

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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
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

*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.

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

Seguir as recomendações posológicas na Tabela 1. Para recomendações posológicas com medicamentos antivirais contra o VIH, consultar as secções 4.4 (Tratamento de doentes com coinfeção por VIH) e 4.5. Ver secção 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 não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado

(Child-Pugh B) (ver secções 4.4 e 4.8). Viekirax está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh 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 Contraindicações

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

Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secção 5.2).

O uso de medicamentos contendo etinilestradiol como sejam a maioria dos contracetivos orais combinados ou anéis vaginais contracetivos (ver secção 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
- astemizol, terfenadina
- cisaprida
- colchicina em doentes com compromisso renal ou hepático
- dronedarona
- ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergometrina
- ácido fusídico
- lovastatina, simvastatina, atorvastatina
- lurasidona
- midazolam oral, triazolam
- pimozida
- quetiapina
- quinidina
- ranolazina
- salmeterol
- sildenafil (quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar)
- ticagrelor

A coadministração de Viekirax com ou sem dasabuvir com medicamentos que são induktores 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 induktores enzimáticos fortes ou moderados contraindicados.

Indutores enzimáticos:

- carbamazepina, fenitoína, fenobarbital
- efavirenz, nevirapina, etravirina
- 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 infecção pela hepatite C (ver secções 4.2 e 5.1).

Risco de Descompensação Hepática e Insuficiência Hepática em Doentes com Cirrose

Foram notificados casos de descompensação hepática e insuficiência hepática, incluindo transplante hepático ou casos fatais, no período pós-comercialização em doentes tratados com 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 não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B). Viekirax está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secções 4.2, 4.3, 4.8 e 5.2).

Nos doentes com cirrose:

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

Aumentos de ALT

Durante os ensaios clínicos com 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 estavam 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 e 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 descoloradas, e a consultar imediatamente um médico se ocorrerem tais sintomas. Não é necessária a monitorização de rotina das enzimas hepáticas em doentes que não apresentem cirrose (ver informação acima para os doentes cirróticos). A descontinuação precoce pode resultar em resistência ao fármaco, mas não são conhecidas as suas implicações em terapias futuras.

Gravidez e utilização concomitante com ribavirina

Ver também secção 4.6.

Quando 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.

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 infecção 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 CYP3A 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 secção 4.3 e 4.5).

Utilização com estatinas

A simvastatina, lovastatina e atorvastatina estão contraindicadas (ver secção 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 coinfetados pelo VIH que não estão a fazer terapêutica antirretroviral. Os doentes coinfetados 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 consequente 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 coinfetados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais..

População Pediátrica

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

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 acontecimentos adversos 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, 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 receptores 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 etexilate).

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 aníões 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 aníões 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 Quadrados Mínimos) 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, carisoprodol, 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

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C_{max}	AUC	C_{min}	Comentários Clínicos
ANTAGONISTAS DOS RECETORES 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).
AMINOSSALICILATOS						
Sulfassalazina Mecanismo: Inibição de BCRP pelo paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: \uparrow sulfassalazina				Recomenda-se precaução quando sulfassalazina é coadministrada com Viekirax com ou sem dasabuvir.
ANTAGONISTAS DOS RECETORES DA ANGIOTENSINA						
Valsartan Losartan Candesartan Mecanismo: Inibição de CYP3A4 e/ou OATP1B pelo	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: \uparrow valsartan \uparrow losartan \uparrow candesartan				Recomenda-se monitorização clínica e redução da dose dos antagonistas dos receptores da angiotensina quando coadministrados

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
paritaprevir.						com Viekirax com ou sem dasabuvir.
ANTIANGINOSOS / ANTIARRÍTMICOS						
Amiodarona Dronedarona Quinidina Ranolazina Mecanismo: Inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ amiodarona ↑ 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)		
		↔ paritaprevi r 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%. Recomenda-se uma monitorização adequada dos níveis séricos da digoxina.
		↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevi r				
ANTIBIÓTICOS (ADMINISTRAÇÃO SISTÉMICA)						
Clarithromicina 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.

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
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				
MEDICAMENTOS ANTICANCERÍGENOS						
Enzalutamida Mitotano Mecanismo: indução de CYP3A4 por enzalutamida ou mitotano.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↓ombitasvir ↓paritaprevir ↓dasabuvir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
Imatinib Mecanismo: inibição de BCRP pelo paritaprevir, ritonavir e dasabuvir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑imatinib				Recomenda-se monitorização clínica e redução da dose de imatinib.
ANTICOAGULANTES						
Varfarina 5 mg dose única e outros antagonistas da vitamina K	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
		↔ 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)	

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	FEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
	Viekirax sem dasabuvir	↔ R- varfarina ↔ S- varfarina ↔ paritaprevi r ↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			tratamento com Viekirax ± dasabuvir.
Dabigatran etexilato Mecanismo: inibição de gp-P intestinal pelo paritaprevir e ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ dabigatran etexilato			Viekirax sem dasabuvir pode aumentar as concentrações plasmáticas de dabigatran etexilato. Utilizar com precaução.	
ANTICONVULSIVANTES						
Carbamazepi na 200 mg uma vez por dia seguida de 200 mg duas vez por dia Mecanismo: indução do CYP3A4 pela carbamazepin a.	Viekirax + dasabuvir	↔ carbamaze pina ↓ carbamaze pina 10, 11- epóxido ↓ ombitasvir ↓ paritaprevi r ↓ dasabuvir	1,10 (1,07-1,14) 0,84 (0,82-0,87) 0,69 (0,61-0,78) 0,34 (0,25-0,48) 0,45 (0,41-0,50)	1,17 (1,13- 1,22) 0,75 (0,73- 0,77) 0,69 (0,64- 0,74) 0,30 (0,23- 0,38) 0,30 (0,28- 0,33)	1,35 (1,27-1,45) 0,57 (0,54-0,61) NA NA NA	A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
	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:	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↓ S- mefenitoína			Pode ser necessária a monitorização	

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos	
indução do CYP2C19 pelo ritonavir.						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	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.				
		↔ 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.	
		↔ 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	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ trazodona				A trazodona deve ser utilizada com precaução e pode ser considerada uma dose mais	

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos	
ritonavir.						baixa de trazodona.	
HORMONA ANTIDIURÉTICA							
Conivaptan Mecanismo: inibição CYP3A4/gp-P por conivaptan e paritaprevir/rit onavir/ombita svir	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/rit onavir/ombitasvir.	Viekirax com dasabuvir	↑ cetoconazol 1	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		
	Viekirax sem dasabuvir	↑ cetoconazol 1	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/rit onavir/ombitasvir.	Viekirax + dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ itraconazol ↑ posaconazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).	
	Viekirax sem dasabuvir						

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
Voriconazol Mecanismo: indução do CYP2C19 e inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	<p>Não estudado. Esperado em metabolizadores extensos de CYP2C19: ↓ voriconazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir</p> <p>Não estudado. Esperado em metabolizadores fracos de CYP2C19: ↑ voriconazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir</p>				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).

MEDICAMENTOS ANTIGOTA

Colchicina Mecanismo: inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	<p>Não estudado. Previsão: ↑ colchicina</p>	<p>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 contraindicada com Viekirax com ou sem dasabuvir (ver secção 4.3 e 4.4).</p>
--	---	---	---

ANTIHISTAMINICOS

Astêmizol Terfenadina Mecanismo: inibição de CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	<p>Não estudado. Previsão: ↑ astêmizol/terfenadina</p>	<p>A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).</p>
Fexofenadina Mecanismo: inibição de OATP1B1 pelo paritaprevir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	<p>Não estudado. Previsão: ↑ fexofenadina</p>	<p>Recomenda-se precaução quando Viekirax com ou sem dasabuvir é coadministrado com fexofenadina.</p>

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos	
ANTIDISLIPIDÉMICOS							
Gemfibrozil 600 mg duas vezes por dia Mecanismo: o aumento da exposição ao dasabuvir é possivelmente devido à inibição do CYP2C8 e o aumento de paritaprevir ocorre possivelmente devido à inibição do OATP1B1 pelo gemfibrozil.	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		
ANTIMICOBACTERIANOS							
Rifampicina Mecanismo: Indução do CYP3A4 pela rifampicina.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).		
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).		

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
ANTIHIPERGLICÉMICOS ORAIS DA CLASSE DAS BIGUANIDAS						
Metformina 500 mg dose única	Viekirax + dasabuvir	↓ metformin a	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)	
		↓ paritaprevi r	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	Reducir 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)	
		↓ paritaprevi r	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.				
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.

Medicamento/ Mecanismo de Interacção possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
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 Metabolitos de norgestimato: ↑ norgestrel ↑ norelgestromina ↔ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir	1,16 (0,90-1,50) 2,26 (1,91-2,67) 2,01 (1,77-2,29) 1,05 (0,81-1,35) 0,70 (0,40-1,21) 0,51 (0,22-1,18)	1,06 (0,96-1,17) 2,54 (2,09-3,09) 2,60 (2,30-2,95) 0,97 (0,81-1,15) 0,66 (0,42-1,04) 0,48 (0,23-1,02)	1,12 (0,94-1,33) 2,93 (2,39-3,57) 3,11 (2,51-3,85) 1,00 (0,88-1,12) 0,87 (0,67-1,14) 0,53 (0,30-0,95)	Contracetivos orais combinados contendo etinilestradiol estão contraindicados (ver secção 4.3).
Noretindrona (pílula apenas com progestina) 0,35 mg uma vez por dia	Viekirax + dasabuvir	↔ noretindrona ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir ↔ dasabuvir	0,83 (0,69-1,01) 1,00 (0,93-1,08) 1,24 (0,95-1,62) 1,01 (0,90-1,14)	0,91 (0,76-1,09) 0,99 (0,94-1,04) 1,23 (0,96-1,57) 0,96 (0,85-1,09)	0,85 (0,64-1,13) 0,97 (0,90-1,03) 1,43 (1,13-1,80) 0,95 (0,80-1,13)	Não é necessário ajuste da dose para noretindrona ou Viekirax com ou sem dasabuvir.
	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				
DIURÉTICOS						
Furosemida 20 mg dose única Mecanismo:	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemida ↔ ombitasvir	1,42 (1,17-1,72) 1,14 (1,03-1,26)	1,08 (1,00-1,17) 1,07 (1,01-1,12)	NA 1,12 (1,08-1,16)	Os doentes devem ser monitorizados relativamente a efeitos clínicos; pode ser considerada uma

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
possivelmente devido à inibição de UGT1A1 pelo paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	redução da dose de furosemida até 50% .
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	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				
DERIVADOS DA CRAVAGEM DO CENTEIO						
Ergotamina Dihidroergotamina Ergonovina Metilergometrina Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ derivados da cravagem do centeio			A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).	
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 sistémicas 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 sistémicos 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).	

Medicamento/ Mecanismo de Interacção possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos				
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 interacção foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.							
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 coinfetados pelo VIH, incluindo uma discussão sobre os diferentes regimes antirretrovirais que podem ser utilizados, consulte a secção 4.4 (Tratamento de doentes com coinfecção 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/B3 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.				
		↓ 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)					
Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com dasabuvir.										

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
						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 hepatite C (ver secções 4.4 e 4.8).
	Viekirax sem dasabuvir	↔ atazanavir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevi r	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 uma vez por dia (administrado s com um intervalo de 12 horas)	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11- 1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78- 1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevi r	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40- 4,17)	11,95 (8,94- 15,98)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71- 0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
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	Não estudado: efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.				

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos	
Darunavir 800 mg uma vez por dia (tomados ao mesmo tempo) Mecanismo: Desconhecido	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 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.	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)		
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)		
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)		
	Viekirax sem dasabuvir	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com dasabuvir.	
		↔ 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)	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	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)		

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos	
		↓ 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 dia (administrado s com um intervalo de 12 horas)	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)		
		↓ paritaprevi r	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	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)		
		↑ paritaprevi r	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)		
Mecanismo: o aumento das exposições ao paritaprevir pode dever-se à inibição do CYP3A/ transportador es de efluxo pelo lopinavir e dose mais elevada de ritonavir.	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				
		↑ paritaprevi r	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							

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRAÇÃO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
Rilpivirina ² 25 mg uma vez por dia administrado de manhã, com alimentos Mecanismo: inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirina ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir ↔ dasabuvir	2,55 (2,08-3,12) 1,11 (1,02-1,20) 1,30 (0,94-1,81) 1,18 (1,02-1,37)	3,25 (2,80-3,77) 1,09 (1,04-1,14) 1,23 (0,93-1,64) 1,17 (0,99-1,38)	3,62 (3,12-4,21) 1,05 (1,01-1,08) 0,95 (0,84-1,07) 1,10 (0,89-1,37)	A coadministração de Viekirax com rilpivirina uma vez por dia apenas deve ser considerada em doentes sem prolongamento do intervalo QT conhecido, e sem outros medicamentos coadministrados para o prolongamento do intervalo QT. Se a associação for utilizada, deve ser realizada monitorização repetida do ECG, ver secção 4.4. Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com ou sem dasabuvir.
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir 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 contraindicada (ver secção 4.3).
Nevirapina Etravirina	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				A utilização concomitante está contraindicada (ver secção 4.3).
ANTIVIRAIS ANTI-VIH: INIBIDORES DA TRANSFERÊNCIA DE CADEIA DA INTEGRASE						
Dolutegravir 50 mg uma vez por dia Mecanismo:	Viekirax + dasabuvir	↑ dolutegravir ↔ ombitasvir	1,22 (1,15-1,29) 0,96 (0,89-1,03)	1,38 (1,30-1,47) 0,95 (0,90-1,00)	1,36 (1,19-1,55) 0,92 (0,87-0,98)	Não é necessário ajuste da dose para dolutegravir quando coadministrado com Viekirax

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
possivelmente devido à inibição do UGT1A1 pelo paritaprevir, dasabuvir e ombitasvir e à inibição do CYP3A4 pelo ritonavir		↔ paritaprevir ↔ dasabuvir	0,89 (0,69-1,14) 1,01 (0,92-1,11)	0,84 (0,67-1,04) 0,98 (0,92-1,05)	0,66 (0,59-0,75) 0,92 (0,85-0,99)	com ou sem dasabuvir.
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	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.			Não é necessário ajuste da dose para raltegravir ou Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	
			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 ↓ lamivudina ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir ↔ dasabuvir	0,87 (0,78-0,98) 0,78 (0,72-0,84) 0,82 (0,76-0,89) 0,84 (0,69-1,02) 0,94 (0,86-1,03)	0,94 (0,90-0,99) 0,88 (0,82-0,93) 0,91 (0,87-0,95) 0,82 (0,70-0,97) 0,91 (0,86-0,96)	NA 1,29 (1,05-1,58) 0,92 (0,88-0,96) 0,73 (0,63-0,85) 0,95 (0,88-1,02)	Não é necessário ajuste da dose para abacavir ou lamivudina quando coadministrados com Viekirax com ou sem dasabuvir.
		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 ↔ tenofovir ↔ ombitasvir	1,05 (1,00-1,12) 1,07 (0,93-1,24) 0,89 (0,81-0,97)	1,07 (1,00-1,14) 1,13 (1,07-1,20) 0,99 (0,93-1,05)	1,09 (1,01-1,17) 1,24 (1,13-1,36) 0,97 (0,90-1,04)	Não é necessário ajuste da dose para emtricitabina/tenofovir ou Viekirax com ou sem dasabuvir.

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
		↓ paritaprevi r	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	↔ emtricitabi na	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
		↔ 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			
		↔ paritaprevi r	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	↑ rosuvastati na	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).	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83- 0,95)	0,88 (0,83-0,94)		
		↑ paritaprevi r	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	↑ rosuvastati na	2,61 (2,01 -3,39)	1,33 1,14-1,56	0,65 (0,57-0,74)	Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com dasabuvir.	
		↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.				
		↑ paritaprevi r	1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05- 1,41)	1,06 (0,85-1,32)		
Pravastatina 10 mg uma	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastati na	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60- 2,08)	NA	Reducir a dose de pravastatina em 50 %.	

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
vez por dia Mecanismo: inibição de OATP1B1 pelo paritaprevir.		↔ ombitasvir ↔ dasabuvir ↔ paritaprevir	0,95 (0,89-1,02) 1,00 (0,87-1,14) 0,96 (0,69-1,32)	0,89 (0,83-0,95) 0,96 (0,85-1,09) 1,13 (0,92-1,38)	0,94 (0,89-0,99) 1,03 (0,91-1,15) 1,39 (1,21-1,59)	Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com ou sem dasabuvir.
	Viekirax sem dasabuvir	↑ pravastatina ↔ ombitasvir ↑ paritaprevir		A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir. A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir. 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	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,

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
vez por dia dose única ³ Mecanismo: o efeito na ciclosporina é devido à inibição do CYP3A4 pelo ritonavir e o aumento das exposições ao paritaprevir pode dever-se à inibição de OATP/BCRP /gp-P pela ciclosporina.		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	deverá ser administrado um quinto da dose diária total de ciclosporina uma vez por dia com Viekirax. Monitorizar os níveis da ciclosporina e ajustar a dose e/ou a frequência da administração conforme necessário.
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		Viekirax sem dasabuvir	↑ ciclosporina	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	
		↔ 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)	Não é necessário ajuste da dose para Viekirax com ou sem dasabuvir.
		↑ tacrolímus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	
		↔ 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)	Quando se iniciar a coadministração com Viekirax deverá ser administrado 0,5 mg de tacrolímus uma vez por semana. Monitorizar os níveis do tacrolímus e ajustar a dose e/ou a frequência da administração conforme necessário.
		Viekirax sem dasabuvir	↑ tacrolímus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	
		↔ ombitasvir	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.			
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	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ repaglinida				A repaglinida deve ser utilizada com precaução e pode ser

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
OATP1B1 pelo paritaprevir.						necessária uma dose mais baixa de 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 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	↓ Ciclobenzaprina	0,68 (0,61- 0,75)	0,60 (0,53-0,68)	NA	Não é necessário ajuste da dose para a ciclobenzaprina; aumentar a dose se clinicamente indicado.
		↔ 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 em dose fixa hidrocodona/p	Viekirax + dasabuvir	↑ hidrocodona	1,27 (1,14-1,40)	1,90 (1,72-2,10)	NA	Uma redução da dose de hidrocodona em 50% e/ou monitorização
		As alterações observadas para o ombitasvir, paritaprevir e dasabuvir são idênticas às indicadas				

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINISTRADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos	
aracetamol)		acima para o paracetamol.					
5 mg dose única	Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.					
OPIÁCEOS							
Metadona 20-120 mg uma vez por dia ⁵	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 ⁵	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/nalo xona e Viekirax com ou sem dasabuvir.	
		↑ norbupren orfina	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)		
		↑ norbupren orfina	A magnitude da interação foi semelhante à observada com Viekirax + dasabuvir.				
		↔ naloxona					
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).		
Mecanismo: inibição do							

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos	
CYP3A4 pelo ritonavir.							
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÓES							
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 Mecanismo:	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.					
Alprazolam 0,5 mg dose única Mecanismo:	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	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)		

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C _{max}	AUC	C _{min}	Comentários Clínicos
inibição do CYP3A4 pelo ritonavir.		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73- 1,27)	1,12 (1,02- 1,23)	dose de alprazolam com base na resposta clínica.
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87- 1,11)	1,00 (0,87- 1,15)	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.			
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.
		↓ nordiazepa m	1,10 (1,03-1,19)	0,56 (0,45-0,70)	NA	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,98 (0,93-1,03)	0,93 (0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98-1,13)	1,01 (0,94-1,08)	1,05 (0,98-1,12)	
		Viekirax sem dasabuvir	Não estudado. Efeito esperado semelhante ao observado com Viekirax + dasabuvir.			
HORMONAS DA TIROIDE						
Levotiroxina Mecanismo: Inibição de UGT1A1 por	Viekirax com ou sem dasabuvir	Não estudado. Previsão: ↑ levotiroxina				Monitorização clínica e ajuste de dose podem ser necessários para a

Medicamento/ Mecanismo de Interação possível	ADMINIST RADO COM	EFEITO	C_{max}	AUC	C_{min}	Comentários Clínicos
paritaprevir, ombitasvir e dasabuvir.						levotiroxina.
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.						
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).						
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.						
4. Tacrolimus 2 mg foi administrado isoladamente, 0,5 mg com Viekirax e 2 mg foi administrado com Viekirax + dasabuvir. As razões de dose de tacrolimus normalizadas são apresentadas para interação com Viekirax com ou sem dasabuvir.						
5. Parâmetros de dose normalizada relatados para metadona, buprenorfina e naloxona.						
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.						

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 contra-indicações 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 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

O resumo de segurança baseia-se em dados agrupados de ensaios clínicos de fase 2 e 3 em mais de 2.600 indivíduos que receberam Viekirax e dasabuvir com ou sem ribavirina.

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.

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

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

Tabela de reações adversas

A Tabela 3 apresenta as reações adversas para as quais existe uma relação causal, pelo menos possivelmente razoável, entre paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, em associação com dasabuvir e/ou ribavirina, e o acontecimento adverso. 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>Perturbações do foro psiquiátrico</i>		
Muito frequentes	Insónia	
<i>Doenças gastrointestinais</i>		
Muito frequentes	Náuseas	
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		
Muito frequentes	Prurido	
Frequentes		Prurido
Raros	Angioedema	Angioedema
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>		
Muito frequentes	Astenia	
	Fadiga	

*Os dados incluem todos os indivíduos infetados pelo genótipo 1 em ensaios clínicos de Fase 2 e 3 incluindo os indivíduos com cirrose.

Nota: Para informações sobre anomalias laboratoriais, consultar a Tabela 4.

Descrição das reações adversas selecionadas

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 imunossupressores) 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 $> 3 \times$ LSN (principalmente indireta) ocorreu em 17 (27,0%) dos indivíduos; 15 destes indivíduos estavam a receber atazanavir. Nenhum dos indivíduos com hiperbilirrubinemia teve aumentos concomitantes das transaminases.

Reações Adversas Pós-comercialização

Afecções hepatobiliares: durante o tratamento com Viekirax com e sem dasabuvir e com ou sem ribavirina foram observadas descompensação hepática e insuficiência hepática (ver secção 4.4). A frequência destes acontecimentos é desconhecida.

População Pediátrica

A segurança de 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: J05AX67

Mecanismo de ação

Quando Viekirax é coadministrado com dasabuvir, associa três agentes antivirais de ação direta com diferentes mecanismos de ação e perfis de resistência não sobreponíveis para atuar no VHC em várias etapas do ciclo de vida do vírus. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de 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 genótipos 1a-H77 e 1b-Con1 nos ensaios em culturas de células contendo o replicão 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 replicão 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 replicão 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 replicão 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), respetivamente. 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, respetivamente.

O ritonavir não demonstrou um efeito antiviral direto na replicação dos replicões subgenómicos 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, respetivamente, 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, respetivamente. 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 infetados 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 infetados 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 infetados 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 infetados 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 infetado pelo genótipo 1b apresentou variantes resultantes do tratamento nos 3 alvos do medicamento.

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

a. Observados em pelo menos 2 indivíduos do mesmo subtipo.

b. N=66 para o alvo NS5B.

c. Foram observadas substituições em associação com outras substituições resultantes do tratamento na posição R155 ou D168 de NS3.

d. Observado em associação, em indivíduos 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 deteção 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 infecção pela hepatite C de genótipo 1

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

Tabela 6. Estudos multicéntricos 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
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 sete 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 indetectável 12 semanas após o fim do tratamento (RVS12). A duração do tratamento foi fixa em cada ensaio e não foi orientada pelos níveis de ARN VHC dos indivíduos (algoritmo não orientado pela resposta). Os valores de ARN VHC no plasma foram determinados durante os ensaios clínicos utilizando o teste *COBAS TaqMan VHC* (versão 2.0), para utilização com o *High Pure System*. O ensaio tinha um limite inferior de quantificação (LIQ) de 25 UI por ml.

Ensaios clínicos 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 infetados 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 \log_{10} 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 infetados 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 infetados 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	

Ensaios clínicos 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 10. RVS12 para indivíduos infetados pelo genótipo 1, com experiência com peginterferão + ribavirina, no estudo SAPPHIRE-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 11. RVS12 para indivíduos infetados 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 12. RVS12 para indivíduos infetados pelo genótipo 1 com cirrose compensada, sem exposição anterior ao tratamento, ou tratados anteriormente com pegIFN/RBV

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

	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 $\geq 90 \times 10^9/l$, E albumina $\geq 35 \text{ g/l}$ 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%)

Nos indivíduos com todos os três valores laboratoriais iniciais favoráveis (AFP <20 ng/ml, plaquetas $\geq 90 \times 10^9/l$, e albumina $\geq 35 \text{ g/l}$), 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 14. 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 15 apresenta as taxas de RVS para estes indivíduos.

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

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

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/reactivação 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.

TURQUOISE-I: sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência com pegIFN + RBV com coinfecção pelo VIH-1, sem cirrose ou com cirrose compensada

Desenho: aleatorizado, multicêntrico global, aberto

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

Ver secção 4.2 para recomendações posológicas em doentes coinfetados com VHC/VIH-1. Os indivíduos estavam num regime terapêutico antirretroviral (TAR) VIH-1 estável que incluía atazanavir ou raltegravir potenciado com ritonavir, coadministrado com uma terapêutica base de tenofovir mais emtricitabina ou lamivudina.

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

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

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

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

No ensaio TURQUOISE-I, as taxas RVS12 nos indivíduos coinfetados pelo VHC/VIH-1 foram consistentes com as taxas RVS12 dos ensaios de fase 3 em indivíduos monoinfetados pelo VHC. 7 dos

7 indivíduos com infecção pelo genótipo 1b, e 51 de 56 indivíduos com infecção pelo genótipo 1a atingiram RVS12. 5 de 6 indivíduos com cirrose compensada em cada braço atingiram RVS12.

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

Desenho: aleatorizado, multicêntrico global, aberto

Tratamento: Viekirax e dasabuvir com dose de ribavirina ao critério do investigador durante 24 semanas

A dose de ribavirina foi deixada ao critério do investigador, sendo que a maioria dos doentes recebeu 600 a 800 mg por dia como dose inicial, e a maioria dos doentes também recebeu 600 a 800 mg por dia no final do tratamento.

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

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

Num estudo de fase 2, multicêntrico, aberto, com um único braço, 38 indivíduos não-cirróticos, com infecção 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 infecção 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.

Ensaios clínicos 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 17. 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	Sem RBV	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 18. 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 19 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 19. 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 aníões orgânicos (OAT1) *in vivo* e não são expectáveis de inibir os transportadores de catiões orgânicos (OCT1 e OCT2), transportadores de aníões 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, respectivamente. 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, respectivamente.

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 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%, respectivamente, 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%, respectivamente, 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%, respectivamente, 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).

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

Vitamina E succinato de polietilenoglicol

Monolaurato de propilenoglicol

Monolaurato de sorbitano

Sílica coloidal anidra (E551)

Fumarato sódico de estearilo

Revestimento por película

Álcool polivinílico (E1203)

Polietilenoglicol 3350

Talco (E553b)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens blister de alumínio PVC/PE/PCTFE.

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

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

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

EU/1/14/982/001

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

Data da primeira autorização: 15 de janeiro 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ALEMANHA

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

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

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

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

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

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

EU/1/14/982/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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:

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 Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

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

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

viekirax

**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 Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

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

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

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

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

O que contém este folheto

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

1. O que é Viekirax e para que é utilizado

Viekirax é um medicamento antiviral utilizado para tratar adultos com hepatite C (uma doença infecciosa que afeta o fígado, causada pelo vírus da hepatite C) crónica (prolongada). Contém as substâncias ativas ombitasvir, paritaprevir e ritonavir.

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 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, dronedarona	utilizada para corrigir batimentos cardíacos irregulares
astemizol, terfenadina	para sintomas de alergia. Estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica
atorvastatina, lovastatina, simvastatina	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 infecções 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 infecção por VIH
enzalutamida	para o cancro da próstata
ergotamina, dihidroergotamina	para enxaquecas
ergonovina, metilergometrina	utilizados durante o parto
medicamentos contendo etinilestradiol como a maioria das pílulas anticoncepcionais e anéis vaginais utilizados na contraceção	para contraceção
itraconozol, cetoconozol, posaconazol, voriconazol	para infecções 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 infecção atual ou anterior pelo vírus da hepatite B, uma vez que o seu médico pode querer

controlá-lo mais frequentemente.

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.

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 secundários 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, tacrolímus	para suprimir o sistema imunitário
ciclobenzaprina, carisoprodol	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
furosemida	contra a formação de fluidos corporais em excesso
hidrocodona	para a dor
levotiroxina	para problemas da tiroide
rilpivirina, darunavir, atazanavir	para infecção por VIH
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	para úlceras de estômago e outros problemas de estômago
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 infecções 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 engravidá enquanto está a tomar ribavirina.

- Também pode existir um risco de anomalias congénitas quando a parceira engravidada 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 infecção 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.
- Não mastigue, esmague ou divida os comprimidos porque podem ter um sabor amargo.

Durante quanto tempo deve tomar Viekirax

Deverá tomar Viekirax durante 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 infecção pelo vírus da hepatite C.

Se tomar mais Viekirax do que deveria

Se tomar accidentalmente 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 secundários possíveis

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

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

Efeitos secundários ao tomar 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 secundários 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).

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- Anemia (número baixo de glóbulos vermelhos).

Raros: podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar 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, vitamina E succinato de polietilenoglicol, monolaurato de propilenoglicol, monolaurato de sorbitano, sílica coloidal anidra (E551), fumarato sódico de estearilo.
- Revestimento por película do comprimido: álcool polivinílico (E1203), polietilenoglicol 3350, talco (E553b), dióxido de titânia (E171), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspetto 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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

Fabricante

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

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811
България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023
Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

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

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

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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