES DA MOTILIDADE GI (PROPULSIVO)						
Cisaprida Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ cisaprida				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
ANTIVIRAIS ANTI-VHC						
Sofosbuvir 400 mg uma vez por dia Mecanismo: inibição de BCRP e da gp-P pelo paritaprevir, ritonavir e dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ 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 Viekirax com ou sem dasabuvir .
		↑ GS- 331007	1,02 (0,90-1,16)	1,27 (1,14-1,42)	NA	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84-1,03)	0,93 (0,87-0,99)	0,92 (0,88- 0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65-1,01)	0,85 (0,71-1,01)	0,82 (0,67- 1,01)	
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98-1,22)	1,02 (0,95-1,10)	0,85 (0,76- 0,95)	
Viekirax sem dasabuvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.					

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
PREPARAÇÕES DE PLANTAS MEDICINAIS						
Hipericão (<i>hypericum perforatum</i>) Mecanismo: indução do CYP3A4 pelo hipericão.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
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).						
Atazanavir 300 mg uma vez por dia (tomados ao mesmo tempo) Mecanismo: o aumento das exposições ao paritaprevir pode dever-se à inibição de OATP1B1/B 3 e CYP3A pelo atazanavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ 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 Viekirax com dasabuvir. O atazanavir deve ser administrado ao mesmo tempo que Viekirax com dasabuvir. A dose de ritonavir em Viekirax irá proporcionar um aumento da farmacocinética de atazanavir. Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com dasabuvir. Não é recomendado o tratamento com atazanavir + Viekirax sem dasabuvir - (↑ paritaprevir). A associação de atazanavir e Viekirax + dasabuvir aumenta os níveis de bilirrubina, em particular quando a ribavirina faz parte do regime de tratamento da
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74- 0,94)	0,89 (0,78- 1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34- 2,81)	3,26 (2,06- 5,16)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71- 0,94)	0,79 (0,66- 0,94)	

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
						hepatite C (ver secções 4.4 e 4.8).
	Viekirax sem dasabuvir	↔ atazanavir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08- 3,97)	3,71 (2,87- 4,79)	
		↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11- 1,28)	1,68 (1,44- 1,95)	
uma vez por dia (administrado s com um intervalo de 12 horas)		↔ 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)	
Mecanismo: o aumento das exposições ao paritaprevir pode dever-se à inibição do OATP1B1/B 3 e CYP3A pelo atazanavir e CYP3A pela dose adicional de ritonavir.	Viekirax sem dasabuvir	↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71- 0,92)	0,80 (0,65- 0,98)	
		Não estudado: efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
Darunavir 800 mg uma vez por dia (tomados ao mesmo tempo)	Viekirax + dasabuvir	↓ 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 Viekirax + dasabuvir (a dose de ritonavir em Viekirax vai
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79- 0,94)	0,87 (0,82- 0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04- 1,61)	1,30 (1,09- 1,54)	
Mecanismo: Desconhecido		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78- 1,14)	0,90 (0,76- 1,06)	

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
	Viekirax sem dasabuvir	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84- 1,00)	0,74 (0,63- 0,88)	proporcionar um aumento da farmacocinética de darunavir). Este regime pode ser utilizado na ausência de resistência extensa a IP (ou seja, ausência RAMs associadas a darunavir), ver também secção 4.4. Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com dasabuvir. O darunavir associado ao Viekirax + dasabuvir não é recomendado nos doentes com resistência extensa a IP. O tratamento com darunavir + Viekirax sem dasabuvir não é recomendado (↑ paritaprevir).
		↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir			
		↑ paritaprevir	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36- 2,75)	1,85 (1,41- 2,42)	
Darunavir/ ritonavir 600/100 mg duas vezes por dia Mecanismo: Desconhecido	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74- 0,86)	0,57 (0,48- 0,67)	
↓ ombitasvir		0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66- 0,80)	0,73 (0,64- 0,83)		
↓ paritaprevir		0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44- 0,79)	0,83 (0,69- 1,01)		
↓ dasabuvir		0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62- 0,86)	0,54 (0,49- 0,61)		
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
Darunavir/ ritonavir 800/100 mg uma vez por	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25- 1,43)	0,54 (0,48- 0,62)	
↔ ombitasvir		0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81- 0,93)	0,87 (0,80- 0,95)		

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
dia (administrados com um intervalo de 12 horas)		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
Mecanismo: Desconhecido	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado: efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
Lopinavir / ritonavir 400/100 mg duas vezes por dia ¹ Mecanismo: o aumento das exposições ao paritaprevir pode dever-se à inibição do CYP3A4/transportadores de efluxo pelo lopinavir e dose mais elevada de ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax sem dasabuvir	↔ lopinavir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir			
		↑ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir			
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30-20,84)	
Indinavir Saquinavir Tipranavir Mecanismo: Inibição de CYP3A4 pelos inibidores da protease.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ paritaprevir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES NÃO NUCLEÓSIDOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA						
Rilpivirina ² 25 mg uma vez por dia administrado de manhã, com alimentos	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirina	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	A coadministração de Viekirax com rilpivirina uma vez por dia apenas deve ser considerada em doentes sem prolongamento do intervalo QT conhecido, e sem
		↔ 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)	

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99- 1,38)	1,10 (0,89- 1,37)	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 Viekirax com ou sem dasabuvir.
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado: efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
Efavirenz/ent ricitabina/ten ofovir disoproxil fumarato 600/300/200 mg uma vez por dia Mecanismo: possível indução do CYP3A4 pelo efavirenz.	Viekirax com ou sem dasabuvir	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 efavirenz está contraíndicada (ver secção 4.3).	
Nevirapina Etravirina	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			A utilização concomitante está contraíndicada (ver secção 4.3).	
ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES DA TRANSFERÊNCIA DE CADEIA DA INTEGRASE						
Dolutegravir 50 mg uma vez por dia Mecanismo: possivelmente e devido à inibição do UGT1A1 pelo paritaprevir, dasabuvir e ombitasvir e à inibição do CYP3A4 pelo ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ 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 coadministrado com Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90- 1,00)	0,92 (0,87- 0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67- 1,04)	0,66 (0,59- 0,75)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92- 1,05)	0,92 (0,85- 0,99)	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
Raltegravir 400 mg duas vezes por dia Mecanismo: o aumento das exposições ao raltegravir pode dever-se à inibição de UGT1A1 pelo paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir	Viekirax + dasabuvir	↑ 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 Viekirax com ou sem dasabuvir.
		Não foram observadas alterações clinicamente relevantes nas exposições ao dasabuvir, paritaprevir e ombitasvir (com base na comparação com dados anteriores) durante a coadministração.				
	Viekirax sem dasabuvir	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		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	Viekirax + dasabuvir	↔ 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 coadministrados com Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↓ lamivudina	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado: Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir				
Emtricitabina/tenofovir 200 mg uma vez por dia/300 mg uma vez por dia	Viekirax + dasabuvir	↔ 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 ou Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax sem dasabuvir	↔ emtricitabina	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,062 – 1,21)	
		↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir			
		↔ paritaprevir	1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)	
ANTIVIRAIS ANTI-VIH: POTENCIADOR FARMACOCINÉTICO						
Regimes contendo Cobicistato Mecanismo: inibição de CYP3A4 pelo cobicistato	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE						
Rosuvastatina 5 mg uma vez por dia Mecanismo: inibição de OATP1B pelo paritaprevir e inibição de BCRP pelo paritaprevir, ritonavir ou dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ 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 Viekirax com dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
	Viekirax sem dasabuvir	↑ rosuvastatina	2,61 (2,01 -3,39)	1,33 1,14-1,56	0,65 (0,57-0,74)	A dose diária máxima de rosuvastatina deve ser 10 mg (ver secção 4.4). Não é necessário ajuste da dose para Viekirax.
		↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)	
Pravastatina 10 mg uma vez por dia Mecanismo: inibição de OATP1B1 pelo paritaprevir.	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatina	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Reduzir a dose de pravastatina em 50 %.
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92- 1,38)	1,39 (1,21- 1,59)	
	Viekirax sem dasabuvir	↑ pravastatina	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09- 1,62)	1,28 (0,83- 1,96)	
Fluvastatina Mecanismo: inibição do OATP1B/BC RP pelo paritaprevir. Pitavastatina Mecanismo: inibição do OATP1B pelo paritaprevir	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ fluvastatina ↑ pitavastatina				Não se recomenda a utilização concomitante com fluvastatina e pitavastatina (ver secção 4.4). Durante o tratamento com Viekirax recomenda-se uma suspensão temporária de pitavastatina e fluvastatina. Se for necessário um tratamento com estatinas durante o período de tratamento, é possível uma mudança para uma dose reduzida de pravastatina ou rosuvastatina.
Lovastatina Sinvastatina Atorvastatina Mecanismo: inibição de CYP3A4/OA TP1B	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ lovastatina, sinvastatina, atorvastatina				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
IMUNOSSUPRESSORES						
Ciclosporina 30 mg uma vez por dia dose única ³ Mecanismo: o efeito na ciclosporina é	Viekirax + dasabuvir	↑ ciclosporina	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73- 7,14)	15,8 (13,81- 18,09)	Quando iniciar a coadministração com Viekirax, deverá ser administrado um quinto da dose diária total de ciclosporina uma vez por dia com
		↔ 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
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.		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	Viekirax. Monitorizar os níveis da ciclosporina e ajustar a dose e/ou a frequência da administração conforme necessário. Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com ou sem dasabuvir.
	Viekirax sem dasabuvir	↑ ciclosporina	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)	
Everolímus 0,75 mg dose única Mecanismo: o efeito no everolímus deve-se à inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ everolímus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9) ⁴	Não se recomenda a utilização concomitante de Viekirax com everolímus devido ao aumento significativo das exposições do everolímus, cuja dose não pode ser adequadamente ajustada através das dosagens disponíveis (ver secção 4.4).
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
Sirolímus 0,5 mg dose única ⁵ Mecanismo: o efeito no sirolímus deve-se à inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ sirolímus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45-8)	19,6 (16,7-22,9) ⁶	Não se recomenda a utilização concomitante de sirolímus com Viekirax e dasabuvir a menos que os benefícios superem os riscos (ver secção 4.4). Se sirolímus for coadministrado com Viekirax + dasabuvir, administrar 0,2 mg de sirolímus duas vezes por semana (a cada 3 ou 4 dias nos mesmos dois dias em cada semana), As concentrações de sirolímus no sangue devem ser
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
						<p>monitorizadas a cada 4 a 7 dias, até que 3 valores mínimos consecutivos demonstrem concentrações estáveis de sirolímus. A dose e/ou a frequência da administração de Sirolímus deverá ser ajustada conforme necessário.</p> <p>5 dias após a conclusão do tratamento de Viekirax + dasabuvir, a dose de sirolímus e a frequência da administração anterior ao tratamento com Viekirax deverá ser restabelecida, mantendo uma monitorização de rotina das concentrações de sirolímus no sangue.</p>
Tacrolímus 2 mg dose única ⁷ Mecanismo: o efeito no tacrolímus deve-se à inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ tacrolímus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	A utilização concomitante de tacrolímus com Viekirax e dasabuvir não está recomendada, a menos que os benefícios superem os riscos (ver secção 4.4). Se o tacrolímus for usado em associação com Viekirax e dasabuvir, o tacrolímus não deverá ser administrado no dia de início do tratamento com Viekirax e
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
	Viekirax sem dasabuvir	↑ tacrolímus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	
		↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
↓ paritaprevir						

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
						<p>dasabuvir. No dia seguinte ao início do Viekirax e dasabuvir: reiniciar tacrolímus numa dose reduzida baseado nas concentrações de tacrolímus no sangue. A dose recomendada de tacrolímus é 0,5 mg a cada 7 dias.</p> <p>As concentrações de tacrolímus no sangue total devem ser monitorizadas desde o início e ao longo da coadministração com Viekirax e dasabuvir e a dose e/ou a frequência da administração deve ser ajustada conforme necessário. Após a conclusão do tratamento com Viekirax e dasabuvir, a dose e a frequência da administração apropriadas de tacrolímus deve ser guiada pela avaliação das concentrações de tacrolímus no sangue.</p>
AGONISTAS BETA INALATÓRIOS						
Salmeterol Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ salmeterol				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
SECRETAGOGOS DE INSULINA						
Repaglinida Mecanismo: inibição do OATP1B1	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ repaglinida				A repaglinida deve ser utilizada com precaução e pode ser necessária uma dose mais baixa de

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
pelo paritaprevir.						trazodona quando administrada com Viekirax com ou sem dasabuvir.
RELAXANTES MUSCULARES						
Carisoprodol 250 mg dose única Mecanismo: indução do CYP2C19 pelo ritonavir	Viekirax com dasabuvir	↓ 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 cl clinicamente indicado.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92- 0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02- 1,27)	
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92- 1,10)	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
Ciclobenzapri na 5 mg dose única Mecanismo: redução possivelmente devida à indução do CYP1A2 pelo ritonavir	Viekirax com dasabuvir	↓ Ciclobenzap rina	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 cl clinicamente indicado.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	1,00 (0,97-1,03)	1,01 (0,98- 1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99-1,32)	1,13 (1,00-1,28)	1,13 (1,01- 1,25)	
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90-1,07)	1,01 (0,96-1,06)	1,13 (1,07- 1,18)	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS						
Paracetamol (administrado em dose fixa hidrocodona/p aracetamol) 300 mg dose única	Viekirax + dasabuvir	↔ 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 Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93-1,10)	0,97 (0,93-1,02)	0,93 (0,90- 0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80-1,27)	1,03 (0,89-1,18)	1,10 (0,97- 1,26)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01- 1,26)	1,12 (1,05- 1,19)	1,16 (1,08- 1,25)	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
Hidrocodona (administrada	Viekirax + dasabuvir	↑ hidrocod ona	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	Uma redução da dose de

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos	
em dose fixa hidrocodona/p aracetamol)		As alterações observadas para o ombitasvir, paritaprevir e dasabuvir são idênticas às indicadas acima para o paracetamol.				hidrocodona em 50% e/ou monitorização clínica devem ser consideradas quando administradas com Viekirax com ou sem dasabuvir.	
5 mg dose única	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.					
Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir							
OPIÁCEOS							
Metadona 20-120 mg uma vez por dia ⁸	Viekirax + dasabuvir	↔ 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 Viekirax com ou sem dasabuvir.	
		↔ S-metadona	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)		
	↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (com base na comparação com um estudo cruzado)						
	Viekirax sem dasabuvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.					
Buprenorfina/naloxona 4-24 mg/1-6 mg uma vez por dia ⁸ Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir e inibição de UGT pelo paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ 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 e Viekirax com ou sem dasabuvir.	
		↑ norbuprenorfina	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)		
		↑ naloxona	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA		
	↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (com base na comparação com um estudo cruzado)						
	Viekirax sem dasabuvir	↑ buprenorfina	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)		
↑ norbuprenorfina		A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.					
↔ naloxona							
				↔ ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir (com base na comparação com um estudo cruzado)			
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE (PDE5)							
Sildenafil (quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar)	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ sildenafil				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).	

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.						
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÔES						
Omeprazol 40 mg uma vez por dia Mecanismo: indução do CYP2C19 pelo ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Se for clinicamente indicado utilizar doses mais elevadas de omeprazol. Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax sem dasabuvir	↓ omeprazol	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NA	
		↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
Esomeprazol Lansoprazol Mecanismo: indução do CYP2C19 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↓ esomeprazol, lansoprazol			Se clinicamente indicado, podem ser necessárias doses mais elevadas de esomeprazol/lansoprazol.	
SEDATIVOS / HIPNÓTICOS						
Zolpidem 5 mg dose única	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	Não é necessário ajuste da dose para zolpidem. Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				

Medicament o/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
Alprazolam 0,5 mg dose única Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15- 1,55)		Recomenda-se a monitorização clínica dos doentes. Pode ser considerada uma diminuição da dose de alprazolam com base na resposta clínica. Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96- 1,04)	0,98 (0,93- 1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73- 1,27)	1,12 (1,02- 1,23)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87- 1,11)	1,00 (0,87- 1,15)	
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
Midazolam oral Triazolam Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ midazolam ou triazolam				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3) Se midazolam parentérico for coadministrado com Viekirax com ou sem dasabuvir, deve ser efetuada monitorização clínica rigorosa de depressão respiratória e/ou sedação prolongada e deve ser considerado o ajuste da dose.
Diazepam 2 mg dose única Mecanismo: indução do CYP2C19 pelo ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↓ 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	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
HORMONAS DA TIROIDE						
Levotiroxina Mecanismo: Inibição de UGT1A1 por paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ levotiroxina				Monitorização clínica e ajuste de dose podem ser necessários para a levotiroxina.
<p>1. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg uma vez por dia (administrado à noite) foi também administrado com Viekirax com ou sem dasabuvir. 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 Viekirax com ou sem dasabuvir.</p> <p>2. Rilpivirina também foi administrada à noite com alimentos e quatro horas após o jantar com Viekirax + dasabuvir em outros dois braços do estudo. O efeito sobre as exposições da rilpivirina foi semelhante ao observado quando a rilpivirina foi administrada de manhã com alimentos com Viekirax + dasabuvir (indicado na tabela acima).</p> <p>3. Ciclosporina 100 mg administrado isoladamente, 10 mg administrado com Viekirax e 30 mg administrado com Viekirax + dasabuvir. As razões de dose de ciclosporina normalizadas são apresentadas para interação com Viekirax com ou sem dasabuvir.</p> <p>4. C₁₂:= concentração 12 horas após uma dose única de everolímus.</p> <p>5. Sirolímus 2 mg foi administrado isoladamente, 0,5 mg com Viekirax + dasabuvir. As razões de dose de sirolímus normalizadas são apresentadas para a interação com Viekirax + dasabuvir.</p> <p>6. C₂₄:= concentração 24 horas após uma dose única de ciclosporina, tacrolímus ou sirolímus.</p> <p>7. Tacrolímus 2 mg foi administrado isoladamente, 0,5 mg com Viekirax e 2 mg foi administrado com Viekirax + dasabuvir. As razões de dose de tacrolímus normalizadas são apresentadas para interação com Viekirax com ou sem dasabuvir.</p> <p>8. Parâmetros de dose normalizada relatados para metadona, buprenorfina e naloxona.</p> <p>Nota: As doses usadas para Viekirax e dasabuvir 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. Viekirax com ou sem dasabuvir 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 Viekirax 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. O etinilestradiol está contraindicado em associação com Viekirax (ver secções 4.3 e 4.4).

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.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de Viekirax em mulheres grávidas é muito limitada. Estudos com ombitasvir e paritaprevir/ritonavir em animais revelaram malformações (ver secção 5.3). O risco potencial para humanos é desconhecido. Viekirax não deve ser utilizado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes.

Se a ribavirina for coadministrada com Viekirax, 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 paritaprevir/ritonavir ou ombitasvir e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de substância ativa 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 Viekirax, 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 Viekirax 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 efeitos de dasabuvir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Os doentes devem ser informados que foi notificada fadiga durante o tratamento com Viekirax em associação com dasabuvir e ribavirina (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em indivíduos a receber Viekirax e dasabuvir 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.

Tabela de reações adversas

O resumo de segurança baseia-se em dados agrupados de ensaios clínicos de fase 2 e 3 em indivíduos que receberam Viekirax e dasabuvir com ou sem ribavirina. A maioria das reações adversas apresentadas na Tabela 3 foi de gravidade de grau 1 nos regimes contendo Viekirax e dasabuvir.

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 a medicamentos identificadas com Viekirax em associação com dasabuvir com ou sem ribavirina

Frequência	Viekirax + dasabuvir + ribavirina* N = 2.044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>		
Frequentes	Anemia	
<i>Doenças do sistema imunitário</i>		
Frequência desconhecida	Reações anafiláticas	Reações anafiláticas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>		
Pouco frequentes	Desidratação	
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		
Muito frequentes	Insónia	
<i>Doenças gastrointestinais</i>		
Muito frequentes	Náuseas, Diarreia	
Frequentes	Vômitos	
<i>Afeções hepatobiliares</i>		
Frequência desconhecida	Descompensação hepática e insuficiência hepática	Descompensação hepática e insuficiência hepática
<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 infectados 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 selecionadas

Em comparação com indivíduos sem cirrose, em indivíduos com cirrose compensada houve um aumento na taxa de hiperbilirrubinemia indireta quando ribavirina fez parte do regime.

Anomalias laboratoriais

A Tabela 4 descreve as alterações nos parâmetros laboratoriais selecionados. 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)
	Viekirax e dasabuvir + ribavirina 12 semanas N = 770 n (%)	Viekirax e dasabuvir 12 semanas N = 509 n (%)	Viekirax e dasabuvir + 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 de acordo com o teste laboratorial.			

Aumentos séricos de ALT

Numa análise agrupada de ensaios clínicos com Viekirax e dasabuvir 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 Viekirax com ou sem dasabuvir. 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 8-57 dias) e a maioria resolveu com o decorrer da terapêutica. Dois doentes descontinuaram Viekirax e dasabuvir devido a ALT aumentada, incluindo um doente a fazer medicação com etinilestradiol. Três doentes interromperam Viekirax e dasabuvir 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 o fármaco. 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 Viekirax e dasabuvir com ribavirina, relacionadas com a inibição dos

transportadores de 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 Viekirax e dasabuvir e ribavirina (adicionalmente aos seus medicamentos imunossuppressores) foi semelhante ao dos indivíduos tratados com Viekirax e dasabuvir 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.

Doentes com infecção pelo GT1 com ou sem cirrose com compromisso renal grave ou doença renal terminal (ESRD)

Viekirax e dasabuvir com ou sem ribavirina foram avaliados em 68 indivíduos com infecção pelo genótipo 1 com ou sem cirrose que apresentavam compromisso renal grave ou ESRD (ver secção 5.1). O perfil de segurança global nos indivíduos com compromisso renal grave foi semelhante ao observado anteriormente em estudos de Fase 3 em indivíduos sem compromisso renal grave, exceto que uma maior proporção de indivíduos necessitou de intervenção devido a diminuições dos níveis de hemoglobina sérica associadas à ribavirina. O nível médio de hemoglobina inicial foi de 12,1 g/dl e a diminuição média de hemoglobina no fim do tratamento em indivíduos a tomar RBV foi de 1,2 g/dl. Trinta e nove dos 50 indivíduos que receberam ribavirina necessitaram de interromper a ribavirina, e 11 destes indivíduos foram também tratados com eritropoietina. Quatro indivíduos apresentaram um nível de hemoglobina de < 8 g/dl. Dois indivíduos receberam uma transfusão de sangue. Nos 18 indivíduos com infecção pelo GT1b que não receberam ribavirina, não foram observados acontecimentos adversos de anemia. Viekirax com ou sem dasabuvir foi também avaliado sem ribavirina em 18 doentes com infecção pelo GT1a e GT4; nestes indivíduos não foram observados acontecimentos adversos de anemia.

População Pediátrica

A segurança de Viekirax 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 documentada e administrada a voluntários saudáveis foi de 400 mg de paritaprevir (com 100 mg de ritonavir), 200 mg de ritonavir (com 100 mg de paritaprevir) e 350 mg de ombitasvir. Não foram observadas no estudo reações adversas relacionadas com paritaprevir, ritonavir, ou ombitasvir. Foram observados aumentos transitórios na bilirrubina indireta com as doses mais elevadas de paritaprevir/ritonavir. 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 sistémico; antiviral de ação direta, código ATC: J05AP53

Mecanismo de ação

Quando Viekirax é coadministrado com dasabuvir, associa três medicamentos 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 dasabuvir acerca das suas propriedades farmacológicas.

Ritonavir

O ritonavir não é ativo contra o VHC. O ritonavir é um inibidor do CYP3A que aumenta a exposição sistémica de paritaprevir, substrato do CYP3A.

Ombitasvir

O ombitasvir é um inibidor de NS5A do VHC que é essencial para a replicação viral.

Paritaprevir

O paritaprevir é um inibidor da protease NS3/4A do VHC que é necessária para a clivagem proteolítica da poliproteína codificada do VHC (nas proteínas maduras NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) e é essencial para a replicação viral.

Atividade em cultura de células e/ou estudos bioquímicos

Ombitasvir

A CE_{50} de ombitasvir contra estirpes do genótipo 1a-H77 e 1b-Con1 nos ensaios em culturas de células contendo o replicação do VHC foi 14,1 e 5 pM, respetivamente. A atividade de ombitasvir foi atenuada 11 a 13 vezes na presença de 40% de plasma humano. A CE_{50} média de ombitasvir contra replicões contendo NS5A 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 0,66 pM (intervalo de 0,35 a 0,88 pM; n=11) e 1,0 pM (intervalo de 0,74 a 1,5 pM; n=11), respetivamente. O ombitasvir tem valores de CE_{50} de 12; 4,3; 19; 1,7; 3,2 e 366 pM contra linhas celulares contendo o replicação construídas com NS5A a partir de isolados simples representando os genótipos 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a, respetivamente.

Paritaprevir

A CE_{50} de paritaprevir contra estirpes do genótipo 1a-H77 e 1b-Con1 no ensaio em cultura de células contendo o replicação do VHC foi 1,0 e 0,21 nM, respetivamente. A atividade de

paritaprevir foi atenuada 24 a 27 vezes na presença de 40% de plasma humano. A CE_{50} média de paritaprevir contra replicões contendo NS3 de um grupo de isolados do genótipo 1a e 1b, sem exposição anterior ao tratamento, no ensaio de cultura de células contendo o replicão do VHC foi 0,86 nM (intervalo de 0,43 a 1,87 nM; n=11) e 0,06 nM (intervalo de 0,03 a 0,09 nM; n=9), respectivamente. O paritaprevir obteve um valor de CE_{50} de 5,3 nM contra as linhas celulares contendo o replicão 2a-JFH-1, e valores de CE_{50} de 19; 0,09 e 0,68 nM contra linhas celulares com o replicão contendo NS3 de um único isolado de cada um dos genótipos 3a, 4a e 6a, respectivamente.

O ritonavir não demonstrou um efeito antiviral direto na replicação dos replicões subgenômicos do VHC e a presença de ritonavir não afetou a atividade antiviral *in vitro* de paritaprevir.

Resistência

Em cultura de células

Genótipo 1

A resistência ao paritaprevir e ombitasvir conferida pelas variantes em NS3 e NS5A, respectivamente, 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 F43L, R155K, A156T e D168A/F/H/V/Y na NS3 do VHC reduziram a suscetibilidade ao paritaprevir. No replicão de genótipo 1a, a atividade de paritaprevir foi reduzida em 20, 37 e 17 vezes pelas substituições F43L, R155K e A156T, respectivamente. A atividade de paritaprevir foi reduzida 96 vezes pela substituição D168V, e 50 a 219 vezes por cada uma das outras substituições D168. A atividade de paritaprevir no genótipo 1a não foi significativamente afetada (igual ou 3 vezes inferior) pelas substituições simples V36A/M, V55I, Y56H, Q80K ou E357K. As variantes duplas incluindo associações de V36LM, F43L, Y56H, Q80K ou E357K com R155K ou com uma substituição D168 reduziram a atividade de paritaprevir em 2 a 3 vezes mais, relativamente à substituição simples R155K ou D168. No replicão de genótipo 1b, a atividade de paritaprevir foi reduzida 76, 159 e 337 vezes pela substituição de D168A, D168H, D168V e D168Y, respectivamente. Não foi possível avaliar Y56H individualmente devido à reduzida capacidade de replicação, no entanto, a associação de Y56H e D168A/V/Y reduziu a atividade de paritaprevir entre 700 a 4118 vezes.

No genótipo 1a, as substituições M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N e M28V + Q30R na NS5A do VHC reduziram a suscetibilidade ao ombitasvir. No replicão de genótipo 1a, a atividade de ombitasvir foi reduzida em 896, 58 e 243 vezes relativamente às substituições de M28T/V e de H58D, respectivamente, e 1326, 800, 155 vezes e 1675 a 66740 vezes pelas substituições Q30E/R, L31V e Y93C/H/N, respectivamente. Y93H, Y93N ou M28V em associação com Q30R reduziram a atividade de ombitasvir em mais de 42.802 vezes. No genótipo 1b, as substituições L28T, L31F/V, bem como Y93H individualmente ou em associação com L28M, R30Q, L31F/M/V ou P58S na NS5A do VHC reduziram a suscetibilidade ao ombitasvir. No replicão de genótipo 1b, a atividade de ombitasvir foi reduzida em menos de 10 vezes por variantes nas posições do aminoácido 30 e 31. A atividade de ombitasvir foi reduzida em 661, 77, 284 e 142 vezes relativamente às substituições L28T, Y93H, R30Q do genótipo 1b em associação com Y93H, e L31M em associação com Y93H, respectivamente. Todas as outras substituições duplas de Y93H em associação com as substituições nas posições 28, 31 ou 58 reduziram a atividade de ombitasvir em mais de 400 vezes.

Genótipo 4

No genótipo 4a, a resistência ao paritaprevir ou ombitasvir pelas variantes em NS3 ou NS5A, respectivamente, selecionadas na cultura de células foram caracterizadas fenotipicamente. As

substituições R155C, A156T/V e D168H/V na NS3 do VHC reduziram a suscetibilidade ao paritaprevir entre 40 a 323 vezes. A substituição L28V na NS5A do VHC reduziu a suscetibilidade ao ombitasvir em 21 vezes.

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

Realizou-se uma análise agrupada de indivíduos com infecção pelo VHC de genótipo 1, que foram tratados com ombitasvir, paritaprevir, e dasabuvir (um inibidor não-nucleósido da NS5B) 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 ombitasvir, paritaprevir, e dasabuvir 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 nos 3 alvos do medicamento.

Tabela 5. Substituições de aminoácido resultantes do tratamento, na análise agrupada de regimes de Viekirax e dasabuvir 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 ^c	9 (6)	--
	Q30R ^c	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5%	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5%	--

a. 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 infetados pelo genótipo 1b.

e. Observado em associação em 6% (4/67) dos indivíduos.

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

Persistência das substituições associadas à resistência

A persistência das substituições de aminoácidos em NS3, NS5A e NS5B associadas à resistência de paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir, respetivamente, foi avaliada em indivíduos infetados pelo genótipo 1a, em ensaios clínicos de Fase 2b. As variantes V36A/M, R155K ou D168V em NS3, resultantes do tratamento com paritaprevir foram observadas em 47 indivíduos. As variantes M28T, M28V ou Q30R em NS5A resultantes do tratamento com ombitasvir foram observadas em 32 indivíduos. As variantes M414T, G554S, S556G, G558R ou D559G/N em NS5B resultantes do tratamento com dasabuvir foram observadas em 34 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 detecção de vírus contendo uma substituição associada a 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 Viekirax e dasabuvir, 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 ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir na eficácia de outros inibidores de NS5A, inibidores da protease NS3/4A ou inibidores de NS5B não foi estudado.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos clínicos em indivíduos com infeção pela hepatite C de genótipo 1

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

Tabela 6. Estudos multicêntricos globais, de Fase 3, realizados com Viekirax e dasabuvir 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: Viekirax e dasabuvir + RBV Braço B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Braço A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braço B: Viekirax e dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Braço A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braço B: Viekirax e dasabuvir
GARNET (estudo aberto)	166	GT1b	Viekirax e dasabuvir (8 semanas)
Com experiência com peginterferão + ribavirina, sem cirrose			
SAPPHIRE II	394	GT1	Braço A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braço B: Placebo
PEARL II (estudo aberto)	179	GT1b	Braço A: Viekirax e dasabuvir + RBV Braço B: Viekirax e dasabuvir
Com experiência com peginterferão + ribavirina e sem exposição anterior ao tratamento, com cirrose compensada			
TURQUOISE II (estudo aberto)	380	GT1	Braço A: Viekirax e dasabuvir + RBV (12 semanas) Braço B: Viekirax e dasabuvir + RBV (24 semanas)
TURQUOISE III (estudo aberto)	60	GT1b	Viekirax e dasabuvir (12 semanas)

Nos oito ensaios, a dose de Viekirax foi 25 mg/150 mg/100 mg uma vez por dia e a dose de dasabuvir foi 250 mg duas vezes 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 o 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* (exceto no estudo GARNET que utilizou o teste *COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan VHC* (versão 2.0). O ensaio *High Pure System* tinha um limite inferior de quantificação (LIQ) de 25 UI por ml e o teste *AmpliPrep* tinha um LIQ de 15 UI por ml.

Ensaio clínico em adultos sem exposição anterior ao tratamento

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

Desenho: aleatorizado, multicêntrico global, com dupla ocultação, controlado com placebo
 Tratamento: Viekirax e dasabuvir com ribavirina baseada no peso 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; 15,2% tinham história de depressão ou distúrbio bipolar; 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.

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

Resultado do tratamento	Viekirax e dasabuvir 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 RVS12.

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

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

Desenho: aleatorizado, multicêntrico global, com dupla ocultação, controlado com regime
 Tratamento: Viekirax e dasabuvir sem ribavirina ou com ribavirina baseada no peso durante 12 semanas

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; 9,3% tinham história de depressão ou distúrbio bipolar; 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).

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

Resultado do tratamento	Viekirax e dasabuvir 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	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, sem cirrose

Desenho: aleatorizado, multicêntrico global, com dupla ocultação, controlado com regime
 Tratamento: Viekirax e dasabuvir sem ribavirina ou com ribavirina baseada no peso durante 12 semanas

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; 20,7% tinham história de depressão ou distúrbio bipolar; 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).

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

Resultado do tratamento	Viekirax e dasabuvir 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	

GARNET – genótipo 1b, sem exposição anterior ao tratamento sem cirrose

Desenho: estudo aberto, de braço único, multicêntrico global
 Tratamento: Viekirax e dasabuvir durante 8 semanas

Os indivíduos tratados (N=166) tinham uma idade mediana de 53 anos (intervalo: 22 a 82); 56,6% eram do sexo feminino; 3,0% eram de raça asiática; 0,6% eram de raça negra; 7,2% tinham níveis iniciais de ARN VHC iguais ou superiores a 6.000.000 UI por ml; 9% tinham fibrose avançada (F3) e 98,2% tinham infecção pelo VHC de genótipo 1b (dos restantes indivíduos cada um tinha infecção pelo vírus de genótipo 1a, 1d, e 6 respectivamente).

Tabela 10. RVS12 para indivíduos infectados pelo genótipo 1b, sem exposição anterior ao tratamento sem cirrose

	Viekirax e dasabuvir durante 8 semanas n/N (%)
RVS ₁₂	160/163 (98,2)
95% CI ^a	96,1, 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) ^b
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) ^c

a. Calculado pelo uso da aproximação normal para a distribuição binomial

b. 1 doente descontinuou o tratamento devido a uma não-conformidade

c. Recidiva (confirmado ARN VHC \geq 15 UI/ml após tratamento antes ou durante a janela RVS12 entre os indivíduos com ARN VHC < 15 UI/ml na última observação com pelo menos 51 dias de tratamento) em 2/15 doentes

Ensaio clínico em adultos com experiência com peginterferão + ribavirina

SAPPHIRE-II – genótipo 1, com experiência com pegIFN + RBV, sem cirrose

Desenho: aleatorizado, multicêntrico global, com dupla ocultação, controlado com placebo

Tratamento: Viekirax e dasabuvir com ribavirina baseada no peso 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; 20,6% tinham história de depressão ou distúrbio bipolar; 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.

Tabela 11. RVS12 para indivíduos infectados pelo genótipo 1, com experiência com peginterferão + ribavirina, no estudo SAPPHERE-II

Resultado do Tratamento	Viekirax e dasabuvir 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 pegIFN + RBV, sem cirrose

Desenho: aleatorizado, multicêntrico global, aberto
 Tratamento: Viekirax e dasabuvir sem ribavirina ou com ribavirina baseada no peso durante 12 semanas

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; 12,8% tinham história de depressão ou distúrbio bipolar; 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).

Tabela 12. RVS12 para indivíduos infectados pelo genótipo 1b, com experiência com peginterferão + ribavirina, no ensaio PEARL II

Resultado do tratamento	Viekirax e dasabuvir 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 do 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 – sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência com pegIFN + RBV com cirrose compensada

Desenho: aleatorizado, multicêntrico global, aberto

Tratamento: Viekirax e dasabuvir com ribavirina baseada no peso durante 12 ou 24 semanas

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; 14,7% tinham contagem de plaquetas inferior a $90 \times 10^9/l$; 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; 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.

Tabela 13. RVS12 para indivíduos infetados pelo genótipo 1 com cirrose compensada, sem exposição anterior ao tratamento, ou tratados anteriormente com pegIFN/RBV

Resultado do Tratamento	Viekirax e dasabuvir 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 do 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 do 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 14. 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

	Viekirax e dasabuvir com RBV Braço 12 semanas	Viekirax e dasabuvir 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 indivíduos tratados durante 12 ou 24 semanas.

TURQUOISE-III: sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência com pegIFN + RBV com cirrose compensada

Desenho: multicêntrico global, aberto
Tratamento: Viekirax e dasabuvir sem ribavirina durante 12 semanas

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

Tabela 15. Principais dados demográficos de TURQUOISE-III

Características	N = 60
Idade, mediana (intervalo) anos	60,5 (26-78)
Sexo masculino, n (%)	37 (61)
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) com infecção pelo VHC de genótipo 1 receberam o regime recomendado (ver secção 4.2). A Tabela 16 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 16. Taxas de RVS12 para regimes recomendados por população de doentes

Duração do tratamento	VHC Genótipo 1b Viekirax e dasabuvir		VHC Genótipo 1a Viekirax e dasabuvir com RBV	
	Sem cirrose	Com cirrose compensada	Sem cirrose	Com cirrose compensada
	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 exposição anterior 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.

Viekirax sem ribavirina e sem dasabuvir foi também avaliado em indivíduos infetados pelo genótipo 1b em estudos de Fase 2 M13-393 (PEARL-I) e M12-536. O ensaio PEARL I foi realizado nos EUA e Europa, o ensaio M12-536 foi realizado no Japão. Os indivíduos com exposição anterior ao tratamento avaliados foram principalmente respondedores nulos a pegIFN/RBV. As doses de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir foram 25 mg, 150 mg, 100 mg uma vez por dia no ensaio PEARL-I, enquanto a dose de paritaprevir foi 100 mg ou 150 mg no ensaio M12-536. A duração do tratamento foi de 12 semanas para os indivíduos sem exposição anterior ao tratamento, 12 a 24 semanas para os indivíduos com exposição anterior ao tratamento e 24 semanas para indivíduos com cirrose. De uma forma global, 107 de 113 indivíduos sem cirrose e 147 de 155 indivíduos com cirrose atingiram RVS12 após 12 a 24 semanas de tratamento.

Viekirax com ribavirina e sem dasabuvir foi avaliado durante 12 semanas em indivíduos sem exposição anterior ao tratamento e em indivíduos com exposição anterior ao tratamento infetados pelo genótipo 1 não-cirróticos num estudo de fase 2 M11-652 (AVIATOR). As doses foram de 100 mg e 200 mg de paritaprevir e 25 mg de ombitasvir. A dose de ribavirina foi administrada com base no peso (1000 mg a 1200 mg por dia). De uma forma global, 72 de 79 doentes sem exposição anterior ao tratamento (45 de 52 GT1a e 27 de 27 de GT1b) e 40 de 45 indivíduos com exposição anterior ao tratamento (21 de 26 de GT1a e 19 de 19 de GT1b) atingiram RVS12 após 12 semanas de tratamento.

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.

TUROUOISE-I: sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência com pegIFN + RBV com coinfeção pelo VHC GT1 ou GT4/VIH-1, sem cirrose ou com cirrose compensada

Desenho: aleatorizado, multicêntrico global, aberto

Tratamento: Viekirax com ou sem dasabuvir coadministrado com ou sem ribavirina baseada no peso durante 12 ou 24 semanas

Ver secção 4.2 para recomendações posológicas em doentes coinfectados com VHC/VIH-1. Os indivíduos coinfectados com VHC GT1 ou GT4 e VIH-1 estavam num regime terapêutico antirretroviral (TAR) VIH-1 estável que incluía atazanavir, raltegravir potenciado com ritonavir, dolutegravir (apenas Parte 2), ou darunavir (Parte 1b e Parte 2, apenas GT4), coadministrado com uma terapêutica base de tenofovir mais emtricitabina ou lamivudina.

A Parte 1 do estudo foi uma coorte piloto de Fase 2, composta por duas partes, a Parte 1a (63 indivíduos) e a Parte 1b (22 indivíduos). A Parte 2 foi um estudo coorte de Fase 3 envolvendo 233 indivíduos.

Na Parte 1a, todos os indivíduos receberam Viekirax e dasabuvir com ribavirina durante 12 ou 24 semanas. Os indivíduos tratados (N=63) tinham uma idade mediana de 51 anos (intervalo: 31 a 69); 24% eram de raça negra; 19% tinham cirrose compensada, 67% sem exposição anterior ao tratamento; 33% eram respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV; 89% tinham infeção pelo VHC de genótipo 1a.

Na Parte 1b, todos os indivíduos receberam Viekirax e dasabuvir com ribavirina durante 12 semanas. Os indivíduos tratados (N=22) tinham uma idade mediana de 54 anos (intervalo: 34 a 68); 41% eram de raça negra; 14% tinham cirrose compensada; 86% sem exposição anterior ao tratamento para VHC; 14% eram respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV; 68% tinham infeção pelo VHC de genótipo 1a.

Na Parte 2, os indivíduos com VHC GT1 receberam Viekirax e dasabuvir com ou sem ribavirina durante 12 ou 24 semanas. Os indivíduos com HCV GT4 receberam Viekirax e dasabuvir com ribavirina durante 12 ou 24 semanas. Os indivíduos tratados (N=233) tinham uma idade mediana de 49 anos (intervalo: 26 a 69); 10% eram de raça negra; 12% tinham cirrose compensada; 66% sem exposição anterior ao tratamento; 32% eram respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV; 2% eram respondedores nulos ao tratamento com sofosbuvir.

A Tabela 17 apresenta a análise de eficácia primária de RVS12 efetuada em indivíduos coinfectados com VHC GT1/VIH-1 que receberam o regime terapêutico recomendado na Parte 2 do ensaio TURQUOISE-1.

Tabela 17. Avaliação primária de RVS12 nos indivíduos coinfectados com VHC GT1/VIH-1 na Parte 2 do ensaio TURQUOISE-1

	Viekirax e dasabuvir com/sem ribavirina durante 12 ou 24 Semanas N = 200 ^a
Resultado do Tratamento	
RVS12, n/N (%) [IC 95%]	194/200 (97,0) [93,6; 98,6]
Resultado para indivíduos que não atingiram RVS12	
FV sob tratamento	1
Recidiva após tratamento	1
Outros ^b	4

- Inclui todos os indivíduos com VHC GT1 na Parte 2 excluindo os indivíduos do braço G que não receberam o regime recomendado.
- Inclui os indivíduos que descontinuaram devido a reação adversa, perdidos para follow-up ou que foram retirados do ensaio, e indivíduos com reinfeção

As análises de eficácia realizadas durante outras partes do estudo demonstraram igualmente taxas elevadas de RVS12. Na Parte 1a, a RVS12 foi atingida em 29/31 (93,5%) indivíduos no braço das 12 semanas (IC 95%: 79,3%; 98,2%) e em 29/32 (90,6%) indivíduos no braço das 24 semanas (IC 95%: 75,8%; 96,8%). Registou-se 1 recidiva no braço das 12 semanas e 1 falência virológica sob tratamento no braço das 24 semanas. Na Parte 1b, a RVS12 foi atingida em 22/22 (100%) indivíduos (IC 95%: 85,1%; 100%). Na Parte 2, a RVS12 foi atingida em 27/28 (96,4%) indivíduos com coinfeção pelo VHC GT4/VIH-1 (IC 95%: 82,3%; 99,4%) sem falências virológicas.

As taxas RVS12 nos indivíduos coinfectados pelo VHC/VIH-1 foram assim consistentes com as taxas RVS12 dos ensaios de fase 3 em indivíduos monoinfectados pelo VHC.

CORAL-I: sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência com pegIFN + RBV, pelo menos 3 meses após transplante hepático ou 12 meses após transplante renal

Desenho: aleatorizado, multicêntrico global, aberto

Tratamento: Viekirax e dasabuvir durante 12 ou 24 semanas com ou sem ribavirina (dose ao critério do investigador) na infeção pelo GT1 e GT4. Nos indivíduos com transplante hepático, sem cirrose e infeção pelo GT1, os doentes receberam Viekirax e dasabuvir durante 24 semanas, com e sem RBV. Os indivíduos com transplante hepático com cirrose receberam tratamento com Viekirax e dasabuvir com RBV (GT1a durante 24 semanas [n=4], GT1b durante 12 semanas [n=2]). Os indivíduos com transplante renal e sem cirrose receberam tratamento durante 12 semanas (com RBV no GT1a [n=9], sem RBV no GT1b [n=3]). Os indivíduos com transplante hepático e infeção pelo GT4 foram tratados com Viekirax com RBV (não-cirróticos durante 12 semanas [n=2] e cirróticos durante 24 semanas [n=1]). A dose de ribavirina foi individualizada ao critério do investigador, sendo que a maioria dos indivíduos recebeu 600 a 800 mg por dia como dose inicial, e a maioria dos indivíduos também recebeu 600 a 800 mg por dia no final do tratamento.

Foi tratado um total de 129 indivíduos, 84 com infeção pelo GT1a, 41 com GT1b, 1 com outro GT1, 3 com infeção pelo GT4. Globalmente, 61% apresentavam fibrose estágio F0-F1, 26% F2, 9% F3, e 4% F4. 61% tinham exposição anterior ao tratamento para VHC antes do transplante. Como terapêutica imunossupressora, a maioria dos indivíduos estava a receber tacrolímus (81%), com os restantes a receber ciclosporina.

Entre todos os indivíduos com infeção pelo GT1 após transplante hepático, 111/114 (97,4%) atingiram RVS12; 2 apresentaram recidiva após tratamento e 1 apresentou reativação durante o tratamento. Entre os indivíduos com infeção pelo GT1 após transplante renal, 9/12 (75%) atingiram RVS12; contudo, não se registaram falências virológicas. Todos os 3 (100%) indivíduos com infeção pelo GT4 após transplante hepático atingiram RVS12.

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 Viekirax e dasabuvir com 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; 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 geral, 37 (97,4%) dos 38 indivíduos atingiram RVS12. Nenhum indivíduo apresentou falência virológica ou recidiva sob tratamento.

RUBY-I; sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência anterior ao tratamento com pegIFN/RBV com ou sem cirrose que apresentaram compromisso renal grave ou doença renal terminal (ESRD)

Desenho: multicêntrico, aberto
Tratamento: Viekirax e dasabuvir com ou sem RBV durante 12 ou 24 semanas

O compromisso renal grave ou ESRD inclui CKD Estadio 4 definido como eGFR <30-15 ml/min/1,73 m² ou CKD Estadio 5 definido como <15 ml/min/1,73 m² ou que requerem hemodiálise. Os indivíduos tratados (N=68) tinham uma idade mediana de 58 anos (intervalo: 32-77 anos); 83,8% eram do sexo masculino; 58,8% eram de raça negra; 73,5% dos indivíduos tinham infecção pelo VHC GT1a; 75,0% tinham CKD Estadio 5 e 69,1% estavam em hemodiálise.

Sessenta e quatro dos 68 (94,1%) indivíduos atingiram RVS12. Um indivíduo apresentou recidiva na Semana 4 pós-tratamento, 2 indivíduos descontinuaram prematuramente o medicamento em estudo e 1 indivíduo não apresentou dados de RVS12.

Ver também secção 4.8 para discussão da informação de segurança relativa ao RUBY-I.

Num outro estudo aberto de fase 3b avaliando 12 semanas de tratamento de Viekirax com ou sem dasabuvir e sem RBV em doentes infetados pelo GT1a e GT4, não-cirróticos, sem exposição anterior ao tratamento, com CKD Estadio 4 ou 5 (Ruby-II), a taxa RVS12 foi de 94,4% (17/18), com nenhum indivíduo a apresentar falência virológica ou recidiva sob tratamento.

Ensaio clínico em indivíduos com hepatite C crónica de genótipo 4

PEARL- I – genótipo 4, sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência com pegIFN + RBV sem cirrose

Desenho: aleatorizado, multicêntrico global, aberto
Tratamento: sem exposição anterior ao tratamento: Viekirax sem ribavirina ou com ribavirina baseada no peso durante 12 semanas
com experiência com pegIFN + RBV: Viekirax com ribavirina baseada no peso durante 12 semanas

Os indivíduos (N=135) tinham uma idade mediana de 51 anos (intervalo: 19 a 70); 63,7% sem exposição anterior ao tratamento, 17,0% eram respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV, 6,7% eram respondedores parciais ao tratamento anterior com pegIFN/RBV, 12,6% eram recidivantes do tratamento anterior com pegIFN/RBV; 65,2% eram do sexo masculino; 8,9% eram de raça negra; 69,6% tinham níveis iniciais de ARN VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; 6,7% tinham fibrose em ponte (F3).

Tabela 18. RVS12 para indivíduos infetados pelo genótipo 4, sem exposição anterior ao tratamento ou anteriormente tratados com pegIFN/RBV no estudo PEARL I

Resultado do Tratamento	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* durante 12 semanas					
	Sem exposição anterior ao tratamento		Sem exposição anterior ao tratamento		Com experiência com pegIFN + RBV	
	Com RBV		Sem RBV		Com RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
RVS12 global	42/42	100%	40/44	90,9%	49/49	100%
Resultados dos indivíduos sem RVS12						
FV sob tratamento	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0
Recidiva	0/42	0	2/44	4,5%	0/49	0
Outro	0/42	0	1/44	2,3%	0/49	0

* Comprimidos de ombitasvir, comprimidos de paritaprevir e cápsulas de ritonavir administrados separadamente.

AGATE-1 – sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência com pegIFN + RBV com cirrose compensada

Desenho: aleatorizado, multicêntrico global, aberto

Tratamento: Viekirax com ribavirina baseada no peso durante 12 ou 16 semanas

Os indivíduos tinham uma idade mediana de 56 anos (intervalo: 32 a 81); 50% sem exposição anterior ao tratamento, 28% eram respondedores nulos ao tratamento anterior com pegIFN/RBV, 10% eram respondedores parciais ao tratamento anterior com pegIFN/RBV, 13% eram recidivantes do tratamento anterior com pegIFN/RBV; 70% eram do sexo masculino; 17% eram de raça negra; 73% tinham níveis iniciais de ARN VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; 17% tinham contagem de plaquetas inferior a $90 \times 10^9/l$; e 4% tinham albumina inferior a 3,5 mg/dl.

Tabela 19. RVS12 para indivíduos infetados pelo VHC de genótipo 4 com cirrose compensada

	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir com RBV	
	12 Semanas	16 Semanas
RVS12 % (n/N)	97% (57/59)	98% (60/61)
Resultados dos indivíduos sem RVS12		
FV sob tratamento	2 (1/59)	0 (0/61)
Recidiva após tratamento	0 (0/57)	0 (0/59)
Outro	2 (1/59)	2 (1/61)

População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Viekirax 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 Viekirax com dasabuvir foram avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em indivíduos com hepatite C crónica. A Tabela 20 apresenta a C_{max} média e AUC de Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg uma vez por dia com dasabuvir 250 mg duas vezes por dia a seguir a doses múltiplas com alimentos em voluntários saudáveis.

Tabela 20. Média geométrica da C_{max}, AUC para múltiplas doses de Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg uma vez por dia com dasabuvir 250 mg duas vezes por dia tomados com alimentos por voluntários saudáveis

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

Absorção

Ombitasvir, paritaprevir e ritonavir foram absorvidos após administração oral com T_{max} médio de aproximadamente 4 a 5 horas. Enquanto as exposições ao ombitasvir aumentaram de forma proporcional à dose, as exposições ao paritaprevir e ritonavir aumentaram de forma mais do que proporcional à dose recebida. A acumulação para ombitasvir é mínima e aproximadamente 1,5 a 2 vezes para ritonavir e paritaprevir. O estado estacionário farmacocinético para a associação é obtido aproximadamente 12 dias após a administração da dose.

A biodisponibilidade absoluta de ombitasvir e paritaprevir foi de aproximadamente 50% quando administrado como Viekirax com alimentos.

Efeito de paritaprevir/ritonavir sobre ombitasvir e dasabuvir

Na presença de paritaprevir/ritonavir, as exposições ao dasabuvir diminuíram em cerca de 50% a 60%, enquanto que as exposições ao ombitasvir aumentaram em 31 a 47%.

Efeito de ombitasvir sobre paritaprevir/ritonavir e dasabuvir

Na presença de ombitasvir, as exposições ao paritaprevir foram minimamente afetadas (alteração de 5% a 27%), enquanto as exposições ao dasabuvir aumentaram em aproximadamente 30%.

Efeito de dasabuvir sobre paritaprevir/ritonavir e ombitasvir

Na presença de dasabuvir, as exposições ao paritaprevir aumentaram em 50% a 65%, enquanto não houve alteração nas exposições ao ombitasvir.

Efeitos dos alimentos

Ombitasvir, paritaprevir e ritonavir devem ser administrados com alimentos. Todos os ensaios clínicos com ombitasvir, paritaprevir e ritonavir foram realizados após a administração com alimentos.

Os alimentos aumentaram a exposição (AUC) de ombitasvir, paritaprevir e ritonavir até 82%, 211% e 49%, respectivamente, 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, Viekirax deve ser tomado com alimentos independentemente do conteúdo em gordura ou calorias.

Distribuição

Ombitasvir, paritaprevir e ritonavir têm uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas não é significativamente alterada em indivíduos com compromisso renal ou hepático. As proporções da concentração no sangue e no plasma em humanos variaram entre 0,6 e 0,8 indicando que ombitasvir e paritaprevir distribuíram-se preferencialmente no compartimento plasmático do sangue total. Ombitasvir ligou-se aproximadamente em 99,9% às proteínas plasmáticas humanas. Paritaprevir ligou-se aproximadamente 97 a 98,6% às proteínas plasmáticas humanas. Ritonavir ligou-se numa percentagem superior a 99% às proteínas plasmáticas humanas.

Os dados *in vitro* indicam que o paritaprevir é um substrato dos transportadores hepáticos humanos, OATP1B1 e OATP1B3.

Biotransformação

Ombitasvir

O ombitasvir é metabolizado através da hidrólise do amido seguida do metabolismo oxidativo. Após uma dose única de 25 mg de ¹⁴C-ombitasvir administrado em monoterapia, o fármaco original na forma não alterada foi responsável por 8,9% da radioatividade total no plasma humano; foram identificados um total de 13 metabolitos no plasma humano. Não é expectável que estes metabolitos apresentem atividade antiviral ou atividade farmacológica noutros alvos.

Paritaprevir

O paritaprevir é predominantemente metabolizado pelo CYP3A4 e em menor extensão pelo CYP3A5. Após a administração de uma dose oral única de 200 mg/100 mg de ¹⁴C paritaprevir/ritonavir em seres humanos, o fármaco original foi o principal componente em circulação, responsável por aproximadamente 90% da radioatividade plasmática. Foram identificados pelo menos 5 metabolitos secundários de paritaprevir em circulação responsáveis por aproximadamente 10% da radioatividade plasmática. Não é expectável que estes metabolitos tenham atividade antiviral.

Ritonavir

O ritonavir é predominantemente metabolizado pelo CYP3A e em menor extensão pelo CYP2D6. Após a administração em seres humanos de uma dose única de 600 mg de solução oral de ¹⁴C-ritonavir, quase toda a radioatividade plasmática foi atribuída ao ritonavir, na forma inalterada.

Eliminação

Ombitasvir

Após a administração de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, a semivida plasmática média de ombitasvir foi de aproximadamente 21 a 25 horas. Após uma dose única de 25 mg de ¹⁴C-ombitasvir, aproximadamente 90% da radioatividade foi recuperada nas fezes e 2% na urina. O fármaco original na forma não alterada representou 88% da radioatividade total recuperada nas fezes, indicando que a excreção biliar é a principal via de eliminação de ombitasvir.

Paritaprevir

Após a administração de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir, a semivida

plasmática média de paritaprevir foi de aproximadamente 5,5 horas. Após uma dose de 200 mg de ¹⁴C-paritaprevir com 100 mg de ritonavir, aproximadamente 88% da radioatividade foi recuperada nas fezes com radioatividade limitada (8,8%) na urina. O metabolismo assim como a excreção biliar do fármaco original contribuem para a eliminação de paritaprevir.

Ritonavir

Após a administração de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, a semivida plasmática média de ritonavir foi de aproximadamente 4 horas. Após uma dose de 600 mg de solução oral de ¹⁴C-ritonavir, 86,4% da radioatividade foi recuperada nas fezes e 11,3% da dose foi eliminada na urina.

Dados de interação *in vitro*

Ombitasvir e paritaprevir não inibem os transportadores de aniões orgânicos (OAT1) *in vivo* e não são expectáveis de inibir os transportadores de catiões orgânicos (OCT1 e OCT2), transportadores de aniões orgânicos (OAT3), ou proteínas de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE1 e MATE2K) em concentrações clinicamente relevantes. O ritonavir não inibe o OAT1 e não é expectável que iniba os OCT2, OAT3, MATE1 e MATE2K em concentrações clinicamente relevantes.

Populações especiais

Idosos

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados dos estudos clínicos de Fase 3, um aumento ou diminuição de 10 anos na idade a partir de 54 anos (idade mediana nos estudos clínicos de Fase 3) resultaria numa mudança aproximadamente <10% nas exposições ao ombitasvir e ≤ 20% nas exposições ao paritaprevir. Não existe informação sobre a farmacocinética em doentes > 75 anos.

Sexo ou peso corporal

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados dos estudos clínicos de Fase 3, as mulheres teriam exposições aproximadamente 55% superiores, 100% superiores e 15% superiores ao ombitasvir, paritaprevir e ritonavir do que os homens. No entanto, não se justifica um ajuste de dose com base no sexo. Uma alteração de 10 kg no peso corporal a partir de 76 kg (peso mediano nos estudos clínicos de Fase 3) resultaria numa mudança <10% nas exposições ao ombitasvir e nenhuma alteração nas exposições ao paritaprevir. O peso corporal não é um fator preditor significativo de exposições ao ritonavir.

Raça ou etnia

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados dos estudos clínicos de Fase 3, os indivíduos asiáticos teriam exposições ao ombitasvir 18% a 21% superiores, e exposições ao paritaprevir 37% a 39% superiores do que os indivíduos não asiáticos. As exposições ao ritonavir foram comparáveis entre os asiáticos e não-asiáticos.

Compromisso renal

As alterações nas exposições ao ombitasvir, paritaprevir e ritonavir 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 Viekirax com e sem dasabuvir em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou

grave, ou doença renal terminal em diálise (ver secção 4.2).

A farmacocinética da associação de ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg e ritonavir 100 mg, com ou sem 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).

Após a administração de Viekirax e dasabuvir

Em comparação com os indivíduos com função renal normal, as exposições ao ombitasvir foram comparáveis às de indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave. Em comparação com os indivíduos com função renal normal, os valores de C_{max} de paritaprevir foram comparáveis, mas os valores da AUC foram 19%, 33% e 45% superiores no compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente. As concentrações plasmáticas de ritonavir aumentaram quando a função renal estava reduzida: os valores de C_{max} e AUC foram 26% a 42% superiores, 48% a 80% superiores e 66% a 114% superiores em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente.

Após a administração de Viekirax

Após a administração de Viekirax, as alterações nas exposições a ombitasvir, paritaprevir e ritonavir em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave foram semelhantes às observadas quando se administrou Viekirax com dasabuvir e não foram consideradas clinicamente relevantes.

Compromisso hepático

Após administração de Viekirax e dasabuvir

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

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, os valores médios de C_{max} e AUC de paritaprevir, ritonavir e ombitasvir diminuíram 29% a 48%, 34% a 38% e até 8%, respetivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal.

Em indivíduos com compromisso hepático moderado, os valores médios de C_{max} e AUC de ombitasvir e ritonavir diminuíram 29% a 30% e 30 a 33%, respetivamente, enquanto os valores médios de C_{max} e AUC de paritaprevir aumentaram 26% a 62% em comparação com indivíduos com a função hepática normal (ver secções 4.2, 4.4 e 4.8).

Em indivíduos com compromisso hepático grave, os valores médios de C_{max} e AUC de paritaprevir aumentaram 3,2 a 9,5 vezes; os valores médios da C_{max} de ritonavir foram 35% inferiores e os valores de AUC foram 13% superiores e os valores médios de C_{max} e AUC de ombitasvir diminuíram em 68% e 54%, respetivamente, em comparação com indivíduos com função hepática normal. Desta forma, Viekirax não deve ser utilizado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2 e 4.4).

Em indivíduos infetados pelo VHC, a AUC de paritaprevir aumentou 2,2 a 2,4 vezes nos indivíduos com cirrose compensada (Child-Pugh A) e 3 a 4 vezes nos indivíduos com cirrose Child-Pugh B, em comparação com indivíduos sem cirrose.

Após administração de Viekirax

A farmacocinética da associação de ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg e ritonavir 100 mg

não foi avaliada em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A), moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C). Os resultados da avaliação farmacocinética da associação de ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg e ritonavir 100 mg com dasabuvir 400 mg podem ser extrapolados para a associação de ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg e ritonavir 100 mg.

População Pediátrica

A farmacocinética de Viekirax em doentes pediátricos não foi estabelecida (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Ombitasvir

O ombitasvir e os seus principais metabolitos humanos inativos (M29, M36) não foram genotóxicos 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 ratinho *in vivo*.

O ombitasvir não foi carcinogénico num estudo em ratinho transgénico, durante 6 meses, até à dose mais elevada testada (150 mg/kg/dia), resultando em exposições AUC de ombitasvir aproximadamente 26 vezes superiores à exposição humana na dose clínica recomendada de 25 mg.

Do mesmo modo, o ombitasvir não foi carcinogénico num estudo em ratos, durante 2 anos, até à dose mais elevada testada (30 mg por kg por dia), resultando em exposições ao ombitasvir aproximadamente 16 vezes superiores à exposição humana a 25 mg.

O ombitasvir mostrou malformações em coelhos com exposições viáveis máximas 4 vezes superiores à exposição AUC na dose clínica recomendada. As malformações em baixa incidência foram observadas principalmente nos olhos (microftalmia) e dentes (ausência de incisivos). Em ratinhos, verificou-se uma incidência aumentada de pálpebra aberta nos fetos a cujas mães tinham sido administradas ombitasvir; no entanto, a relação com o tratamento com ombitasvir é incerta. Os principais metabolitos humanos inativos de ombitasvir não foram teratogénicos em ratinhos em exposições aproximadamente 26 vezes superiores à exposição humana na dose clínica recomendada. O ombitasvir não teve nenhum efeito sobre a fertilidade quando avaliado em ratinhos.

O ombitasvir, na forma inalterada, foi o componente predominante observado no leite de ratos-fêmea lactantes, sem efeito nas crias a amamentar. Os metabolitos de ombitasvir foram transferidos em quantidades mínimas através da placenta em ratos-fêmea gestantes.

Paritaprevir/ritonavir

O paritaprevir foi positivo num teste *in vitro* de aberração cromossómica humana. O paritaprevir foi negativo num ensaio de mutação bacteriana e em dois ensaios *in vivo* de toxicologia genética (testes do micronúcleo da medula óssea do rato e testes de Comet do fígado de rato).

Paritaprevir/ritonavir não foi carcinogénico num estudo em ratinho transgénico, durante 6 meses, até à dose mais elevada testada (300 mg/30 mg/kg/dia), resultando em exposições AUC de paritaprevir aproximadamente 38 vezes superiores à exposição humana na dose recomendada de 150 mg. De forma semelhante, paritaprevir/ritonavir não foi carcinogénico num estudo em ratos, durante 2 anos, até à dose mais elevada testada (300 mg/30 mg/kg/dia), resultando em exposições AUC de paritaprevir aproximadamente 8 vezes superiores à exposição humana a 150 mg.

Paritaprevir/ritonavir revelou malformações (pálpebras abertas) numa baixa incidência em ratinhos a exposições 32/8 vezes superiores à exposição humana na dose clínica recomendada. Paritaprevir/ritonavir não teve efeitos na viabilidade embriofetal ou na fertilidade quando avaliados em ratos a exposições 2 a 8 vezes superiores à exposição humana com a dose clínica recomendada.

Paritaprevir e o seu produto da hidrólise M13 foram os componentes predominantes observados no leite dos ratos-fêmea lactantes, sem efeito nas crias a amamentar. Os metabolitos de paritaprevir foram transferidos em quantidades mínimas através da placenta em ratos-fêmea gestantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Copovidona
Tocofersolano
Monolaurato de propilenoglicol
Monolaurato de sorbitano
Sílica coloidal anidra (E 551)
Fumarato sódico de estearilo

Revestimento por película

Álcool polivinílico (E 1203)
Macrogol (3350)
Talco (E 553b)
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro vermelho (E 172)

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

Embalagens blister de alumínio PVC/PE/PCTFE.
Embalagem de 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 Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/14/982/001

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

Data da primeira autorização: 15 de janeiro de 2015

Data da última renovação: 19 de setembro de 2019

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>.

Medicamento já não autorizado

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão 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 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas 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 que sejam 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).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

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

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg comprimidos revestidos por película
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

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

Cada comprimido revestido por película contém 12,5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir e 50 mg de ritonavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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 **dois** comprimidos de manhã.

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

Mantem 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 Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/14/982/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

viekirax

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Viekirax 12,5 mg / 75 mg / 50 mg comprimidos revestidos por película
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

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

Cada comprimido revestido por película contém 12,5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir e 50 mg de ritonavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

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 **dois** comprimidos de manhã.

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 Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

EU/1/14/982/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

viekirax

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

FOLHA DE ALUMÍNIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie (como logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg comprimidos revestidos por película ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

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

1. O que é Viekirax e para que é utilizado

Viekirax contém as substâncias ativas ombitasvir, paritaprevir e ritonavir. 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).

A ação combinada das três substâncias ativas impede 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. Ombitasvir e paritaprevir bloqueiam duas proteínas que são essenciais ao vírus para se multiplicar. O ritonavir atua como um "potenciador" para prolongar a ação de paritaprevir no organismo.

Os comprimidos de Viekirax são tomados com outros medicamentos antivirais como dasabuvir e ribavirina. O seu médico dir-lhe-á qual destes medicamentos deve tomar com Viekirax.

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

2. O que precisa de saber antes de tomar Viekirax

Não tome Viekirax

- Se tem alergia ao ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tem problemas moderados a 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 Viekirax for tomado com estes medicamentos. Estes medicamentos podem afetar a forma como Viekirax atua e Viekirax pode afetar a forma como os outros medicamentos atuam.

Medicamentos que não deve tomar com Viekirax	
Medicamento ou substância ativa	Função do medicamento
alfuzosina	para uma próstata aumentada
amiodarona, disopiramida, dronedarona	utilizada para corrigir batimentos cardíacos irregulares
astemizol, terfenadina	para sintomas de alergia. Estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica
atorvastatina, lovastatina, sinvastatina, lomitapida	para baixar o colesterol no sangue
carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	para a epilepsia
cisaprida	para aliviar determinados problemas de estômago
claritromicina, ácido fusídico, rifampicina, telitromicina	para infeções bacterianas
colchicina em doentes que têm problemas graves de fígado ou rins	para tratar acessos agudos de gota
conivaptan	para normalizar os níveis de sódio no sangue
efavirenz, etravirina, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, nevirapina, indinavir, cobicistato	para a infeção por VIH
apalutamida, enzalutamida	para o cancro da próstata
ergotamina, dihidroergotamina	para enxaquecas
ergonovina, metilergometrina	utilizados durante o parto
medicamentos contendo etinilestradiol como a maioria das pílulas anticoncecionais e anéis vaginais utilizados na contraceção	para contraceção
itraconozol, cetoconozol, posaconazol, voriconazol	para infeções fúngicas
midazolam, triazolam (quando tomado pela boca)	para a ansiedade ou dificuldade em dormir
mitotano	para os sintomas dos tumores malignos das glândulas suprarrenais
pimozida, lurasidona	para a esquizofrenia
quetiapina	para a esquizofrenia, depressão bipolar e perturbação depressiva grave
quinidina	para os batimentos cardíacos irregulares ou malária
ranolazina	para a angina crónica (dor no peito)
salmeterol	para a asma
sildenafil	quando utilizado para tratar um distúrbio cardíaco e pulmonar chamado “hipertensão arterial pulmonar”
hipericão (<i>hypericum perforatum</i>)	um medicamento à base de plantas para a ansiedade e depressão ligeira. Este medicamento está disponível sem receita médica
ticagrelor	impede o sangue de coagular

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viekirax 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.
- tem diabetes. Após o início do tratamento com Viekirax poderá necessitar de um controlo mais rigoroso dos seus níveis de glucose no sangue e/ou um ajuste dos seus medicamentos para a diabetes. Alguns doentes com diabetes apresentaram níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia) após o início do tratamento com medicamentos como Viekirax.

Ao tomar Viekirax com dasabuvir, 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 Viekirax.

Informe o seu médico caso tenha história de depressão ou doença psiquiátrica. Foram notificados casos de depressão, incluindo pensamentos e comportamentos suicidas em alguns doentes a tomar este medicamento, particularmente em doentes com uma história prévia de depressão ou doença psiquiátrica ou em doentes a tomar ribavirina com este medicamento. Você ou o seu prestador de cuidados deve também informar o seu médico imediatamente acerca de quaisquer alterações no comportamento ou no humor e de quaisquer pensamentos suicidas que possa ter.

Análises ao sangue

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

- Decidir que outros medicamentos deverá tomar com Viekirax 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 indesejáveis de Viekirax ou de outros medicamentos antivirais que o seu médico lhe tenha receitado para utilizar com Viekirax (tais como “dasabuvir” e “ribavirina”).

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Viekirax

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

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

Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Viekirax, 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 Viekirax 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 Viekirax	
Medicamento ou substância ativa	Função do medicamento
alprazolam, diazepam	para a ansiedade, ataques de pânico e dificuldade em dormir
ciclosporina, everolímus, sirolímus, tacrolímus ciclobenzaprina, carisoprodol	para suprimir o sistema imunitário para espasmos musculares
colchicina para doentes com testes normais da função renal e hepática	para tratar acessos agudos de gota ou febre mediterrânea familiar
digoxina, amlodipina, nifedipina, valsartan, diltiazem, verapamilo, candesartan, losartan	para problemas do coração ou pressão sanguínea elevada
encorafenib	para cancro da pele
furosemida	contra a formação de fluidos corporais em excesso
fostamatinib	para contagem baixa de plaquetas
hidrocodona	para a dor
levotiroxina	para problemas da tiroide
rilpivirina, darunavir, atazanavir	para infeção por VIH
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	para úlceras de estômago e outros problemas de estômago
ibrutinib, imatinib	para o tratamento de alguns cancros do sangue
fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	para baixar o colesterol no sangue
dabigatran	para tornar o sangue mais fluido
fexofenadina	para a febre dos fenos
s-mefenitoína	para a epilepsia
sulfassalazina	para a doença inflamatória intestinal
repaglinida	para baixar o açúcar no sangue
eritromicina	para infeções bacterianas
medicamentos esteroides ou corticoesteroides (tal como a fluticasona)	para muitos problemas diferentes incluindo doenças graves e alergias
trazodona	para a ansiedade e depressão
varfarina e outros medicamentos semelhantes designados antagonistas da vitamina K*	para tornar o sangue mais fluido

*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 Viekirax.

Gravidez e contraceção

Desconhecem-se quais são os efeitos de Viekirax durante a gravidez. Viekirax 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 Viekirax. Fale com o seu médico sobre o método de contraceção mais adequado para si.

São necessárias precauções adicionais se Viekirax 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 Viekirax e ribavirina ou nos meses seguintes, deve contactar o seu médico imediatamente.

Amamentação

Não deve amamentar durante o tratamento com Viekirax. Não se sabe se as substâncias ativas de Viekirax (ombitasvir, paritaprevir e ritonavir) passam para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durante o tratamento com Viekirax juntamente 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.

3. Como tomar Viekirax

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

Os comprimidos de Viekirax são geralmente tomados com outros medicamentos antivirais como “dasabuvir” e “ribavirina”.

Que quantidade tomar

A dose recomendada são dois comprimidos tomados em conjunto de manhã.

Como tomar

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

Durante quanto tempo deve tomar Viekirax

Deverá tomar Viekirax durante 8, 12 ou 24 semanas. O seu médico informá-lo-á acerca da duração do seu tratamento. Não pare de tomar Viekirax 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 Viekirax 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 Viekirax

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 12 horas** até à sua próxima dose – tome a dose esquecida com alimentos o mais breve possível.

• **Se faltarem menos de 12 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 indesejáveis possíveis

Pare de tomar Viekirax e fale com o seu médico ou procure assistência médica imediatamente se verificar algum dos seguintes sintomas:

Efeitos indesejáveis ao tomar Viekirax com ou sem dasabuvir e com ou sem ribavirina:

Frequência desconhecida: não pode ser avaliada com base nos dados disponíveis

- Reações alérgicas graves, os sintomas podem incluir:
 - Dificuldade em respirar ou engolir
 - Tontura ou vertigem, que pode ser devida a pressão arterial baixa
 - Inchaço da face, lábios, língua ou garganta
 - Erupção na pele e comichão na pele
- Agravamento dos problemas de fígado. Os sintomas incluem:
 - Sentir-se enjoado (náuseas), vômitos ou perda de 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

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

Informe o seu médico ou farmacêutico se verificar algum dos seguintes efeitos indesejáveis.

Efeitos indesejáveis ao tomar Viekirax com dasabuvir:

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 indesejáveis ao tomar Viekirax com dasabuvir e 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)
- Diarreia

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Anemia (número baixo de glóbulos vermelhos)
- Vômitos

Pouco Frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- Desidratação

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 indesejáveis

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

5. Como conservar Viekirax

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 Viekirax

- Cada comprimido contém 12,5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir e 50 mg de ritonavir.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: copovidona, tocofersolano, monolaurato de propilenoglicol, monolaurato de sorbitano, sílica coloidal anidra (E 551), fumarato sódico de estearilo.
 - Revestimento por película do comprimido: álcool polivinílico (E 1203), macrogol (3350), talco (E 553b), dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro vermelho (E 172).

Qual o aspeto de Viekirax e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Viekirax são comprimidos revestidos por película de cor rosa, oblongos, com dimensões de 18,8 mm x 10,0 mm, gravados com 'AV1'. Os comprimidos de Viekirax estão disponíveis em blisters de alumínio contendo 2 comprimidos. Cada embalagem contém 56 comprimidos (embalagem múltipla contendo 4 embalagens interiores de 14 comprimidos cada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e 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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
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>

Medicamento já não autorizado