

VIEKIRA[®] PAK
(ombitasvir/veruprevir/ritonavir
+ dasabuvir)

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.
COMPRIMIDOS REVESTIDOS

12,5 MG / 75 MG / 50 MG COM REV + 250 MG COM REV

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:



VIEKIRA® PAK

ombitasvir
veruprevir
ritonavir
dasabuvir

APRESENTAÇÃO:

Caixa com 112 comprimidos revestidos divididos em 4 embalagens semanais, cada uma contendo 7 cartelas com 4 comprimidos revestidos cada (2 comprimidos revestidos de ombitasvir/veruprevir/ritonavir e 2 comprimidos revestidos de dasabuvir).

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de ombitasvir/veruprevir/ritonavir contém:

| | |
|--|---------|
| ombitasvir (utilizado na forma de ombitasvir hidratado) | 12,5 mg |
| veruprevir (utilizado na forma de veruprevir di-hidratado) | 75 mg |
| ritonavir | 50 mg |

Excipientes: copovidona, tocofersolana, monolaurato de propilenoglicol, laurato de sorbitana, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de dasabuvir contém:

| | |
|--|---------|
| dasabuvir (utilizado na forma de dasabuvir sódico monohidratado) | 250 mg* |
|--|---------|

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monohidratada, copovidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

*Cada 270,26 mg de dasabuvir sódico monohidratado equivalem a 250 mg de dasabuvir.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C genótipo 1, incluindo pacientes com cirrose compensada. A duração do tratamento e a adição de ribavirina são dependentes da população de pacientes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia de VIEKIRA® PAK foram avaliadas em 2.300 pacientes com infecção crônica pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C em seis estudos clínicos de Fase III, incluindo um estudo clínico conduzido exclusivamente em pacientes com cirrose (Child-Pugh A), conforme Tabela 1 a seguir:

Tabela 1 – Estudos clínicos com VIEKIRA® PAK + RBV

| Estudo ^a | Número de indivíduos tratados ^b | Genótipo do HCV (GT) | Resumo do desenho do estudo |
|--|--|----------------------|--|
| Pacientes nunca tratados^d, sem cirrose | | | |
| SAPPHIRE I | 631 | GT1 | Braço A: VIEKIRA® PAK + RBV Braço B: Placebo |
| PEARL III | 419 | GT1b | Braço A: VIEKIRA® PAK + RBV Braço B: VIEKIRA® PAK |
| PEARL IV | 305 | GT1a | Braço A: VIEKIRA® PAK + RBV Braço B: VIEKIRA® PAK |
| GARNET (estudo aberto) | 166 | GT1b | VIEKIRA® PAK (8 semanas) |
| Pacientes previamente tratados^e, sem cirrose | | | |
| SAPPHIRE II | 394 | GT1 | Braço A: VIEKIRA® PAK + RBV Braço B: Placebo |
| PEARL II (estudo aberto) | 179 | GT1b | Braço A: VIEKIRA® PAK + RBV Braço B: VIEKIRA® PAK |
| Pacientes nunca tratados e pacientes previamente tratados^e, com cirrose | | | |
| TURQUOISE II (estudo aberto) | 380 | GT1 | Braço A: VIEKIRA® PAK + RBV (12 semanas) Braço B: VIEKIRA® PAK + RBV (24 semanas) |
| TURQUOISE III (estudo aberto) | 60 | GT1b | VIEKIRA® PAK (12 semanas) |
| <p>a. Duplo cego, a menos que citado de outra forma.</p> <p>b. Indivíduos tratados são definidos como pacientes randomizados e que receberam ao menos uma dose de VIEKIRA® PAK.</p> <p>c. A duração de tratamento foi de 12 semanas para todos os braços, exceto para o estudo TURQUOISE II, que incluiu um braço de 24 semanas, e para o estudo GARNET, o qual teve uma duração de 8 semanas.</p> <p>d. Pacientes que nunca receberam tratamento foram definidos como pacientes que não receberam nenhuma terapia anterior para infecção pelo HCV.</p> <p>e. Pacientes que já receberam tratamento são definidos como pacientes com recidivas prévias (pacientes com RNA HCV indetectável no final ou após 36 semanas do tratamento com pegIFN/RBV, mas com RNA HCV detectável após 52 semanas de acompanhamento) ou respondedores parciais prévios (receberam ao menos 20 semanas de tratamento de pegIFN/RBV e atingiram redução de RNA HCV maior ou igual a 2 log₁₀ UI/mL na 12ª semana, mas não atingiram RNA HCV indetectável no final do tratamento) ou pacientes que não responderam ao tratamento (receberam ao menos 12 semanas de tratamento com pegIFN/RBV e falharam em atingir uma redução de 2 log₁₀ UI/mL no RNA HCV na 12ª semana ou receberam ao menos 4 semanas de tratamento de pegIFN/RBV e atingiram uma redução em RNA HCV menor do que 1 log₁₀ UI/mL na 4ª semana). TURQUOISE III também recrutou menos pacientes com falha do tratamento com pegIFN/RBV bem caracterizada.</p> | | | |

Em todos os oito estudos clínicos, a dose de ombitasvir/veruprevir/ritonavir foi de 25 + 150 + 100 mg uma vez ao dia e a dose de dasabuvir foi de 250 mg duas vezes ao dia. Para os pacientes que receberam

ribavirina, a dose de ribavirina foi de 1.000 mg/dia para pacientes com peso menor do que 75 kg e 1.200 mg/dia para pacientes com peso maior do que 75 kg.

A resposta virológica sustentada (cura virológica) foi definida como RNA de HCV não quantificado ou indetectável 12 semanas após o fim do tratamento (RVS 12) nos estudos de Fase III. A duração do tratamento foi fixa em cada estudo clínico e não foi guiada pelos níveis de RNA do HCV de cada paciente (sem tratamento guiado por resposta). Os valores plasmáticos de RNA do HCV foram quantificados durante os estudos clínicos utilizando teste de HCV COBAS TaqMan (versão 2.0), para uso com o Sistema de Alta Pureza (exceto Garnet, que utilizou o teste de HCV Cobas Ampliprep/Cobas TaqMan, versão 2.0). O ensaio do Sistema de Alta Pureza apresentou um limite inferior de quantificação (LIQ) de 25 UI/mL e o ensaio Ampliprep apresentou LIQ de 15 UI/mL.

Pacientes adultos que nunca receberam tratamento

- **SAPPHIRE I (genótipo 1)**: SAPPHIRE I foi um estudo randomizado, multicêntrico global, duplo-cego, controlado por placebo, conduzido em 631 pacientes adultos com infecção crônica por HCV genótipo 1, sem cirrose e que nunca receberam tratamento. VIEKIRA[®] PAK foi administrado por 12 semanas em combinação com ribavirina. Os pacientes randomizados para o grupo placebo receberam placebo durante 12 semanas, após o qual receberam, em aberto, VIEKIRA[®] PAK em combinação com ribavirina por 12 semanas.

Os pacientes tratados (N = 631) tinham uma idade média de 52 anos (variação: 18-70); 64,8% nasceram entre 1945-1965; 54,5% dos indivíduos eram do sexo masculino; 5,4% eram negros; 5,1% eram hispânicos ou latinos; 16,2% tinham um índice de massa corporal de pelo menos 30 kg/m²; 15,2% tinham um histórico de depressão ou transtorno bipolar; 69,3% tinham o genótipo não CC IL28B; 79,1% tinham níveis basais de RNA do HCV de, no mínimo, 800.000 UI/mL; 15,4% tinham fibrose portal (F2) e 8,7% tinham fibrose em ponte (F3); 67,7% tinham infecção pelo genótipo 1a do HCV; 32,3% tinham infecção pelo genótipo 1b do HCV.

A Tabela 2 a seguir apresenta as taxas de RVS12 para pacientes infectados pelo genótipo 1 sem tratamento anterior e que receberam VIEKIRA[®] PAK em combinação com ribavirina por 12 semanas no estudo SAPPHIRE I.

Tabela 2 – Taxas de RVS12 para pacientes infectados pelo genótipo 1 sem tratamento anterior e que receberam VIEKIRA[®] PAK em combinação com ribavirina por 12 semanas

| Resultado do tratamento | VIEKIRA [®] PAK com RBV por 12 semanas | | |
|---|---|------|-------------|
| | n/N | % | 95% IC |
| RVS12 Geral | 456/473 | 96.4 | 94.7, 98,1 |
| HCV genótipo 1a | 308/322 | 95.7 | 93.4, 97.9 |
| HCV genótipo 1b | 148/151 | 98.0 | 95.8, 100.0 |
| Resultado para pacientes sem RVS12 | | | |
| FV durante o tratamento ^a | 1/473 | 0.2 | |
| Recidiva ^b | 7/463 | 1.5 | |
| Outro ^c | 9/473 | 1.9 | |
| IC = intervalo de confiança, FV = falha virológica | | | |
| a. FV durante o tratamento: foi definida como: RNA de HCV \geq 25 UI/mL após RNA de HCV < 25 UI/mL confirmado durante o tratamento, aumento confirmado de 1 log ₁₀ UI/mL no Nadir do RNA de HCV ou RNA de HCV persistentemente \geq 25 UI/mL com ao menos 6 semanas de tratamento. | | | |
| b. Recidiva: foi definida como RNA de HCV \geq 25 UI/mL confirmado após o tratamento, antes ou durante a janela RVS12, entre pacientes com RNA de HCV < 25 UI/mL na última observação durante ao menos 11 semanas de tratamento. | | | |
| c. Outro: inclui pacientes que não atingiram RVS12, mas apresentaram FV durante o tratamento ou recidiva (e.g. valores faltantes de RNA de HCV na janela RVS12). | | | |

Nenhum indivíduo com infecção pelo genótipo 1b do HCV apresentou falha virológica durante o tratamento e um paciente com infecção pelo genótipo 1b do HCV apresentou recidiva. Além disso, pacientes que sofreram modificações de dose da ribavirina não apresentaram taxas inferiores de RVS12.

Significativamente, mais indivíduos que receberam VIEKIRA® PAK com ribavirina (352/363 = 97,0%) tiveram ALT normalizada no final do tratamento do que os que receberam placebo (18/114 = 15,8%); valor de P <0,001.

Na análise de eficácia primária, VIEKIRA® PAK com ribavirina demonstrou superioridade em relação ao controle histórico (com base na taxa de RVS de telaprevir e peginterferon e ribavirina (pegIFN/RBV)) para indivíduos sem cirrose e com infecção pelo genótipo 1 do HCV que nunca receberam tratamento.

Em uma análise similar, os seguintes fatores de base não foram associados com taxas mais baixas de RVS12 (intervalo de confiança inferior de 95% maior do que 70%) entre os subgrupos definidos por:

- Fatores virais: subtipo genótipo 1, carga viral basal;
- Fatores do hospedeiro: gênero, raça, etnia, idade, ano de nascimento (1945-1965), o alelo IL28B, índice de massa corporal inicial, história de depressão ou transtorno bipolar, estágio de fibrose.

- PEARL-III (genótipo 1b): PEARL-III foi um estudo multicêntrico global, randomizado, duplo-cego, controlado, realizado em 419 adultos com infecção crônica pelo genótipo 1b do vírus da hepatite C, sem cirrose, que nunca receberam tratamento. Os indivíduos foram randomizados, em uma proporção de 1:1, para receber VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina durante 12 semanas de tratamento.

Indivíduos tratados (N = 419) tinham uma idade média de 50 anos (variação: 19-70); 54,9% nasceram entre 1945-1965; 45,8% eram do sexo masculino; 4,8% eram negros; 1,7% eram hispânicos ou latinos; 16,5% tinham um índice de massa corporal de pelo menos 30 kg/m²; 9,3% tinham um histórico de depressão ou transtorno bipolar; 79,0% tinham o genótipo não CC IL28B; 73,3% tinham RNA de HCV basal mínimo de 800.000 UI/mL; 20,3% tinham fibrose portal (F2) e 10,0% tinham fibrose em ponte (F3).

A Tabela 3, a seguir, apresenta as taxas RVS12 para pacientes infectados pelo genótipo 1b sem tratamento anterior que receberam VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina por 12 semanas no estudo PEARL-III. Neste estudo, VIEKIRA® PAK sem ribavirina tiveram taxas RVS12 similares (100,0%) em comparação com VIEKIRA® PAK com ribavirina (99,5%).

Tabela 3 – Taxas RVS12 para pacientes infectados pelo genótipo 1b sem tratamento anterior e que receberam VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina por 12 semanas

| Resultado do tratamento | VIEKIRA® PAK por 12 semanas | | | | | |
|--|-----------------------------|------|-------------|---------|-----|-------------|
| | Com RBV | | | Sem RBV | | |
| | n/N | % | 95% IC | n/N | % | 95% IC |
| RVS12 Geral | 209/210 | 99.5 | 98.6, 100.0 | 209/209 | 100 | 98.2, 100.0 |
| Resultado para pacientes sem RVS12 | | | | | | |
| FV durante o tratamento ^a | 1/210 | 0.5 | | 0/209 | 0 | |
| Recidiva ^b | 0/210 | 0 | | 0/209 | 0 | |
| Outro ^c | 0/210 | 0 | | 0/209 | 0 | |
| IC = intervalo de confiança; FV = falha virológica. <ol style="list-style-type: none"> FV durante o tratamento: foi definida como HCV ≥ 25 UI/mL, após RNA de HCV < 25 UI/mL confirmado durante o tratamento, aumento confirmado de 1 log₁₀ UI/mL no Nadir do RNA de HCV ou RNA de HCV persistentemente ≥ 25 UI/mL, com ao menos 6 semanas de tratamento. Recidiva: foi definida como RNA de HCV ≥ 25 UI/mL, confirmado após o tratamento, antes ou durante a janela RVS12, entre pacientes com RNA de HCV < 25 UI/mL, na última observação durante ao menos 11 semanas de tratamento. Outro: inclui pacientes que não atingiram RVS12, mas apresentaram FV durante o tratamento ou recidiva (e.g. valores faltantes de RNA de HCV na janela RVS12). | | | | | | |

Na análise de eficácia primária, VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina demonstrou superioridade ao controle histórico (com base na taxa de RVS de telaprevir e peginterferon e ribavirina (pegIFN/RBV)) para indivíduos com infecção pelo genótipo 1b do HCV que nunca receberam tratamento, sem cirrose. Além disso, os indivíduos que foram submetidos a modificações da dose de ribavirina não apresentaram taxas inferiores de RVS12.

Em uma análise similar, os seguintes fatores basais não foram associados com taxas mais baixas de RVS12 (intervalo de confiança inferior de 95% maior do que 73%) entre os subgrupos definidos por:

- Fatores virais: carga viral basal;
- Fatores do hospedeiro: gênero, raça, etnia, idade, ano de nascimento (1945-1965), o alelo IL28B, índice de massa corporal inicial, história de depressão ou transtorno bipolar, estágio de fibrose.

- PEARL-IV (genótipo 1a): PEARL-IV foi um estudo multicêntrico global, randomizado, duplo-cego, controlado, realizado em 305 adultos com infecção crônica pelo genótipo 1a do HCV sem cirrose e sem tratamento anterior. Os indivíduos foram randomizados, em uma proporção de 1:2, para receber VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina durante 12 semanas de tratamento.

Os indivíduos tratados (N = 305) tinham uma idade média de 54 anos (variação: 19-70); 72,5% nasceram entre 1945-1965; 65,2% eram do sexo masculino; 11,8% eram negros; 9,2% eram hispânicos ou latinos; 19,7% tinham um índice de massa corporal de pelo menos 30 kg/m²; 20,7% tinham um histórico de depressão ou transtorno bipolar; 69,2% tinham o genótipo não CC IL28B; 86,6% tinham níveis basais de RNA de HCV de pelo menos 800.000 UI/mL; 18,4% tinham fibrose portal (F2) e 17,7% tinham fibrose em ponte (F3).

A Tabela 4, a seguir, apresenta as taxas RVS12 para pacientes infectados pelo genótipo 1a sem tratamento anterior que receberam VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina por 12 semanas no estudo PEARL-IV. VIEKIRA® PAK sem ribavirina não foi “não inferior” ao VIEKIRA® PAK com ribavirina.

Tabela 4 – Taxas RVS12 para pacientes infectados pelo genótipo 1a sem tratamento anterior que receberam VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina por 12 semanas

| Resultado do tratamento | VIEKIRA® PAK por 12 semanas | | | | | |
|--|-----------------------------|------|-------------|---------|------|------------|
| | Com RBV | | | Sem RBV | | |
| | n/N | % | 95% IC | n/N | % | 95% IC |
| RVS12 Geral | 97/100 | 97.0 | 93.7, 100.0 | 185/205 | 90.2 | 86.2, 94.3 |
| Resultado para pacientes sem RVS12 | | | | | | |
| FV durante o tratamento ^a | 1/100 | 1.0 | | 6/205 | 2.9 | |
| Recidiva ^b | 1/98 | 1.0 | | 10/194 | 5.2 | |
| Outro ^c | 1/100 | 1.0 | | 4/205 | 2.0 | |
| IC = intervalo de confiança, FV = falha virológica. | | | | | | |
| a. FV durante o tratamento: foi definida como HCV ≥ 25 UI/mL após RNA de HCV < 25 UI/mL confirmado durante o tratamento, aumento confirmado de 1 log ₁₀ UI/mL no Nadir do RNA de HCV, ou RNA de HCV persistentemente ≥ 25 UI/mL com ao menos 6 semanas de tratamento. | | | | | | |
| b. Recidiva: foi definida como RNA de HCV ≥ 25 UI/mL confirmado após o tratamento, antes ou durante a janela RVS12, entre pacientes com RNA de HCV < 25 UI/mL na última observação durante ao menos 11 semanas de tratamento. | | | | | | |
| c. Outro: inclui pacientes que não atingiram RVS12, mas apresentaram FV durante o tratamento ou recidiva (e.g. valores faltantes de RNA de HCV na janela RVS12). | | | | | | |

Na análise de eficácia primária, VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina demonstrou superioridade ao controle histórico (com base na taxa de RVS de telaprevir e peginterferon e ribavirina (pegIFN/RBV)) para indivíduos com infecção pelo genótipo 1a do HCV que nunca receberam tratamento, sem cirrose. Além disso, os indivíduos que foram submetidos a modificações da dose de ribavirina não apresentaram taxas inferiores de RVS12.

Em uma análise similar, os seguintes fatores basais não foram associados com taxas mais baixas de RVS12 (intervalo de confiança inferior de 95% maior do que 65%) entre os subgrupos definidos por:

- Fatores virais: carga viral basal;
- Fatores do hospedeiro: gênero, raça, etnia, idade, ano de nascimento (1945-1965), o alelo IL28B, índice de massa corporal inicial, história de depressão ou transtorno bipolar, estágio de fibrose.

- **GARNET (genótipo 1b)**: GARNET foi um estudo aberto, de braço único, multicêntrico, que avaliou a eficácia e a segurança de VIEKIRA® PAK para administração por 8 semanas em adultos infectados pelo genótipo 1b do vírus da hepatite C, nunca antes tratados, sem cirrose.

Os indivíduos tratados (N = 166) tinham uma idade média de 53 anos (variação: 22 a 82); 56,6% eram do sexo feminino; 3,0% eram asiáticos; 0,6% eram negros; 14,5% tinham um índice de massa corporal de pelo menos 30 kg/m²; 68,5% tinham genótipo não CC de IL28B; 7,2% tinham níveis basais de RNA de HCV de pelo menos 6.000.000 UI/mL; 9% tinham fibrose avançada (F3) e 98,2% apresentavam infecção pelo genótipo 1b do HCV (um indivíduo cada apresentava infecção pelos genótipos 1a, 1d e 6).

A Tabela 5, a seguir, apresenta as taxas de RVS12 para os indivíduos infectados pelo genótipo 1b, nunca antes tratados, sem cirrose, que receberam VIEKIRA® PAK por 8 semanas no estudo GARNET (exclui indivíduos não infectados pelo genótipo 1b).

Tabela 5 – Taxas de RVS12 para os indivíduos infectados pelo genótipo 1b, nunca antes tratados, sem cirrose, que receberam VIEKIRA® PAK por 8 semanas

| Resultado do Tratamento | VIEKIRA® PAK por 8 semanas % (n/N) |
|---|---------------------------------------|
| RVS12, F0-F3 | 98.2% (160/163) |
| RVS12, F0-F2 | 99.3% (147/148) |
| RVS12 F3 | 86.7% (13/15) |
| RVS12 confirmado por RNA de HCV | |
| ≥ 6,000,000 IU/mL | 91.7% (11/12) |
| < 6,000,000 IU/mL | 98.7% (149/151) |
| Resultado para indivíduos sem RVS12 | |
| FV durante o tratamento ^a | 0% (0/163) |
| Recidiva ^b | 1.2% (2/161) |
| Outro ^c | 0.6% (1/163) |
| FV = falha virológica | |
| a. Falha virológica: durante o tratamento foi definida como: RNA de HCV ≥ 15 IU/mL confirmado, após RNA de HCV < 15 IU/mL durante o tratamento; aumento confirmado de 1 log ₁₀ IU/mL em RNA de HCV a partir do nadir; ou persistentemente RNA de HCV ≥ 15 IU/mL com pelo menos seis semanas de tratamento. | |
| b. Recidiva: foi definida como RNA de HCV ≥ 15 IU/mL, confirmado no pós-tratamento, antes ou durante a janela de RVS12, entre os indivíduos com RNA de HCV < 15 IU/mL na última observação, durante pelo menos 51 dias de tratamento. | |
| c. Outro: inclui indivíduo que não atingiu RVS12, mas não sofreu FV durante o tratamento ou recidiva (por exemplo, valores faltantes de RNA de HCV durante a janela de RVS12). | |

Pacientes adultos que já receberam tratamento

- **SAPPHIRE-II (genótipo I)**: SAPPHIRE-II foi um estudo multicêntrico global, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, realizado em 394 indivíduos com infecção crônica pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C sem cirrose que não atingiram RVS com o tratamento prévio com pegIFN/RBV. VIEKIRA® PAK em combinação com ribavirina foi administrado por 12 semanas de tratamento. Pacientes randomizados para o grupo placebo receberam placebo durante 12 semanas. Após esse período, os pacientes receberam VIEKIRA® PAK em combinação com ribavirina por 12 semanas.

Indivíduos tratados (N = 394) tinham uma idade média de 54 anos (variação: 19-71); 49,0% eram previamente respondedores nulos ao pegIFN/RBV; 21,8% eram previamente respondedores parciais ao pegIFN/RBV e 29,2% eram recidivantes ao tratamento com pegIFN/RBV; 73,9% nasceram entre 1945-1965; 57,6% eram do sexo masculino; 8,1% eram negros e 6,3% eram hispânicos ou latinos; 19,8% tinham um índice de massa corporal de pelo menos 30 kg/m²; 20,6% tinham um histórico de depressão ou transtorno bipolar; 89,6% tinham genótipo não CC de IL28B; 87,1% tinham níveis basais de RNA de HCV de pelo menos 800.000 UI/ mL; 17,8% tiveram fibrose portal (F2) e 14,5% tinham fibrose em ponte (F3); 58,4% tinham infecção pelo genótipo 1a do HCV; 41,4% tinham infecção pelo genótipo 1b do HCV.

A Tabela 6, a seguir, apresenta as taxas RVS12 para pacientes infectados pelo genótipo 1 com tratamentos anteriores que receberam VIEKIRA[®] PAK em combinação com ribavirina por 12 semanas no estudo SAPPHIRE-II.

Tabela 6 – Taxas RVS12 para pacientes infectados pelo genótipo 1 com tratamentos anteriores que receberam VIEKIRA[®] PAK em combinação com ribavirina por 12 semanas

| Resultado do tratamento | VIEKIRA [®] PAK com RBV por 12 semanas | | |
|--|---|------|--------------|
| | n/N | % | 95% IC |
| RVS12 Geral | 286/297 | 96.3 | 94.1, 98.4 |
| HCV genótipo 1a | 166/173 | 96.0 | 93.0, 98.9 |
| Respondedor nulo ao tratamento prévio de pegIFN/RBV | 83/87 | 95.4 | 91.0, 99.8 |
| Respondedor parcial ao tratamento prévio de pegIFN/RBV | 36/36 | 100 | 100.0, 100.0 |
| Recidiva prévia ao tratamento com pegIFN/RBV | 47/50 | 94.0 | 87.4, 100.0 |
| HCV genótipo 1b | 119/123 | 96.7 | 93.6, 99.9 |
| Respondedor nulo ao tratamento prévio de pegIFN/RBV | 56/59 | 94.9 | 89.3, 100.0 |
| Respondedor parcial ao tratamento prévio de pegIFN/RBV | 28/28 | 100 | 100.0, 100.0 |
| Recidiva prévia ao tratamento com pegIFN/RBV | 35/36 | 97.2 | 91.9, 100.0 |
| Resultado para pacientes sem RVS12 | | | |
| FV durante o tratamento ^a | 0/297 | 0 | |
| Recidiva ^b | 7/293 | 2.4 | |
| Outro ^c | 4/297 | 1.3 | |
| IC = intervalo de confiança, FV = falha virológica. <ul style="list-style-type: none"> a. FV: durante o tratamento foi definida como HCV ≥ 25 UI/mL, após RNA HCV < 25 UI/mL confirmado durante o tratamento, aumento confirmado de 1 log₁₀ UI/mL no Nadir do RNA HCV ou RNA HCV persistentemente ≥ 25 UI/mL com ao menos 6 semanas de tratamento. b. Recidiva: foi definida como RNA HCV ≥ 25 UI/mL, confirmado após o tratamento, antes ou durante a janela RVS12, entre pacientes com RNA HCV < 25 UI/mL na última observação, durante ao menos 11 semanas de tratamento. c. Outro: inclui pacientes que não atingiram RVS12, mas apresentaram FV durante o tratamento ou recidiva (e.g. valores faltantes de RNA HCV na janela RVS12). | | | |

Nenhum indivíduo com infecção pelo genótipo 1b do HCV apresentou falha virológica durante o tratamento e dois pacientes com infecção pelo genótipo 1b do HCV apresentaram recidiva. Significativamente, mais indivíduos que receberam VIEKIRA[®] PAK com ribavirina (217/224 = 96,9%) tiveram ALT normalizada no final do tratamento do que os que receberam placebo (10/78 =

12,8%); valor de $P < 0,001$. Além disso, os indivíduos que foram submetidos a modificações da dose de ribavirina não apresentaram taxas inferiores de RVS12.

Na análise de eficácia primária, VIEKIRA® PAK com ribavirina demonstrou superioridade ao controle histórico (com base na taxa de RVS de telaprevir e peginterferon e ribavirina (pegIFN/RBV)) para indivíduos com infecção pelo genótipo 1 do HCV que já receberam tratamento, sem cirrose.

Em uma análise similar, os seguintes fatores basais não foram associados com taxas mais baixas de RVS12 (intervalo de confiança inferior de 95% maior do que 60%) entre os subgrupos definidos por:

- Fatores virais: subtipo genótipo 1, carga viral basal;
- Fatores do hospedeiro: resposta anterior ao tratamento pegIFN/RBV, gênero, raça, etnia, idade, ano de nascimento (1945-1965), o alelo IL28B, índice de massa corporal inicial, história de depressão ou transtorno bipolar, estágio de fibrose.

- PEARL-II (genótipo 1b): PEARL-II foi um estudo multicêntrico global, randomizado, aberto, realizado em 179 adultos com infecção crônica pelo genótipo 1b do vírus da hepatite C sem cirrose que não atingiram RVS em tratamento prévio com pegIFN/RBV. Os indivíduos foram randomizados, em uma proporção de 1:1, para receber VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina durante 12 semanas de tratamento.

Indivíduos tratados (N = 179) tinham uma idade média de 57 anos (variação: 26-70); 35,2% eram previamente respondedores nulos ao pegIFN/RBV; 28,5% eram previamente respondedores parciais ao pegIFN/RBV; e 36,3% eram recidivantes ao tratamento com pegIFN/RBV; 70,9% nasceram entre 1945-1965; 54,2% eram do sexo masculino; 3,9% eram negros; 1,7% eram hispânicos ou latinos; 21,8% tinham um índice de massa corporal de pelo menos 30 kg por m²; 12,8% tinham um histórico de depressão ou transtorno bipolar; 90,5% tinham o genótipo não CC IL28B; 87,7% tinham níveis basais de RNA do HCV de mínimo de 800.000 UI/mL; 17,9% tinham fibrose portal (F2) e 14,0% tinham fibrose em ponte (F3).

A Tabela 7, a seguir, apresenta as taxas RVS12 para indivíduos que já receberam tratamento, infectados pelo genótipo 1b, que receberam VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina por 12 semanas no estudo PEARL-II. Neste estudo, VIEKIRA® PAK sem ribavirina teve uma taxa RVS12 semelhante (100%) em comparação com VIEKIRA® PAK com ribavirina (96,6%).

Tabela 7 – Taxas RVS12 para indivíduos que já receberam tratamento, infectados pelo genótipo 1b, que receberam VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina por 12 semanas

| Resultado do tratamento | VIEKIRA® PAK por 12 semanas | | | | | |
|--|-----------------------------|------|-------------|---------|-----|-------------|
| | Com RBV | | | Sem RBV | | |
| | n/N | % | 95% IC | n/N | % | 95% IC |
| RVS12 Geral | 86/88 | 97.7 | 94.6, 100.0 | 91/91 | 100 | 95.9, 100.0 |
| Respondedor nulo ao tratamento prévio de pegIFN/RBV | 30/31 | 96.8 | 90.6, 100.0 | 32/32 | 100 | 89.3, 100.0 |
| Respondedor parcial ao tratamento prévio de pegIFN/RBV | 24/25 | 96.0 | 88.3, 100.0 | 26/26 | 100 | 87.1, 100.0 |
| Recidiva prévia ao tratamento com pegIFN/RBV | 32/32 | 100 | 89.3, 100.0 | 33/33 | 100 | 89.6, 100.0 |
| Resultado para pacientes sem RVS12 | | | | | | |
| FV durante o tratamento ^a | 0/88 | 0 | | 0/91 | 0 | |
| Recidiva ^b | 0/88 | 0 | | 0/91 | 0 | |
| Outro ^c | 2/88 | 2.3 | | 0/91 | 0 | |

IC = intervalo de confiança, FV = falha virológica.

a. FV: durante o tratamento foi definida como RNA de HCV ≥ 25 UI/mL, após RNA de HCV < 25 UI/mL confirmado durante o tratamento, aumento confirmado de $1 \log_{10}$ UI/mL no Nadir do RNA de HCV ou RNA de HCV persistentemente ≥ 25 UI/mL com ao menos 6 semanas de tratamento.

b. Recidiva: foi definida como RNA de HCV ≥ 25 UI/mL, confirmado após o tratamento, antes

| Resultado do tratamento | VIEKIRA® PAK por 12 semanas | | | | | |
|--|-----------------------------|---|--------|---------|---|--------|
| | Com RBV | | | Sem RBV | | |
| | n/N | % | 95% IC | n/N | % | 95% IC |
| ou durante a janela RVS12, entre pacientes com RNA de HCV < 25 UI/mL na última observação, durante ao menos 11 semanas de tratamento. | | | | | | |
| c. Outro: inclui pacientes que não atingiram RVS12, mas apresentaram FV durante o tratamento ou recidiva (e.g. valores faltantes de RNA de HCV na janela RVS12). | | | | | | |

Na análise de eficácia primária, VIEKIRA® PAK com e sem ribavirina demonstrou superioridade ao controle histórico (com base na taxa de RVS de telaprevir e peginterferon e ribavirina (pegIFN/RBV)) para indivíduos com infecção pelo genótipo 1b do HCV que já receberam tratamento, sem cirrose. Além disso, os indivíduos que foram submetidos a modificações da dose de ribavirina não apresentaram taxas inferiores de RVS12.

Em uma análise similar, os seguintes fatores de base não foram associados com taxas mais baixas de RVS12 (intervalo de confiança inferior de 95% maior do que 64%) entre os subgrupos definidos por:

- Fatores virais: carga viral basal;
- Fatores do hospedeiro: resposta anterior ao tratamento pegIFN/RBV, gênero, raça, etnia, idade, ano de nascimento (1945-1965), o alelo IL28B, índice de massa corporal inicial, história de depressão ou transtorno bipolar, estágio de fibrose.

- **TURQUOISE-II (genótipo 1, com cirrose):** TURQUOISE-II foi um estudo multicêntrico global, randomizado, aberto, conduzido exclusivamente em 380 indivíduos infectados pelo genótipo 1 com cirrose (Child-Pugh A) sem tratamento anterior ou que não atingiram RVS com o tratamento prévio com pegIFN/RBV. VIEKIRA® PAK em combinação com ribavirina foi administrado durante 12 ou 24 semanas de tratamento.

Indivíduos tratados (N = 380) tinham uma idade média de 58 anos (variação: 21-71); 42,1% nunca haviam recebido tratamento; 36,1% eram respondedores nulos ao pegIFN/RBV; 8,2% eram respondedores parciais ao pegIFN/RBV; 13,7% eram recidivantes ao tratamento com pegIFN/RBV; 85,5% nasceram entre 1945-1965; 70,3% eram do sexo masculino; 3,2% eram negros; 11,8% eram hispânicos ou latinos; 28,4% tiveram índice de massa corporal de, pelo menos, 30 kg/m²; 14,7% tinham contagem de plaquetas inferior a 90 x 10⁹ por L; 49,7% tinham albumina inferior a 40 g/L; 86,1% tinham níveis basais de RNA do HCV mínimos de 800.000 UI por mL; 81,8% tinham o genótipo não CC IL28B; 24,7% tinham um histórico de depressão ou transtorno bipolar; 68,7% tinham infecção pelo genótipo 1a do HCV, 31,3% tiveram infecção pelo genótipo 1b do HCV.

A Tabela 8, a seguir, apresenta taxas de RVS12 para pacientes infectados pelo genótipo 1 com cirrose que nunca haviam recebido tratamento prévio ou foram previamente tratados com pegIFN/RBV.

Tabela 8 – Taxas de RVS12 para pacientes infectados pelo genótipo 1 com cirrose que nunca haviam recebido tratamento prévio ou foram previamente tratados com pegIFN/RBV

| Resultado do tratamento | VIEKIRA® PAK com RBV | | | | | |
|--|----------------------|------|-----------------|------------|------|-----------------|
| | 12 semanas | | | 24 semanas | | |
| | n/N | % | IC ^a | n/N | % | IC ^a |
| RVS12 Geral | 191/208 | 91.8 | 87.6, 96.1 | 166/172 | 96.5 | 93.4, 99.6 |
| HCV genótipo 1a | 124/140 | 88.6 | 83.3, 93.8 | 115/121 | 95.0 | 91.2, 98.9 |
| Pacientes que nunca receberam tratamento | 59/64 | 92.2 | | 53/56 | 94.6 | |
| Respondedor nulo ao tratamento prévio de pegIFN/RBV | 40/50 | 80.0 | | 39/42 | 92.9 | |
| Respondedor parcial ao tratamento prévio de pegIFN/RBV | 11/11 | 100 | | 10/10 | 100 | |
| Recidiva ao tratamento com pegIFN/RBV | 14/15 | 93.3 | | 13/13 | 100 | |
| HCV genótipo 1b | 67/68 | 98.5 | 95.7, 100 | 51/51 | 100 | 93, 100 |

| Resultado do tratamento | VIEKIRA® PAK com RBV | | | | | |
|---|----------------------|------|-----------------|------------|-----|-----------------|
| | 12 semanas | | | 24 semanas | | |
| | n/N | % | IC ^a | n/N | % | IC ^a |
| Pacientes que nunca receberam tratamento | 22/22 | 100 | | 18/18 | 100 | |
| Respondedor nulo ao tratamento prévio de pegIFN/RBV | 25/25 | 100 | | 20/20 | 100 | |
| Respondedor parcial ao tratamento prévio de pegIFN/RBV | 6/7 | 85.7 | | 3/3 | 100 | |
| Recidiva prévia ao tratamento com pegIFN/RBV | 14/14 | 100 | | 10/10 | 100 | |
| Resultado para pacientes sem RVS12 | | | | | | |
| FV durante o tratamento ^a | 1/208 | 0.5 | | 3/172 | 1.7 | |
| Recidiva ^b | 12/203 | 5.9 | | 1/164 | 0.6 | |
| Outro ^c | 4/208 | 1.9 | | 2/172 | 1.2 | |
| IC = intervalo de confiança, FV = falha virológica a. Intervalo de confiança de 97,5% é utilizado para endpoints de eficácia primários (RVS12 geral); intervalo de confiança de 95% é utilizado para endpoints adicionais de eficácia (taxas de RVS12 em pacientes infectados pelo genótipo 1a e 1b). b. FV: durante o tratamento, foi definida como RNA de HCV ≥ 25 UI/mL após RNA de HCV < 25 UI/mL, confirmado durante o tratamento, aumento confirmado de $1 \log_{10}$ UI/mL no Nadir do RNA de HCV ou RNA de HCV persistentemente ≥ 25 UI/mL com ao menos 6 semanas de tratamento. c. Recidiva: foi definida como RNA de HCV ≥ 25 UI/mL confirmado após o tratamento, antes ou durante a janela RVS12, entre pacientes com RNA de HCV < 25 UI/mL na última observação, durante ao menos 11 semanas de tratamento. d. Outro: inclui pacientes que não atingiram RVS12, mas apresentaram FV durante o tratamento ou recidiva (e.g. valores faltantes de RNA de HCV na janela RVS12). | | | | | | |

As taxas de recidivas em pacientes cirróticos infectados pelo genótipo 1a em relação aos valores laboratoriais basais são demonstradas na Tabela 9, a seguir.

Tabela 9 – Taxas de recidivas em pacientes cirróticos infectados pelo genótipo 1a em relação aos valores laboratoriais basais

| | VIEKIRA® PAK com RBV 12 semanas | VIEKIRA® PAK com RBV 24 semanas |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| Número de respondedores ao final do tratamento | 135 | 113 |
| AFP* < 20 ng/mL, plaquetas $\geq 90 \times 10^9$ /L, E albumina ≥ 35 g/L antes do tratamento | | |
| Sim (para todos os parâmetros listados acima) | 1/87 (1%) | 0/68 (0%) |
| Não (para qualquer um dos parâmetros listados acima) | 10/48 (21%) | 1/45 (2%) |
| *AFP = alfa-fetoproteína sérica | | |

Nos pacientes com todos os valores laboratoriais basais favoráveis (AFP < 20 ng/mL, plaquetas $\geq 90 \times 10^9$ /L e albumina ≥ 35 g/L), as taxas de recidivas foram similares para os pacientes tratados por 12 ou 24 semanas.

Na análise de eficácia primária, VIEKIRA® PAK com ribavirina administrada por 12 ou 24 semanas demonstrou superioridade ao controle histórico (com base na taxa de RVS de telaprevir e peginterferon e ribavirina (pegIFN/RBV)) para indivíduos com infecção pelo genótipo 1 do HCV com cirrose que nunca receberam tratamento ou que já foram tratados com pegIFN/RBV. Além disso, os indivíduos que foram submetidos a modificações da dose de ribavirina não apresentaram taxas inferiores de RVS12.

Em uma análise similar, os seguintes fatores basais não foram associados com taxas mais baixas de RVS12 (intervalo de confiança inferior de 95% maior do que 43%) entre os subgrupos definidos por:

- Fatores virais: subtipo de genótipo 1, carga viral basal;
- Fatores do hospedeiro: resposta anterior ao tratamento pegIFN/RBV, gênero, raça, etnia, idade, ano de nascimento (1945-1965), o alelo IL28B, índice de massa corporal inicial, história de depressão ou transtorno bipolar, contagem de plaqueta basal, albumina basal.

- TURQUOISE III (com cirrose, genótipo 1b): TURQUOISE III é um estudo de Fase 3b, aberto, de braço único, multicêntrico, que avalia a eficácia e segurança de VIEKIRA® PAK administrado por 12 semanas em pacientes adultos infectados pelo HCV GT1b que nunca foram tratados para hepatite C, ou que já foram tratados com pegIFN/RBV, com cirrose compensada. Os indivíduos tratados (N = 60) tinham uma média de idade de 60,5 anos (variação: 26-78); 45% nunca haviam recebido tratamento e 55% já haviam sido tratados com pegIFN/RBV (incluindo 12 respondedores nulos e parciais e outros 6 indivíduos com não resposta menos caracterizada); 25,0% apresentaram ≥ 65 anos; 61,7% eram do sexo masculino; 11,7% eram negros; 5,0% hispânicos ou latinos; 28% apresentavam índice de massa corporal de ao menos 30 kg/m²; 21,7% tinham contagem de plaquetas inferior a $90 \times 10^9/L$; 16,7% tinham albumina inferior a 35 g/L; 91,7% tinham níveis basais do HCV mínimos de 800.000 UI por mL; 83,3% tinham o genótipo não CC IL28B; 28,3% tinham um histórico de depressão ou transtorno bipolar.

A Tabela 10, a seguir, apresenta as taxas de RVS 12 para pacientes infectados pelo genótipo 1b com cirrose que nunca haviam recebido tratamento prévio ou foram previamente tratados com pegIFN/RBV.

Tabela 10 – Taxas de RVS 12 para pacientes infectados pelo genótipo 1b com cirrose que nunca haviam recebido tratamento prévio ou foram previamente tratados com pegIFN/RBV

| Resultado do tratamento | VIEKIRA® PAK com RBV por 12 semanas % (n/N) |
|---|--|
| RVS12 Geral | 100% (60/60) |
| RVS12 para pacientes que nunca receberam tratamento | 100% (27/27) |
| RVS12 para pacientes que já foram tratados com pegIFN | 100% (33/33) |
| Resultado para pacientes sem RVS12 | |
| FV durante o tratamento ^a | 0 |
| Recidiva | 0 |
| Outro | 0 |
| FV = falha virológica | |
| a. FV: durante o tratamento foi definida como RNA de HCV ≥ 25 UI/mL após RNA de HCV < 25 UI/mL confirmado durante o tratamento, aumento confirmado de $1 \log_{10}$ UI/mL no Nadir do RNA de HCV ou RNA HCV persistentemente ≥ 25 UI/mL com ao menos 6 semanas de tratamento. | |
| b. Recidiva: foi definida como RNA HCV ≥ 25 UI/mL, confirmado após o tratamento, antes ou durante a janela RVS12, entre pacientes com RNA HCV < 25 UI/mL na última observação, durante ao menos 11 semanas de tratamento. | |
| c. Outro: inclui pacientes que não atingiram RVS12, mas apresentaram FV durante o tratamento ou recidiva (e.g. valores faltantes de RNA HCV na janela RVS12). | |

Vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS” para discussão das informações de segurança para o estudo TURQUOISE III.

Análise agrupada dos estudos clínicos

- **Durabilidade da resposta:** no geral, 660 indivíduos nos estudos clínicos de Fase 2 e 3 apresentaram resultados de RNA de HCV para RVS12 e RVS24. Entre esses tempos, o valor preditivo positivo entre a RVS12 e a RVS24 foi de 99,8%.

- **Análise agrupada da eficácia:** nos estudos clínicos de Fase 3, 1.088 indivíduos (incluindo 194 com cirrose) receberam o regime recomendado para seus subtipos de HCV, status de cirrose e resposta ao tratamento prévio. A Tabela 11, a seguir, apresenta taxas de RVS para estes pacientes. Entre os indivíduos que receberam o regime recomendado nos estudos clínicos de Fase 3, 97% atingiram RVS (95% com cirrose e 97% sem cirrose), enquanto que 0,6% demonstraram escape virológico e 1,5% apresentaram recidiva após o tratamento.

Tabela 11 – Taxas de RVS para os indivíduos que receberam o regime recomendado nos estudos clínicos de Fase 3

| | Genótipo 1a | | Genótipo 1b | |
|---|---|---|--------------------------------|--------------------------------|
| | Sem cirrose VIEKIRA® PAK com RBV | Com cirrose VIEKIRA® PAK com RBV | Sem cirrose VIEKIRA® PAK | Com cirrose VIEKIRA® PAK |
| | 12 semanas | 12 semanas* | 12 semanas | 12 semanas |
| Pacientes que nunca receberam tratamento | 96% (403/420) | 92% (61/66) | 100% (210/210) | 100% (22/22) |
| Pacientes que já receberam tratamento | 96% (166/173) | 94% (64/68)* | 100% (91/91) | 98% (45/46) |
| Recidiva prévia ao tratamento com pegIFN/RBV | 94% (47/50) | 93% (14/15) | 100% (33/33) | 100% (14/14) |
| Respondedor parcial ao tratamento prévio de pegIFN/RBV | 100% (36/36) | 100% (11/11) | 100% (26/26) | 86% (6/7) |
| Respondedor nulo ao tratamento prévio de pegIFN/RBV | 95% (83/87) | 93% (39/42) (24 semanas) | 100% (32/32) | 100% (25/25) |
| TOTAL | 96% (569/593) | 93% (125/134)* | 100% (301/301) | 99% (67/68) |
| *Todos os pacientes receberam 12 semanas da terapia, exceto infectados pelo genótipo 1a respondedores nulos com cirrose, que receberam 24 semanas da terapia. | | | | |

- **Impacto do ajuste de dose de ribavirina na probabilidade de RVS:** nos estudos clínicos de Fase 3, 91,5% dos indivíduos não exigiram ajustes de dose de ribavirina durante a terapia. Nos 8,5% de indivíduos que tiveram ajustes de dose de ribavirina durante o tratamento, a taxa de resposta virológica sustentada (98,5%) foi comparável a indivíduos que mantiveram sua dose inicial de ribavirina durante o tratamento.

- **Estudo clínico em pacientes em terapia de substituição de opioides:** em um estudo de Fase 2, multicêntrico, aberto e de braço único, 38 pacientes não cirróticos, infectados pelo genótipo 1 do HCV, que nunca haviam recebido tratamento ou que já haviam sido tratados com pegIFN/RBV, e que estavam estáveis com relação às doses de metadona (N = 19) ou buprenorfina +/- naloxona (N = 19), foram tratados com ombitasvir/veruprevir/ritonavir e dasabuvir com ribavirina durante 12 semanas. Os pacientes tratados tinham uma idade média de 51 anos (variação: 26-64), 65,8% eram homens e 5,3% eram negros. A maioria (86,8%) tinha valor basal de níveis de RNA de, ao menos, 800.000 UI/mL e a maioria (84,2%) apresentou infecção pelo genótipo 1a; 68,4% tinha genótipo IL28B não CC; 15,8% tinha fibrose portal (F2) e 5,3% apresentou fibrose em ponte (F3); e 94,7% nunca haviam recebido tratamento anterior para a infecção por HCV.

No geral, 37 (97,4%) dos 38 pacientes atingiram RVS12. Nenhum indivíduo apresentou falha virológica durante o tratamento ou recidiva.

RUBY-I: Estudo clínico em pacientes com insuficiência renal grave ou doença no estágio terminal: RUBY-I foi um estudo aberto, multicêntrico, que avaliou a eficácia de ombitasvir/

veruprevir/ritonavir e dasabuvir com ou sem ribavirina por 12 semanas ou 24 semanas em pacientes adultos infectados pelo genótipo 1 do HCV, que nunca receberam tratamento para hepatite C, com ou sem cirrose e que apresentam insuficiência renal crônica ou insuficiência renal em estágio terminal (Estágio 4 da doença renal crônica definido como taxa de filtração glomerular < 30-15 mL/min/1,73 m² ou Estágio 5 da doença renal crônica definido como taxa de filtração glomerular < 15 mL/min/1,73 m² ou que requer hemodiálise). Os pacientes tratados (N = 68) possuíam idade média de 58 anos (32-77 anos); 83,8% eram do sexo masculino; 58,8% eram negros; 73,5% dos pacientes apresentavam infecção pelo genótipo 1a do HCV; 75,0% apresentavam genótipo não CC de IL28B; 69,1% possuíam doença renal crônica Estágio 5 e estavam sob hemodiálise.

Sessenta e quatro dos 68 pacientes (94,1%) atingiram RVS12. Um paciente apresentou recidiva na quarta semana após o tratamento, 2 pacientes descontinuaram prematuramente o uso dos medicamentos em estudo e o dado de RVS12 não estava disponível para um paciente.

Em outro estudo aberto de Fase 3, M15-461, também denominado como **RUBY II**, avaliou se o uso de ombitasvir/veruprevir/ritonavir e dasabuvir sem ribavirina por 12 semanas em pacientes infectados pelo genótipo 1a do HCV, sem cirrose, com insuficiência renal grave ou insuficiência renal em estágio terminal e que nunca receberam tratamento para hepatite C. A taxa de resposta virológica sustentada de 12 semanas após o tratamento (RVS12) no estudo foi atingida por 100% dos pacientes; não houve qualquer caso de falha virológica durante a terapia.

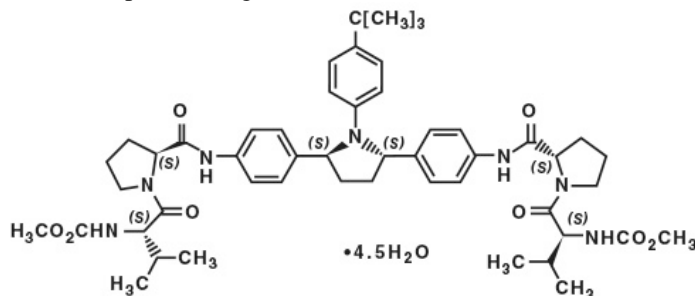
Vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS” para discussão das informações de segurança em pacientes com comprometimento renal.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

VIEKIRA[®] PAK é composto por comprimidos revestidos contendo ombitasvir/veruprevir/ritonavir em combinação em dose fixa e comprimidos revestidos contendo dasabuvir em uma mesma embalagem. Os comprimidos revestidos de veruprevir/ritonavir/ombitasvir devem ser coadministrados com comprimidos revestidos de dasabuvir, um inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B, o qual é fornecido como comprimido separado na embalagem de VIEKIRA[®] PAK.

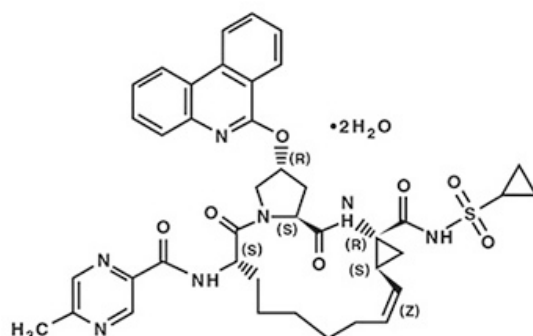
O comprimido revestido de ombitasvir/veruprevir/ritonavir em combinação em dose fixa inclui um inibidor de NS5A (ombitasvir), um inibidor da protease NS3/4A (veruprevir) e um potencializador farmacocinético (ritonavir) com os seguintes componentes:

ombitasvir: o nome químico do ombitasvir é [(2S,5S)-1-(4-terc-butilfenil)pirrolidin-2.5-di-il]bis{benzen-4,1-di-ilcarbamoil(2S)pirrolidin-2,1-di-il}[(2S)-3-metil-1-oxobutan-1,2-di-il]biscarbamato de dimetila hidratado. A fórmula molecular deste componente é C₅₀H₆₇N₇O₈•4.5H₂O (hidratado) e seu peso molecular é 975,20 (hidratado). É apresentado como um pó branco a levemente branco a levemente rosa e é praticamente insolúvel em tampões aquosos, mas é solúvel em etanol. Ombitasvir possui a seguinte estrutura molecular:

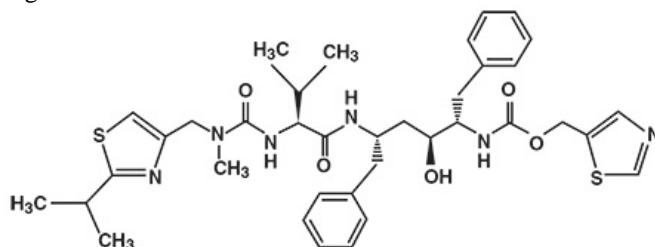


veruprevir: o nome químico do veruprevir é (2R, 6S, 12Z, 13aS, 14aR, 16aS)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-[[[(5-metilpirazin-2-il)carbonil]amino]-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a,tetradecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a] diazaciclopentadecina-14a(5H) carboxamida di-hidratada. A fórmula molecular deste componente é C₄₀H₄₃N₇O₇S•2H₂O (di-

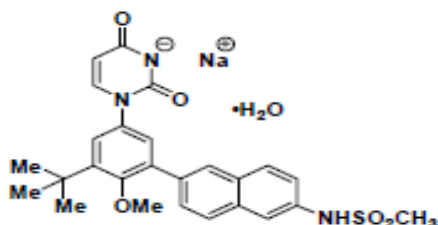
hidratado) e seu peso molecular é 801,91 (di-hidratado). É apresentado como um pó branco a quase branco com muito baixa solubilidade em água. Veruprevir possui a seguinte estrutura molecular:



ritonavir: o nome químico do ritonavir é 10-hidróxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetra azatridecan-13-óico ácido, 5-tiazolilmetil éster, [5S-(5R*, 8R*, 10R*, 11R*)]. A fórmula molecular deste componente é $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ e seu peso molecular é 720,95. É apresentado como um pó branco a levemente branco a levemente marrom-claro-rosa e é praticamente insolúvel em água e livremente solúvel em metanol e etanol. Ritonavir possui a seguinte estrutura molecular:



dasabuvir: o nome químico do dasabuvir é N-{6-[3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-2-metóxilfenil]naftalen-2-il} metanosulfonamida sódica monohidratada. A fórmula molecular deste componente é $C_{26}H_{26}N_3O_5S \cdot Na \cdot H_2O$ (sal hidratado) e seu peso molecular é 533,57 (sal hidratado). É apresentado como um pó branco a levemente amarelo a rosa, levemente solúvel em água e muito levemente solúvel em metanol e álcool isopropílico. Dasabuvir possui a seguinte estrutura molecular:



Os comprimidos revestidos de ombitasvir/veruprevir/ritonavir e comprimidos revestidos de dasabuvir são comprimidos de liberação imediata.

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação: VIEKIRA® PAK combina três agentes antivirais de ação direta contra o vírus da hepatite C (HCV) com mecanismos de ação distintos e perfis de resistência não sobrepostos para atingir o vírus em múltiplas etapas no ciclo de vida viral (vide **Microbiologia**).

O ritonavir não é ativo contra o HCV. É um potencializador farmacocinético que aumenta o pico e concentrações plasmáticas de veruprevir e exposição geral à droga (ou seja, área sob a curva - AUC). **Efeitos no eletrocardiograma:** o efeito da combinação de veruprevir, ombitasvir, ritonavir e dasabuvir no intervalo QTc foi avaliado em estudo randomizado, duplo-cego, placebo e ativo controlado (moxifloxacina 400 mg), crossover (4 vias), em QT completo conduzido com 60 indivíduos saudáveis recebendo veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir. No estudo, com habilidade demonstrada para detectar pequenos efeitos, doses supraterapêuticas de 350 mg de veruprevir, 150 mg de ritonavir, 50 mg de ombitasvir e 500 mg de dasabuvir não demonstraram prolongamento do intervalo QT clinicamente significante. Estas doses fornecem concentrações de aproximadamente 6, 1,8 e 2 vezes as concentrações terapêuticas de veruprevir, ombitasvir e dasabuvir, respectivamente.

Farmacocinética

As propriedades farmacocinéticas da combinação de veruprevir, ombitasvir, ritonavir e dasabuvir têm sido avaliadas em indivíduos adultos saudáveis e em pacientes com hepatite C crônica. A Tabela 12, a seguir, apresenta as médias de C_{\max} e AUC de 100 mg de ritonavir/150 mg de veruprevir/25 mg de ombitasvir uma vez ao dia com 250 mg de dasabuvir duas vezes ao dia após múltiplas doses (com alimentação) em voluntários sadios.

Tabela 12 – Médias de C_{\max} e AUC em voluntários sadios

| | C_{\max} (ng/ml) (%CV) | AUC (ng*hr/ml) (% CV) |
|------------|--------------------------|-----------------------|
| veruprevir | 1470 (87) | 6990 (96) |
| ombitasvir | 127 (31) | 1420 (36) |
| dasabuvir | 1030 (31) | 6840 (32) |
| ritonavir | 1600 (40) | 9470 (41) |

Valores de AUC₂₄ para ombitasvir, veruprevir e ritonavir – AUC₁₂ para dasabuvir

- Absorção

Ombitasvir/veruprevir/ritonavir e dasabuvir são absorvidos após administração oral com T_{\max} médio de aproximadamente 4 a 5 horas. Enquanto as exposições de ombitasvir e dasabuvir aumentaram proporcionalmente à dose, as exposições de veruprevir e ritonavir aumentaram de maneira maior do que proporcional à dose. A acumulação é mínima para ombitasvir e dasabuvir e é de aproximadamente 1,5 a 2 vezes para ritonavir e veruprevir. O estado estacionário farmacocinético para a combinação é atingido após aproximadamente 12 dias da administração.

A biodisponibilidade absoluta de ombitasvir e veruprevir, quando administrados com ritonavir, é de 48% e 53%, respectivamente. A biodisponibilidade absoluta de dasabuvir é estimada em aproximadamente 70%.

Efeitos da alimentação na absorção oral: veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir devem ser administrados com alimentação. Todos os estudos clínicos com os ativos têm sido conduzidos seguindo a administração com alimentação.

A alimentação aumentou a exposição (AUC) do veruprevir, ombitasvir, ritonavir e dasabuvir em até 211%, 82%, 49% e 30%, respectivamente, em relação ao estado em jejum. O aumento na exposição foi similar independente do tipo da refeição (alto teor de gordura *versus* teor moderado de gordura) ou conteúdo calórico (aproximadamente 600 Kcal *versus* aproximadamente 1.000 Kcal). Para maximizar a absorção, ombitasvir/veruprevir/ritonavir e dasabuvir devem ser administrados com alimentação, sem considerações ao conteúdo de gordura ou caloria.

- Distribuição

Veruprevir, ombitasvir, ritonavir e dasabuvir apresentam alta ligação às proteínas plasmáticas. A ligação à proteína plasmática não é significativamente alterada em pacientes com insuficiência renal ou hepática. A razão da concentração sangue/plasma em humanos variou de 0,6 a 0,8, indicando que o veruprevir, ombitasvir e dasabuvir foi 0,49, 0,7, 0,6 e 0,7 para ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir, preferencialmente distribuídos no compartimento plasmático do sangue total. O veruprevir foi aproximadamente 97 a 98,6% ligado à proteína plasmática sobre uma variação de concentração de 0,08 a 8 µg/mL. O ritonavir foi mais do que 99% ligado à proteína plasmática sobre uma variação de concentração de 0,007 a 22 µg/mL. O ombitasvir foi aproximadamente 99,9% ligado à proteína

plasmática sobre uma variação de concentração de 0,09 a 9 µg/mL. O dasabuvir foi mais do que 99,9% ligado à proteína plasmática sobre uma variação de concentração de 0,15 a 5 µg/mL.

Em animais, os níveis hepáticos de veruprevir foram significativamente mais altos do que os níveis plasmáticos (razão fígado/plasma maior do que 300:1 em camundongo). Dados *in vitro* indicam que o veruprevir é um substrato para transportadores hepáticos humanos, OATP1B1 e OATP1B3.

- Metabolismo

ombitasvir: ombitasvir é metabolizado via hidrólise amídica seguida de metabolismo oxidativo. Após a administração de uma única dose de 25 mg de ombitasvir marcado com carbono ¹⁴C sozinho, a droga de origem inalterada foi responsável por 8,9% da radioatividade total no plasma humano e um total de 13 metabólitos foram identificados no plasma humano. Não se espera que esses metabólitos possuam atividade antiviral ou atividade farmacológica fora do alvo.

veruprevir: veruprevir é predominantemente metabolizado por CYP3A4 e em menor extensão por CYP3A5. Após a administração de dose única de 200 mg/100 mg de veruprevir/ritonavir marcado com carbono ¹⁴C em humanos, a droga de origem foi o principal componente circulante contabilizando aproximadamente 90% da radioatividade plasmática. Ao menos 5 metabólitos menores do veruprevir têm sido identificados na circulação e contabilizaram aproximadamente 10% da radioatividade plasmática. Não se espera que estes metabólitos tenham atividade antiviral.

dasabuvir: o dasabuvir é predominantemente metabolizado por CYP2C8 e em menor extensão por CYP3A. Após a administração de uma dose de 400 mg de dasabuvir marcado com carbono ¹⁴C em humanos, o dasabuvir inalterado foi o principal componente (aproximadamente 60%) da radioatividade plasmática relacionada à droga e sete metabólitos foram identificados no plasma. O metabólito mais abundante no plasma foi o M1, o qual representou 21% da radioatividade relacionada à droga (AUC) na circulação e possui atividade similar (após correção para ligação à proteína plasmática) à droga de origem contra o genótipo 1 *in vitro*.

ritonavir: o ritonavir é predominantemente metabolizado por CYP3A e em menor extensão por CYP2D6. Quase toda a radioatividade plasmática após dose única de 600 mg de ritonavir marcado com carbono ¹⁴C em solução oral em humanos foi atribuída ao ritonavir inalterado.

- Eliminação

ombitasvir: após administração de veruprevir/ritonavir/ombitasvir, com ou sem dasabuvir, o tempo médio de meia vida plasmática de ombitasvir foi de aproximadamente 21 a 25 horas. Após a administração de 25 mg de ombitasvir marcado com carbono ¹⁴C, aproximadamente 90,2% da radioatividade foi recuperada nas fezes com radioatividade limitada (1,91%) na urina. Ombitasvir inalterado foi responsável por aproximadamente 87,8% da radioatividade nas fezes e 0,03% na urina.

veruprevir: após administração de veruprevir/ritonavir/ombitasvir, com ou sem dasabuvir, o tempo médio de meia-vida plasmática de veruprevir foi de aproximadamente 5,5 horas. Após a administração de 200 mg de veruprevir marcado com carbono ¹⁴C com 100 mg de ritonavir, aproximadamente 88% da radioatividade foi recuperada nas fezes com radioatividade limitada (8,8%) na urina. Veruprevir inalterado foi responsável por aproximadamente 1,1% da radioatividade nas fezes e 0,05% na urina. A droga inalterada e M29, produto da hidrólise fecal, foram responsáveis por 87,8% da radioatividade total nas fezes, indicando que a excreção biliar da droga é a principal via de eliminação para o veruprevir.

dasabuvir: após administração de dasabuvir com veruprevir/ritonavir/ombitasvir, o tempo médio de meia-vida plasmática de dasabuvir foi de aproximadamente 5,5 a 6 horas. Após a administração de 400 mg de dasabuvir marcado com carbono ¹⁴C, aproximadamente 94,4% da radioatividade foi recuperada nas fezes com radioatividade limitada (aproximadamente 2%) na urina. Dasabuvir inalterado foi responsável por aproximadamente 26% da radioatividade nas fezes e 0,03% na urina.

ritonavir: após administração de veruprevir/ritonavir/ombitasvir, o tempo médio de meia-vida plasmática de ritonavir foi de aproximadamente 4 horas. Após a administração de 600 mg de ritonavir marcado com carbono ¹⁴C em solução oral, 86,4% da radioatividade foi recuperada nas fezes e 11,3% da dose foi excretada na urina.

- Populações especiais

Insuficiência renal: a farmacocinética de dose única de ombitasvir/veruprevir/ritonavir com e sem dasabuvir foi avaliada em indivíduos não infectados pelo vírus da hepatite C com insuficiência renal leve (clearance de creatinina [ClCr]: 60 a 89 mL/min), moderada (ClCr: 30 a 59 mL/min) e grave

(ClCr: 15 a 29 mL/min). De modo geral, não se espera que as alterações nas exposições de ombitasvir/veruprevir/ritonavir e dasabuvir em pacientes não infectados pelo HCV com insuficiência renal leve, moderada e grave sejam clinicamente relevantes.

Em relação aos indivíduos com função renal normal, os valores de AUC do veruprevir, ritonavir e dasabuvir aumentaram em 19%, 42% e 21%, respectivamente, enquanto que os valores de AUC do ombitasvir não foram alterados em pacientes com insuficiência renal leve. Em relação aos indivíduos com função renal normal, os valores de AUC aumentaram em 33%, 80% e 37%, respectivamente, enquanto que os valores de AUC do ombitasvir não foram alterados em pacientes com insuficiência renal moderada.

Em relação aos indivíduos com função renal normal, os valores de AUC aumentaram em 45%, 114% e 50%, respectivamente, enquanto que os valores de AUC do ombitasvir não foram alterados em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática: a farmacocinética de dose única de veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir foi avaliada em pacientes não infectados pelo vírus da hepatite C com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A, escore de 5-6), moderada (Child-Pugh B, escore de 7-9) e grave (Child-Pugh C, escore de 10-15).

Em relação a pacientes com função hepática normal, os valores de AUC de ombitasvir, veruprevir e ritonavir diminuíram em 8%, 29% e 34%, respectivamente, e os valores de AUC de dasabuvir aumentaram em 17% em pacientes com insuficiência hepática leve. Em relação a pacientes com função hepática normal, os valores de AUC de ombitasvir, ritonavir e dasabuvir diminuíram 30%, 30% e 16%, respectivamente, e os valores de AUC de veruprevir aumentaram 62% em pacientes com insuficiência hepática moderada.

Em relação a pacientes com função hepática normal, os valores de AUC de veruprevir, ritonavir e dasabuvir aumentaram 945%, 13% e 325%, respectivamente, e os valores de AUC do ombitasvir diminuíram 54% em pacientes com insuficiência hepática grave.

Nenhum ajuste de dose de ombitasvir/veruprevir/ritonavir e dasabuvir é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A).

Ombitasvir/veruprevir/ritonavir e dasabuvir são contraindicados em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh B ou C) (vide itens “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

População pediátrica: a farmacocinética de VIEKIRA[®] PAK em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

Gênero ou peso corporal: nenhum ajuste de dose é necessário para VIEKIRA[®] PAK com base no gênero ou peso corporal dos pacientes.

Raça ou etnia: nenhum ajuste de dose é necessário para VIEKIRA[®] PAK com base na raça ou etnia dos pacientes.

Uso por idosos: nenhum ajuste de dose é necessário para veruprevir, ritonavir, ombitasvir ou dasabuvir em pacientes idosos.

- Interações medicamentosas

Efeito de medicamentos concomitantes ao VIEKIRA[®] PAK: nenhuma alteração clinicamente significativa nas exposições ($C_{\text{máx}}$ e AUC) que justifiquem um ajuste de dose do VIEKIRA[®] PAK foi observada quando administrado com:

- paracetamol;
- alprazolam, zolpidem, diazepam;
- anlodipino;
- abacavir, atazanavir uma vez ao dia sem ritonavir (administrado com veruprevir + ritonavir + ombitasvir pela manhã), darunavir uma ou duas vezes ao dia, dolutegravir, entricitabina, entricitabina/tenofovir, lamivudina, raltegravir, tenofovir, rilpivirina;
- buprenorfina/naloxona, metadona;
- carisoprodol, ciclobenzaprina;

- ciclosporina, tacrolimo, sirolimo, everolimo;
- digoxina;
- duloxetina, escitalopram;
- furosemida;
- cetoconazol;
- metformina;
- noretindrona;
- omeprazol;
- pravastatina, rosuvastatina;
- sofosbuvir;
- sulfametoxazol, trimetoprim;
- varfarina.

A coadministração de carbamazepina com VIEKIRA[®] PAK levou a uma diminuição de aproximadamente 66 a 71%, 83 a 88%, 30 a 32% e 55 a 70% nas exposições ($C_{\text{máx}}$ e AUC) de veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir, respectivamente. Não houve mudança clinicamente significativa nas exposições de carbamazepina, porém, as exposições do metabólito da carbamazepina, carbamazepina-10,11-epóxido, diminuíram 16 a 43%. O uso concomitante de VIEKIRA[®] PAK com carbamazepina pode levar à perda de resposta virológica e, portanto, é contraindicado (vide item “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

O efeito da genfibrozila foi avaliado com veruprevir/ritonavir em combinação com dasabuvir. Na presença de genfibrozila, a exposição de veruprevir ($C_{\text{máx}}$ e AUC) aumenta 21 a 38% enquanto que os valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC do dasabuvir apresentaram aumento de 2 vezes e 11 vezes, respectivamente. O uso concomitante de genfibrozila com VIEKIRA[®] PAK é contraindicado (vide item “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Efeito do VIEKIRA[®] PAK sobre medicamentos de uso concomitante:

A Tabela 13 abaixo lista:

- Medicamentos que não requerem ajuste de dose quando administrados juntamente ao VIEKIRA[®] PAK: não foram observadas alterações clinicamente significantes nas exposições dessas drogas que justifiquem ajuste de dose quando coadministradas com VIEKIRA[®] PAK.
- Medicamentos que requerem ajuste de dose quando administradas concomitantemente ao VIEKIRA[®] PAK: alterações clinicamente significativas foram observadas nas exposições desses medicamentos. Logo, ajuste de dose é recomendado para estas drogas.
- Medicamentos que não são recomendados para administração concomitantemente ao VIEKIRA[®] PAK.

Tabela 13 – Efeito do VIEKIRA[®] PAK sobre medicamentos de uso concomitante

| Medicamentos que não requerem ajuste de dose quando coadministrados com VIEKIRA [®] PAK | Medicamentos para os quais ajuste de dose e/ou monitoramento clínico é recomendado quando coadministrados com VIEKIRA [®] PAK | Medicamentos não recomendados para administração com VIEKIRA [®] PAK |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • abacavir • paracetamol • buprenorfina • digoxina (monitoramento da droga é recomendado) • dolutegravir • duloxetina • entricitabina • escitalopram • lamivudina • metformina • metadona • noretindrona | <ul style="list-style-type: none"> • alprazolam • anlodipino • atazanavir^a • carisoprodo • ciclobenzaprina • ciclosporina • darunavir • darunavir/ritonavir^b • diazepam • furosemida • hidrocodona • cetoconazol • omeprazol | <ul style="list-style-type: none"> • atazanavir/ritonavir^c • everolimo • lopinavir/ritonavir (800/200 mg uma vez ao dia ou 400/100 mg duas vezes ao dia)^d • rilpivirina (administração pela manhã ou noite)^e • sirolimo • tacrolimo <p>(vide tabela referente às</p> |

| Medicamentos que não requerem ajuste de dose quando coadministrados com VIEKIRA® PAK | Medicamentos para os quais ajuste de dose e/ou monitoramento clínico é recomendado quando coadministrados com VIEKIRA® PAK | Medicamentos não recomendados para administração com VIEKIRA® PAK |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> raltegravir sofosbuvir sulfametoxazol tenofovir trimetoprim varfarina (monitoramento da RNI é recomendado) zolpidem | <ul style="list-style-type: none"> rosuvastatina, pravastatina (vide tabela referente às interações farmacocinéticas) | interações farmacocinéticas) |
| <p>a. atazanavir deve ser coadministrado com veruprevir/ritonavir/ombitasvir sem ritonavir adicional.</p> <p>b. ritonavir NÃO deve ser administrado com darunavir (uma ou duas vezes ao dia) quando administrado com veruprevir/ritonavir/ombitasvir. Quando darunavir não é administrado com veruprevir/ritonavir/ombitasvir, 100 mg de ritonavir devem ser administrados com darunavir.</p> <p>c. atazanavir com ritonavir aumentou a exposição do veruprevir em até 3,2 vezes. Logo, não se recomenda a administração de atazanavir/ritonavir com ombitasvir/veruprevir/ritonavir.</p> <p>d. lopinavir/ritonavir (800/200 mg uma vez ao dia ou 400/100 mg duas vezes ao dia) não é recomendado com VIEKIRA® PAK devido ao aumento na exposição de veruprevir (C_{max} e AUC aumentam em até 2,2 vezes) e a uma dose total maior de ritonavir (300 mg/dia).</p> <p>e. a coadministração de VIEKIRA® PAK com rilpivirina uma vez ao dia não é recomendada devido ao potencial para prolongamento do intervalo QT com altas exposições de rilpivirina.</p> | | |

A Tabela 14 abaixo resume o efeito de VIEKIRA® PAK na farmacocinética dos medicamentos administrados concomitantemente e que apresentaram alterações clinicamente relevantes. Para informações sobre recomendações clínicas, vide item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”.

Tabela 14 – Efeito de VIEKIRA® PAK na farmacocinética dos medicamentos administrados concomitantemente e que apresentaram alterações clinicamente relevantes

| Medicamento coadministrado | Dose do medicamento coadministrado (mg) | Duração da coadministração | n | Razão (com ou sem VIEKIRA® PAK) dos parâmetros farmacocinéticos do medicamento coadministrado (90% CI); Sem efeito = 1.00 | | |
|--|---|----------------------------|----|---|----------------------|--------------|
| | | | | C_{max} | AUC | C_{trough} |
| alprazolam | 0.5 | 1 dia | 12 | 1.09 (1.03, 1.15) | 1.34 (1.15, 1.55) | ND |
| anlodipino | 5 | 1 dia | 14 | 1.26 (1.11, 1.44) | 2.57 (2.31, 2.86) | ND |
| carisoprodol | 250 | 1 dia | 14 | 0.54 (0.74, 0.63) | 0.62 (0.55, 0.70) | ND |
| mepobramato (metabólito do carisoprodol) | | | | 1.17 (1.10, 1.25) | 1.09 (1.03, 1.16) | |
| ciclobenzaprina | 5 | 1 dia | 14 | 0.68 (0.61, 0.75) | 0.60 (0.53, 0.68) | ND |
| norciclobenzaprina (metabólito da ciclobenzaprina) | | | | 1,03 (0,87; 1,23) | 0,74 (0,64; 0,85) | |

| Medicamento coadministrado | Dose do medicamento coadministrado (mg) | Duração da coadministração | n | Razão (com ou sem VIEKIRA® PAK) dos parâmetros farmacocinéticos do medicamento coadministrado (90% CI); Sem efeito = 1.00 | | |
|---|---|----------------------------|----|---|-----------------------|--|
| ciclosporina | 30 | 1 dia | 10 | 1.01 (0.85, 1.20) | 5.69 (4.67, 6.93) | 15.80 (13.81, 18.09) ^{a,b} |
| diazepam | 2 | 1 dia | 13 | 1.18 (1.07, 1.30) | 0.78 (0.73, 0.82) | ND |
| nordiazepam (metabólito do diazepam) | | | | 1.10 (1.03, 1.19) | 0.56 (0.45, 0.70) | ND |
| furosemida | 20 | 1 dia | 12 | 1.42 (1.17, 1.72) | 1.08 (1.00, 1.17) | ND |
| hidrocodona | 5 | 1 dia | 15 | 1.27 (1.14, 1.40) | 1.90 (1.72, 2.10) | ND |
| cetoconazol | 400 | 1 dia | 12 | 1.15 (1.09, 1.21) | 2.17 (2.05, 2.29) | ND |
| omeprazol | 40 | 1 dia | 11 | 0.62 (0.48, 0.80) | 0.62 (0.51, 0.75) | ND |
| pravastatina | 10 | 14 dias | 12 | 1.37 (1.11, 1.69) | 1.82 (1.60, 2.08) | ND |
| rosuvastatina | 5 | 14 dias | 11 | 7.13 (5.11, 9.96) | 2.59 (2.09, 3.21) | 0.59 (0.51, 0.69) |
| rilpivirina | 25 (manhã) | 14 dias | 20 | 2.55 (2.08, 3.12) | 3.25 (2.80, 3.77) | 3.62 (3.12, 4.21) |
| | 25 (noite) | 14 dias | 20 | 2.16 (1.79, 2.61) | 2.50 (2.05, 3.06) | 2.87 (2.28, 3.62) |
| | 25 (noite: 4 horas após jantar) | 14 dias | 20 | 3.00 (2.50, 3.59) | 3.43 (3.03, 3.89) | 3.73 (3.16, 4.40) |
| tacrolimo | 2 | 1 dia | 12 | 3.99 (3.21, 4.97) | 57.13 (45.5, 71.7) | 16.56 (12.97, 21.16) ^{a,b} |
| sirolimo | 0.5 | 1 dia | 11 | 6.40 (5.34, 7.68) | 37.99 (31.5, 45.8) | 19.55 (16.7, 22.9) ^{a,b} |
| everolimo | 0.75 | 1 dia | 12 | 4.74 (4.29, 5.25) | 27.12 (24.5, 30.1) | 16.10 (14.5, 17.9) ^c |
| ND: Não disponível a. Razões de dose normalizadas de ciclosporina, tacrolimo e sirolimo. b. C ₂₄ := concentração 24 horas após dose única de ciclosporina, tacrolimo ou sirolimo. c. C ₁₂ := concentração 12 horas após dose única de everolimo. | | | | | | |

- Microbiologia

Mecanismo de ação: VIEKIRA® PAK combina três agentes antivirais de ação direta com distintos mecanismos de ação e perfis de resistência não sobrepostos para atingir o HCV em múltiplas etapas do ciclo de vida viral.

- **ombitasvir:** o ombitasvir é um inibidor da NS5A do HCV, a qual é essencial para a replicação viral. Em ensaios de replicação em culturas celulares, o ombitasvir apresenta valores de EC₅₀ de 14,1 e 5,0 pM contra os genótipos 1a e 1b do HCV, respectivamente.
- **veruprevir:** o veruprevir é um inibidor da protease NS3/4A do vírus da hepatite C, a qual é necessária para a clivagem proteolítica da poliproteína codificada pelo HCV (em formas maduras das proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) e é essencial para a replicação viral. Em um ensaio bioquímico, o veruprevir inibiu a atividade proteolítica das enzimas recombinantes protease NS3/4A do HCV genótipos 1a e 1b com valores de IC₅₀ de 0,18 e 0,43 nM, respectivamente.
- **dasabuvir:** o dasabuvir é um inibidor não nucleosídico da RNA polimerase dependente de RNA codificada pelo gene NS5B do HCV, a qual é essencial para a replicação do genoma viral. Em um ensaio bioquímico, o dasabuvir inibiu a atividade de polimerase de enzimas recombinantes NS5B do HCV genótipos 1a e 1b com valores de IC₅₀ de 2,8 e 10,7 nM, respectivamente.

Atividade em cultura celular e/ou estudos bioquímicos:

- **ombitasvir:** a EC₅₀ do ombitasvir contra cepas do HCV genótipos 1a-H77 e 1b-Con1 no ensaio de replicação do vírus em cultura celular foi de 14,1 e 5 pM, respectivamente. A atividade do ombitasvir foi atenuada em 11 a 13 vezes na presença de 40% de plasma humano. A EC₅₀ média do ombitasvir contra replicons contendo NS5A de um painel de isolados de genótipos 1a e 1b nunca antes tratados no ensaio de replicação do HCV em cultura celular foi de 0,66 pM (variação de 0,35 a 0,88 pM; n = 11) e 1,0 pM (variação de 0,74 a 1,5 pM; n = 11), respectivamente. O ombitasvir apresentou valores de EC₅₀ de 12, 4.3, 19, 1.7, 0.38, 3.2 e 366 pM contra replicons de linhas celulares construídas com NS5A de um único isolado representando os genótipos 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a e 6a, respectivamente.
- **veruprevir:** a EC₅₀ do veruprevir contra cepas do HCV genótipos 1a-H77 e 1b-Con1 no ensaio de replicação do vírus em cultura celular foi de 1,0 e 0,21 nM, respectivamente. A atividade do veruprevir foi atenuada em 24 a 27 vezes na presença de 40% de plasma humano. A EC₅₀ média do veruprevir contra replicons contendo NS3 de um painel de isolados de genótipos 1a e 1b nunca antes tratados no ensaio de replicação do HCV em cultura celular foi de 0,86 nM (variação de 0,43 a 1,87 nM; n = 11) e 0,06 nM (variação de 0,03 a 0,09 nM; n = 9), respectivamente. O veruprevir apresentou valor de EC₅₀ de 5,3 nM contra o replicon de linha celular 2a-JFH-1, e valores de EC₅₀ de 19, 0,09, 0,015 e 0,68 nM contra replicons de linhas celulares contendo NS3 de um único isolado de cada genótipo 3a, 4a, 4d e 6a, respectivamente. Em ensaio bioquímico, o veruprevir inibiu a atividade de enzimas NS3/4A de isolados de genótipos 2a, 2b, 3a e 4a com valores de IC₅₀ de 2.4, 6.3, 14.5 e 0.16 nM, respectivamente.
- **ritonavir:** o ritonavir não exibiu efeito antiviral direto na replicação de replicons subgenômicos do HCV, e a presença do ritonavir não afetou a atividade *in vitro* do veruprevir.
- **dasabuvir:** a EC₅₀ do dasabuvir contra cepas do HCV genótipos 1a-H77 e 1b-Con1 no ensaio de replicação do vírus em cultura celular foi de 7,7 e 1,8 nM, respectivamente. A atividade do dasabuvir contra replicon foi atenuada em 12 a 13 vezes na presença de 40% de plasma humano. A EC₅₀ média do dasabuvir contra replicons contendo NS5B de um painel de isolados de genótipos 1a e 1b nunca antes tratados no ensaio de replicação do HCV em cultura celular foi de 0,77 nM (variação de 0,4 a 2,1 nM; n = 11) e 0,46 nM (variação de 0,2 a 2 nM; n = 10), respectivamente. Nos ensaios bioquímicos, o dasabuvir inibiu um painel de polimerases de genótipos 1a e 1b com valor de IC₅₀ médio de 4,2 nM (variação de 2,2 a 10,7 nM; n = 7).

Atividade *in vitro* da combinação: todas as combinações de dois ativos de veruprevir, ombitasvir, dasabuvir e ribavirina demonstraram adição à inibição sinérgica do replicon do HCV genótipo 1 na maioria das concentrações das drogas em ensaios de cultura celular em curto prazo. Em ensaios de sobrevivência do replicon em longo prazo, a habilidade de células resistentes à droga em formar colônias na presença de um único ativo ou das drogas em combinação foi avaliada. Em combinações de pares de veruprevir, ombitasvir e dasabuvir em concentrações 10 vezes maiores que os valores de EC₅₀ respectivos, o número de colônias foi reduzido em mais de 100 vezes por dois ativos quando comparado aos ativos sozinhos. Quando todas as três drogas foram combinadas em concentrações 5 vezes maiores do que seus respectivos EC₅₀, nenhuma colônia resistente à droga sobreviveu.

Resistência em cultura celular: a resistência ao veruprevir, ombitasvir e dasabuvir conferida pelas variantes de NS3, NS5A ou NS5B, respectivamente, selecionadas em cultura celular ou identificadas nos estudos clínicos de Fase 2b e Fase 3, foram fenotipicamente caracterizadas nos replicons apropriados de genótipos 1a ou 1b.

No genótipo 1a, as substituições de M28T/V, Q30R, H58D, Y93C/H/N e M28V + Q30R em NS5A do HCV reduziram a susceptibilidade ao ombitasvir. A atividade de ombitasvir foi reduzida 58 e 243 vezes com as substituições M38V e H58D em replicon de genótipo 1a, respectivamente, e 800 e 1.675 vezes pelas substituições Q30R e Y93C, respectivamente. Y93H, Y93N ou M28V em combinação com Q30R reduziram a atividade de ombitasvir em mais de 40.000 vezes. No genótipo 1b, as substituições L31F/V, assim como Y93H sozinho ou em combinação com L28M, R30Q, L31F/M/V ou P58S em NS5A do HCV reduziram a susceptibilidade ao ombitasvir. A atividade do ombitasvir foi reduzida para menos de 10 vezes por variantes nas posições 30 e 31 de aminoácidos em replicon de genótipo 1b. A atividade do ombitasvir foi reduzida em 77, 284 e 142 vezes contra substituições Y93H, R30Q em combinação com Y93H, e L31M em combinação com Y93H, respectivamente, no genótipo 1b. Todas as outras substituições duplas do Y93H em combinação com substituições nas posições 28, 31 ou 58 reduziram a atividade do ombitasvir em mais de 400 vezes.

No genótipo 1a, as substituições F43L, R155K, A156T e D168A/H/V/Y em NS3 do HCV reduziram a susceptibilidade ao veruprevir. Nos replicons de genótipo 1a, a atividade do veruprevir foi reduzida 20, 37 e 17 vezes pelas substituições F43L, R155K e A156T, respectivamente. A atividade do veruprevir foi reduzida 96 vezes pela substituição D168V, e 50 a 219 vezes em cada uma das outras substituições D168. A atividade do veruprevir no genótipo 1a não foi significativamente afetada (menor do que ou igual a 3 vezes) por substituições únicas V36A/M, V55I, Y56H, Q80K ou E357K. Variantes duplas incluindo combinações de V36M, Y56H ou E357K com R155K ou com uma substituição D168 reduziram a atividade de veruprevir por 2 a 3 vezes a mais em relação à substituição única de R155K ou D168. No genótipo 1b, as substituições R155Q, D168H, D168V e Y56H em combinação com D168V em NS3 do HCV reduziram a susceptibilidade ao veruprevir. No replicon de genótipo 1b, a atividade do veruprevir foi reduzida 76 e 159 vezes por D168H e D168V, respectivamente. A substituição Y56H sozinha não pôde ser avaliada devido à baixa capacidade de replicação, porém, a combinação de Y56H e D168V reduziu em 2472 vezes a atividade de veruprevir.

No genótipo 1a, substituições C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R, e Y561H em NS5B do HCV reduziram a susceptibilidade ao dasabuvir. No replicon de genótipo 1a, a atividade do dasabuvir foi reduzida 21 a 32 vezes por substituições M414T, S556G ou Y561H, 152 a 261 vezes por substituições A553T, G554S ou S556R, e 1472 e 975 vezes por substituições C316Y e Y448H, respectivamente. G558R e D559G/N foram observadas como substituições emergentes pelo tratamento, mas a atividade de dasabuvir contra essas variantes não pôde ser avaliada, devido à baixa capacidade de replicação. No genótipo 1b, substituições C316N, C316Y, M414T, Y448H e S556G em NS5B do HCV reduziram a susceptibilidade ao dasabuvir. A atividade do dasabuvir foi reduzida em 5 e 11 vezes por C316N e S556G, respectivamente; 46 vezes por M414T ou Y448H; e 1569 vezes pelas substituições C316Y no replicon do genótipo 1b. O dasabuvir manteve atividade total contra replicons contendo substituições S282T no sítio de ligação nucleosídica, M423T no domínio lower thumb site e P495A/S, P496S ou V499A no domínio superior thumb site.

Efeito das substituições/polimorfismos do HCV na resposta ao tratamento: uma análise combinada dos indivíduos nos estudos clínicos de Fase 2b e Fase 3 tratados com veruprevir, ombitasvir e dasabuvir, com ou sem ribavirina, foi conduzida para explorar a associação entre substituições de aminoácidos/polimorfismos em NS3/4A, NS5A ou NS5B e o resultado do tratamento nos regimes recomendados.

No genótipo 1a, na análise de um grupo maior do que 500 amostras basais, as variantes associadas à resistência mais frequentemente observadas foram M28V (7,4%) em NS5A e S556G (2,9%) em NS5B. Apesar de ser um polimorfismo altamente prevalente em NS3 (41,2% da amostra), Q80K confere resistência mínima ao veruprevir. Variantes associadas à resistência em posições de aminoácidos R155 e D168 em NS3 foram raramente observadas (menos do que 1%). No genótipo 1b, na análise de um grupo maior do que 200 amostras, as variantes associadas à resistência mais frequentemente observadas foram Y93H (7,5%) em NS5A, e C316N (17,0%) e S556G (15%) em NS5B. Devido às baixas taxas de falha virológica com os regimes de tratamento recomendados para indivíduos infectados com HCV

genótipos 1a e 1b, a presença de variantes basais parece ter pouco impacto na probabilidade de atingir resposta virológica sustentada (RVS).

Resistência em estudos clínicos: dos 2.510 pacientes infectados com HCV genótipo 1 nos estudos de Fase 2b e Fase 3 tratados com regimes contendo veruprevir, ombitasvir e dasabuvir, com ou sem ribavirina (por 8, 12 e 24 semanas), um total de 74 indivíduos (3%) apresentaram falha virológica (principalmente, recidiva pós-tratamento). As variantes emergentes do tratamento e suas prevalências nessas populações de falha virológica são apresentadas na Tabela 15 a seguir. Nos 67 indivíduos infectados com genótipo 1a, foram observadas variantes de NS3 em 50 pacientes, variantes de NS5A foram observadas em 46 pacientes, variantes de NS5B foram observadas em 37 pacientes, e variantes emergentes do tratamento foram observadas em todos os três alvos do medicamento em 30 pacientes. Nos 7 pacientes infectados com genótipo 1b, variantes de NS3 emergentes do tratamento foram observadas em 4 pacientes, em NS5A em 2 pacientes, e em NS3 e NS5A em 1 paciente. Nenhum paciente infectado com genótipo 1b apresentou variantes emergentes do tratamento nos três alvos do medicamento.

Tabela 15 – Variantes emergentes do tratamento e suas prevalências nas populações de falha virológica

| Alvo | Substituições emergentes em aminoácidos ^a | Genótipo 1a N = 67 ^b % (n) | Genótipo 1b N = 7 % (n) |
|------|---|---|-------------------------------|
| NS3 | V55I ^c | 6 (4) | - |
| | Y56H ^c | 9 (6) | 42.9 (3) ^d |
| | I132V ^c | 6 (4) | - |
| | R155K | 13.4 (9) | - |
| | D168A | 6 (4) | - |
| | D168V | 50.7 (34) | 42.9 (3) ^d |
| | D168Y | 7.5 (5) | - |
| | V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c | < 5% | - |
| NS5A | M28T | 20.9 (14) | - |
| | M28V ^c | 9 (6) | - |
| | Q30R ^c | 40.3 (27) | - |
| | Y93H | | 28.6 (2) |
| | H58D, H58P, Y93N | < 5% | - |
| NS5B | A553T | 6.1 (4) | - |
| | S556G | 33.3 (22) | - |
| | C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H | < 5% | - |

a. Observado em ao menos 2 indivíduos do mesmo subtipo.
b. N = 66 para o alvo NS5B.
c. Substituições foram observadas em combinação com outras substituições emergentes na posição R155 ou D168 em NS3.
d. Observado em combinação em pacientes infectados pelo genótipo 1b.
e. Observado em combinação em 6% (4/67) dos indivíduos.

Nota: As seguintes variantes foram selecionadas em cultura celular, mas não são variantes emergentes do tratamento: variantes A156T de NS3 no genótipo 1a, e RD155Q e D168H no genótipo 1b; variantes Y93C/H em NS5A no genótipo 1a, e L31F/V ou Y93H em combinação com L28M, L31F/V ou P58S no genótipo 1b, e variantes Y448H de NS5B no genótipo 1a, e M414T e Y448H no genótipo 1b.

Dois indivíduos participantes do estudo GARNET, infectados pelo genótipo 1b, apresentaram falha virológica; as variantes emergentes do tratamento não foram detectadas em NS3 ou NS5B nesses indivíduos; um dos indivíduos apresentou variante emergente Y93C de NS5A.

Persistência de substituições associadas à resistência: a persistência de substituições em NS3, NS5A e NS5B associadas, respectivamente, à resistência ao veruprevir, ombitasvir e dasabuvir foi avaliada em indivíduos infectados pelo genótipo 1a nos estudos de Fase 2b. As variantes M28T, M28V ou Q30R em NS5A emergentes do tratamento com ombitasvir foram observadas em 32 pacientes. As variantes V36A/M, R155K ou D168V em NS3 emergentes do tratamento com veruprevir foram observadas em 47 indivíduos. As variantes M414T, G554S, S556G, G558R ou D559G/N em NS5B emergentes do tratamento com dasabuvir foram observadas em 34 indivíduos.

As variantes V36A/M e R155K em NS3 e variantes M414T e S556G em NS5B permaneceram detectáveis 48 semanas após o tratamento, enquanto que a variante D168V em NS3 e todas as outras variantes em NS5B não foram observadas 48 semanas após o tratamento. Todas as variantes em NS5A emergentes do tratamento permaneceram detectáveis 48 semanas após o tratamento. Devido às altas taxas de RVS no genótipo 1b, tendências na persistência de variantes emergentes do tratamento neste genótipo não puderam ser estabelecidas.

A falta de detecção de vírus contendo uma substituição associada à resistência não indica que o vírus resistente não esteja mais presente em níveis clinicamente significantes. O impacto clínico em longo prazo da emergência ou persistência do vírus contendo substituições relacionadas à resistência ao VIEKIRA[®] PAK é desconhecido.

Resistência cruzada: a resistência cruzada é esperada, por classe, entre os inibidores de NS5A, inibidores da protease NS3/4A, e inibidores não nucleosídicos de NS5B. O impacto de experiência de tratamento anterior com ombitasvir, veruprevir ou dasabuvir na eficácia de outros inibidores de NS5A, inibidores de protease NS3/4A ou inibidores NS5B não foi estudado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Se VIEKIRA[®] PAK for administrado com ribavirina, as contraindicações à ribavirina também são aplicadas a esta combinação. Consulte a bula da ribavirina para suas contraindicações.

ATENÇÃO: Como o uso da ribavirina é contraindicado para gestantes e para homens com parceiras grávidas (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”), o uso de VIEKIRA[®] PAK com ribavirina também é contraindicado para estas populações. O uso isolado de VIEKIRA[®] PAK não é contraindicado durante a gravidez, no entanto, seu uso deve ser realizado com cautela, quando o benefício for maior do que o risco.

VIEKIRA[®] PAK é contraindicado nas seguintes situações:

- Pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh B ou C);
- Pacientes com conhecida hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes;
- Medicamentos para os quais altos níveis plasmáticos estão associados a eventos adversos sérios e que são sensíveis a substratos de CYP3A;
- Medicamentos que são moderados ou fortes indutores de CYP3A e, portanto, podem resultar em substancial diminuição das concentrações plasmáticas do veruprevir, ombitasvir e dasabuvir;
- Medicamentos fortes inibidores de CYP2C8 e, portanto, podem aumentar a concentração plasmática de dasabuvir;
- Medicamentos que são fortes indutores do CYP2C8 que, portanto, podem resultar em substancial diminuição das concentrações plasmáticas do dasabuvir.

O uso dos seguintes medicamentos é contraindicado com VIEKIRA[®] PAK (vide item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”):

- cloridrato de alfuzosina;
- astemizol, terfenadina;
- atorvastatina, lovastatina, sinvastatina;
- blonanserina;
- carbamazepina, fenitoína, fenobarbital;
- cisaprida;

- colchicina em pacientes com insuficiência renal ou hepática;
- dronedarona, disopiramida;
- efavirenz;
- medicamentos que contém etinilestradiol, como contraceptivos orais;
- ácido fusídico;
- ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina, metilergonovina;
- genfibrozila;
- lurasidona;
- midazolam oral, triazolam;
- pimizida;
- ranolazina;
- rifampicina;
- salmeterol;
- erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*);
- sildenafil (quando utilizada para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de descompensação hepática e insuficiência hepática em pacientes com cirrose:

descompensação hepática e insuficiência hepática, incluindo transplante de fígado ou desfechos fatais, têm sido relatados por pacientes tratados com VIEKIRA[®] PAK, com ou sem ribavirina na fase de pós-comercialização. A maioria dos pacientes com desfechos graves já apresentava evidências de cirrose avançada ou descompensada antes do início do tratamento. Os casos relatados caracterizados por aumento agudo dos níveis séricos de bilirrubina no sangue ocorreram, geralmente, entre uma a quatro semanas do início do tratamento, sem elevações na ALT e com manifestação de sinais clínicos e sintomas de descompensação hepática. Como estes eventos são reportados voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

VIEKIRA[®] PAK é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh B ou C) (vide itens “4. CONTRAINDICAÇÕES”, “9. REAÇÕES ADVERSAS” e “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

Para pacientes com cirrose:

- Monitorar sinais clínicos e sintomas de descompensação hepática (como ascite, encefalopatia hepática, hemorragia varicosa).
- Testes laboratoriais para avaliação hepática, incluindo níveis de bilirrubina direta, devem ser realizados no início do tratamento, durante as quatro primeiras semanas da terapia e conforme indicado clinicamente.
- O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que desenvolverem evidência de descompensação hepática.

Elevações na ALT: durante os estudos clínicos conduzidos com VIEKIRA[®] PAK com ou sem ribavirina, elevações transitórias e assintomáticas da alanina aminotransferase (ALT) 5 vezes acima do Limite Superior da Normalidade (LSN) ocorreram em aproximadamente 1% de todos os pacientes (vide item “9. REAÇÕES ADVERSAS”). Estas elevações foram significativamente mais frequentes em pacientes mulheres que estavam fazendo uso de medicamentos contendo etinilestradiol, como contraceptivos orais combinados, adesivos contraceptivos ou anéis vaginais contraceptivos (vide item “4. CONTRAINDICAÇÕES”). As elevações ocorreram tipicamente durante as primeiras 4 semanas de tratamento e os níveis de ALT diminuíram dentro de aproximadamente 2 semanas de seu início, com a continuação do tratamento com VIEKIRA[®] PAK com ou sem ribavirina.

Medicamentos contendo etinilestradiol devem ser descontinuados aproximadamente 2 semanas antes do início da terapia com VIEKIRA[®] PAK. Agentes contraceptivos ou métodos de contracepção alternativos (por exemplo: contracepção apenas com progestina ou métodos não hormonais) são recomendados durante o tratamento com VIEKIRA[®] PAK. Medicamentos que apresentam etinilestradiol em sua composição podem ser retomados aproximadamente 2 semanas após a conclusão da terapia com VIEKIRA[®] PAK.

Nenhum monitoramento adicional da ALT é necessário além das práticas clínicas locais.

Se a ALT estiver acima dos níveis basais, esta deve ser monitorada com cuidado:

- Os pacientes devem ser instruídos a imediatamente consultar seus médicos caso observem fadiga, fraqueza, falta de apetite, náusea e vômito, icterícia ou fezes descoloridas.
- VIEKIRA[®] PAK deve ser descontinuado se a elevação da ALT estiver acompanhada por sinais e sintomas de inflamação hepática ou aumento dos níveis de bilirrubina conjugada, fosfatase ou INR.

Risco de reativação do vírus da hepatite B: casos de reativação do vírus da hepatite B (HBV), incluindo alguns casos que resultaram em falência hepática ou morte, têm sido reportados durante o tratamento com agentes antivirais de ação direta contra o vírus da hepatite C (HCV) em pacientes coinfectados com HBV e HCV. A reativação do HBV é caracterizada por um aumento abrupto na replicação deste vírus que é manifestado como um aumento nos níveis séricos de DNA do HBV. Em pacientes com infecção por HBV resolvida (HBsAg negativo e anti-HBc positivo), o reaparecimento de HBsAg pode ocorrer. A reativação de HBV é frequentemente seguida por níveis anormais de testes de função hepática, ou seja, aumento dos níveis de aminotransferase e/ou bilirrubina. Uma triagem para HBV deve ser realizada em todos os pacientes antes do início do tratamento. Pacientes coinfectados com HBV e HCV, incluindo aqueles com infecção passada por HBV, estão sob risco de reativação de HBV e devem ser monitorados e gerenciados de acordo com as práticas clínicas atuais.

Uso concomitante com outros agentes antivirais de ação direta contra HCV: o uso concomitante de VIEKIRA[®] PAK e outros antivirais não foi estudado e, portanto, não é recomendado. Foram estabelecidas a segurança e a eficácia de ombitasvir/veruprevir/ritonavir com dasabuvir e/ou ribavirina.

Tratamento de pacientes com HCV genótipos 2, 3, 4, 5 ou 6: a segurança e a eficácia de VIEKIRA[®] PAK não foram estabelecidas em pacientes com HCV de genótipos diferentes do genótipo 1.

Uso com tacrolimo, sirolimo e everolimo: a coadministração de VIEKIRA[®] PAK e tacrolimo sistêmico, sirolimo, ou everolimo aumenta a concentração do imunossupressor através da inibição de CYP3A4 (vide item “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”). Eventos sérios e/ou com ameaça à vida têm sido observados com a administração concomitante de VIEKIRA[®] PAK e tacrolimo sistêmico e um risco semelhante pode ser esperado com sirolimo e everolimo.

O uso concomitante de VIEKIRA[®] PAK e tacrolimo ou sirolimo deve ser evitado, a menos que os benefícios superem os riscos. Se tacrolimo ou sirolimo e VIEKIRA[®] PAK forem utilizados concomitantemente, recomenda-se cautela. Consulte o item “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**” para doses recomendadas e estratégias de monitoramento. Everolimo não pode ser utilizado devido à falta de concentrações de dose adequadas para ajustes de dose. A concentração sanguínea total de tacrolimo ou sirolimo deve ser monitorada após o início e durante a coadministração com VIEKIRA[®] PAK e a dose e/ou frequência de doses devem ser ajustadas conforme necessário. Os pacientes devem ser frequentemente monitorados para qualquer alteração da função renal ou eventos adversos associados ao tacrolimo ou sirolimo. Consulte a bula do tacrolimo ou sirolimo para informações adicionais de dose e monitoramento.

Uso com fluticasona (glicocorticoides metabolizados por CYP3A): deve-se ter cautela com o uso de fluticasona ou outros glicocorticoides que são metabolizados por CYP3A. O uso concomitante de glicocorticoides inalados que são metabolizados por CYP3A pode aumentar as exposições sistêmicas dos glicocorticoides, e casos de síndrome de Cushing e subsequente supressão da adrenal têm sido reportados com regimes contendo ritonavir. O uso concomitante de VIEKIRA[®] PAK e glicocorticoides, particularmente o uso em longo prazo, somente deve ser iniciado se os potenciais benefícios do tratamento superarem o risco de efeito sistêmico do corticosteroide.

Uso com quetiapina: o uso de VIEKIRA[®] PAK com quetiapina não é recomendado devido ao aumento na exposição da quetiapina. Se a coadministração for necessária, a dose de quetiapina deve ser reduzida para um sexto da dose atual e as reações adversas relacionadas à quetiapina devem ser monitoradas. Consulte a bula da quetiapina para recomendações de monitoramento de reações adversas.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: nenhum estudo sobre os efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas foi conduzido. Os pacientes devem ser advertidos de que fadiga tem sido reportada durante o tratamento com VIEKIRA® PAK.

- Cuidados e advertências para populações especiais:

Insuficiência hepática: nenhum ajuste de dose de VIEKIRA® PAK é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A). VIEKIRA® PAK é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh B ou C) (vide itens “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**3. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**”).

Insuficiência renal: nenhum ajuste de dose de VIEKIRA® PAK é necessário em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave, ou em pacientes com insuficiência renal terminal em diálise. Para pacientes que requerem ribavirina, consultar sua bula para informações sobre o uso em pacientes com insuficiência renal.

Gravidez: não foram realizados estudos adequados e bem controlados com VIEKIRA® PAK em gestantes. Nenhum efeito no desenvolvimento embriofetal foi notado em estudos em animais com veruprevir/ritonavir, ombitasvir e seus principais metabólitos humanos inativos (M29, M36) ou dasabuvir. Para veruprevir/ritonavir, as maiores doses testadas produziram exposições iguais a 98 vezes (camundongo) ou 8 vezes (rato) as exposições em humanos na dose clínica recomendada. Para ombitasvir, a maior dose testada produziu exposições iguais a 28 vezes (camundongo) ou 4 vezes (coelho) as exposições em humanos na dose clínica recomendada. As maiores doses dos principais metabólitos humanos inativos similarmente testados produziram exposições aproximadamente 26 vezes maiores em camundongos do que em humanos na dose clínica recomendada. Para o dasabuvir, a maior dose testada produziu exposições iguais a 24 vezes (rato) e 6 vezes (coelho) as exposições em humanos na dose clínica recomendada.

Ombitasvir, veruprevir e dasabuvir foram minimamente transferidos através da placenta de ratas prenhes.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta-se na **categoria de risco B**: os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas. Como medida de segurança, não é recomendado o uso de VIEKIRA® PAK durante a gravidez, a não ser quando o benefício for maior do que o risco.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

ATENÇÃO: Como o uso da ribavirina é contraindicado para gestantes e para homens com parceiras grávidas (vide item “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”), o uso de VIEKIRA® PAK com ribavirina também é contraindicado para estas populações. O uso isolado de VIEKIRA® PAK não é contraindicado durante a gravidez, no entanto seu uso deve ser realizado com cautela, quando o benefício é maior do que o risco.

Gravidez e uso concomitante com ribavirina: a ribavirina pode causar defeitos congênitos e/ou morte de fetos expostos (vide item “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”). Deve haver extremo cuidado para evitar gravidez em pacientes mulheres e em parceiras de pacientes homens, já que efeitos teratogênicos e/ou embrionários significantes foram demonstrados em todas as espécies de animais expostos à ribavirina, por isso ribavirina é contraindicada em gestantes e em parceiros de gestantes. A ribavirina não deve ser iniciada a menos que um teste negativo de gravidez seja obtido imediatamente antes do início da terapia. Pacientes mulheres que podem engravidar e seus parceiros assim como pacientes homens e suas parceiras devem utilizar ao menos duas formas efetivas de contracepção durante o tratamento e por, ao menos, 6 meses após a conclusão da terapia. Vide itens “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**” e “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”. Testes mensais de gravidez devem ser realizados durante este período (vide item “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez e Lactação**”).

Se VIEKIRA® PAK for administrado com ribavirina, as advertências e precauções para ribavirina também são aplicáveis para o regime de combinação. Consulte a bula da ribavirina para conhecer a lista completa de advertências e precauções.

Lactação: não se sabe se veruprevir/ritonavir, ombitasvir ou dasabuvir e seus metabólitos são excretados no leite humano. O veruprevir e seu produto de hidrólise M13, ombitasvir inalterado e dasabuvir foram os componentes predominantemente observados no leite de ratas lactantes, sem efeito para a ninhada. Devido ao potencial para reações adversas da droga nos lactentes, deve ser decidido descontinuar a amamentação ou o tratamento com VIEKIRA[®] PAK, levando em consideração a importância da terapia para a mãe. Pacientes que fazem uso de ribavirina também devem consultar a bula deste medicamento.

Uso por idosos: nenhum ajuste de dose é necessário para VIEKIRA[®] PAK em pacientes idosos. Nos estudos clínicos de Fase 3, 187/2292 (8,2%) dos pacientes infectados pelo genótipo 1 apresentavam 65 anos ou mais. Não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia entre estes pacientes e indivíduos mais novos. Outras experiências clínicas reportadas não identificaram diferenças entre as respostas em pacientes idosos e mais jovens.

População pediátrica: a segurança e a eficácia de VIEKIRA[®] PAK em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Desta forma, como precaução, não é recomendado o uso de VIEKIRA[®] PAK nesta população, a não ser quando o benefício for maior do que o risco.

Coinfecção com HIV ou HBV: a segurança e eficácia de VIEKIRA[®] PAK não foram estabelecidas em pacientes coinfectados com vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite B (HBV). A segurança e a eficácia de VIEKIRA[®] PAK estão sendo avaliadas em um estudo de acompanhamento em pacientes coinfectados com HIV.

- Carcinogênese e mutagênese:

Uso com ribavirina: a ribavirina demonstrou ser genotóxica em diversos ensaios *in vitro* e *in vivo*. A ribavirina não foi carcinogênica em um estudo de 6 meses com camundongos transgênicos p53+/- ou em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos. Consulte a bula da ribavirina.

ombitasvir: ombitasvir não foi carcinogênico em estudo de 6 meses em camundongos transgênicos até a maior dose testada (150 mg/kg/dia), resultando em exposições AUC de ombitasvir aproximadamente 26 vezes acima daquelas em humanos na dose clínica recomendada de 25 mg. Similarmente, o ombitasvir não foi carcinogênico até a máxima dose testada (30 mg/kg/dia) em um estudo conduzido com ratos por dois anos, resultando em exposições de ombitasvir aproximadamente 16 vezes maiores que as exposições em humanos com 25 mg.

O ombitasvir e seus principais metabólitos humanos inativos (M29; M36) não foram genotóxicos em uma série de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossômica utilizando linfócitos humanos de sangue periférico e ensaios *in vivo* de micronúcleo em camundongos.

veruprevir/ritonavir: veruprevir/ritonavir não foi carcinogênico em um estudo de 6 meses com camundongos transgênicos até a maior dose testada (300/30 mg/kg/dia), resultando em exposições AUC de veruprevir aproximadamente 38 vezes acima daquelas em humanos na dose recomendada de 150 mg. Similarmente, veruprevir/ritonavir não foi carcinogênico em estudo de 2 anos em ratos até a maior dose testada (300/30 mg/kg/dia) resultando em exposições AUC de veruprevir aproximadamente 8 vezes acima daquelas em humanos a 150 mg.

O veruprevir foi positivo em um teste *in vitro* de aberração cromossômica humana. O veruprevir foi negativo em um ensaio de mutação bacteriana e em dois ensaios *in vivo* de toxicologia genética (teste de micronúcleo de medula óssea em ratos e teste de fígado Comet em ratos).

dasabuvir: dasabuvir não foi carcinogênico em estudo de 6 meses em camundongos transgênicos até a maior dose testada (2.000 mg/kg/dia), resultando em exposições AUC de dasabuvir aproximadamente 19 vezes acima daquelas em humanos na dose recomendada de 500 mg (250 mg duas vezes ao dia). Similarmente, o dasabuvir não foi carcinogênico em um estudo de dois anos conduzido com ratos até o mais alto nível testado (800 mg/kg/dia), resultando em exposições de dasabuvir aproximadamente 19 vezes maiores do que a exposição em humanos a 500 mg.

O dasabuvir não foi genotóxico em uma série de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossômica utilizando linfócitos humanos de sangue periférico e ensaios *in vivo* de micronúcleo em camundongos.

- Efeitos na fertilidade

Uso com ribavirina: em estudos de fertilidade em animais machos, a ribavirina induziu toxicidade testicular reversível. Consulte a bula da ribavirina para informações adicionais.

ombitasvir: ombitasvir não possui efeitos na viabilidade embriofetal ou sobre a fertilidade quando avaliado em camundongos até a maior dose testada de 200 mg/kg/dia. As exposições AUC de ombitasvir nesta dosagem foram aproximadamente 25 vezes a exposição em humanos na dose clínica recomendada.

veruprevir/ritonavir: veruprevir/ritonavir não possui efeitos sobre a viabilidade embriofetal ou sobre a fertilidade quando avaliado em ratos até a maior dose testada de 300/30 mg/kg/dia. As exposições AUC de veruprevir nesta dosagem foram aproximadamente 2 a 5 vezes a exposição em humanos na dose clínica recomendada.

dasabuvir: dasabuvir não possui efeitos sobre a viabilidade embriofetal ou sobre a fertilidade quando avaliado em ratos até a maior dose testada de 800 mg/kg/dia. As exposições AUC de dasabuvir foram aproximadamente 16 vezes a exposição em humanos na dose clínica recomendada.

O comprimido contendo dasabuvir apresenta lactose em sua composição. Pacientes com raros distúrbios hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose, não devem utilizar este medicamento.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potencial para VIEKIRA® PAK afetar outros medicamentos:

O ritonavir é um forte inibidor de CYP3A. A coadministração de ombitasvir + veruprevir + ritonavir com ou sem dasabuvir com drogas metabolizadas, principalmente, por CYP3A pode resultar em aumento de suas concentrações plasmáticas. Drogas altamente dependentes de CYP3A para depuração e para as quais níveis plasmáticos elevados são associados com eventos graves são contraindicadas (vide item “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Veruprevir é um inibidor dos transportadores de recaptação hepática OATP1B1 e OATP1B3, e veruprevir e ritonavir são inibidores de OATP2B1. Veruprevir, ritonavir e dasabuvir são inibidores *in vivo* de BCRP. A administração concomitante de ombitasvir + veruprevir + ritonavir com ou sem dasabuvir com drogas que são substratos de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 ou BCRP pode aumentar as concentrações plasmáticas desses substratos de transportadores, requerendo, potencialmente, ajuste de dose ou monitoramento clínico.

Enquanto que veruprevir, ritonavir e dasabuvir são inibidores *in vitro* de P-gp, nenhuma mudança significativa na exposição do substrato de P-gp, digoxina, foi observada quando administrada com ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir.

Ombitasvir, veruprevir e dasabuvir são inibidores de UGT1A1. Um aumento mínimo ($\leq 22\%$) foi observado na exposição do substrato de UGT1A1, raltegravir, quando administrado com ombitasvir + veruprevir + ritonavir. No entanto, a administração concomitante de raltegravir com ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir resultou em um aumento de aproximadamente 2 vezes.

Não se espera que ombitasvir, veruprevir e dasabuvir apresentem inibição a UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7 em concentrações clinicamente relevantes.

A administração concomitante de ombitasvir + veruprevir + ritonavir com ou sem dasabuvir pode diminuir a exposição a drogas que são metabolizadas por CYP2C19, o que pode requerer ajuste de dose e monitoramento clínico.

Ombitasvir + veruprevir + ritonavir administrado com ou sem dasabuvir não afetou as exposições do substrato de CYP2C9, varfarina, ou do substrato de CYP2D6/CYP1A2, duloxetine. Não é necessário ajuste de dose para os substratos de CYP2C9, CYP2D6 ou CYP1A2 quando administrados com ombitasvir + veruprevir + ritonavir com ou sem dasabuvir.

Ombitasvir, veruprevir, dasabuvir e ritonavir não inibem o transportador aniônico orgânico (OAT1) *in vivo* conforme demonstrado pela ausência de interação com o tenofovir (substrato de OAT1). Estudos *in vitro* demonstraram que ombitasvir, veruprevir e ritonavir não são inibidores dos transportadores catiónicos orgânicos (OCT1 e OCT2), transportadores orgânicos aniônicos (OAT3) ou proteínas de extrusão multidroga e de toxina (MATE1 e MATE2K) em concentrações clinicamente relevantes.

Portanto, não se espera que ombitasvir + veruprevir+ ritonavir com ou sem dasabuvir afetem estas drogas que são principalmente excretadas pela via renal através desses transportadores.

Se VIEKIRA® PAK for administrado em conjunto com antagonista da vitamina K, recomenda-se monitorar de perto o exame de coagulação INR (International Normalized Ratio, INR – padrão internacional no qual a coagulação pode ser comparada), devido a possíveis alterações da função hepática durante o tratamento com VIEKIRA® PAK.

Potencial para outras drogas afetarem VIEKIRA® PAK: a administração concomitante de ombitasvir + veruprevir + ritonavir com ou sem dasabuvir com fortes inibidores de CYP3A pode aumentar as concentrações de veruprevir em até 2 vezes. É esperado que o uso de ombitasvir + veruprevir + ritonavir com ou sem dasabuvir juntamente a medicamentos indutores fortes ou moderados de CYP3A4 diminua as concentrações plasmáticas de ombitasvir, veruprevir, dasabuvir e ritonavir e reduza seus efeitos terapêuticos. Enquanto que a coadministração de VIEKIRA® PAK com fortes inibidores de CYP2C8 pode aumentar as concentrações plasmáticas de dasabuvir, inibidores fracos a moderados de CYP2C8 não afetam a exposição ao dasabuvir. Espera-se que a administração concomitante de VIEKIRA® PAK com fortes indutores de CYP2C8 diminua as concentrações plasmáticas de dasabuvir e reduza seu efeito terapêutico.

Uma mudança de 0,5 a 2 vezes nas exposições ($C_{\text{máx}}$ e AUC) de veruprevir, ombitasvir e dasabuvir não é considerada clinicamente relevante e não requer ajuste de dose para ombitasvir + veruprevir + ritonavir com ou sem dasabuvir.

No geral, ombitasvir + veruprevir + ritonavir com ou sem dasabuvir pode ser administrado concomitantemente a outros medicamentos inibidores de CYP3A. Fortes inibidores ou indutores de CYP2C8 não são recomendados com VIEKIRA® PAK, enquanto que indutores fortes/moderados de CYP3A não são recomendados com ombitasvir + veruprevir + ritonavir com ou sem dasabuvir (vide item “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Veruprevir, ombitasvir, dasabuvir e ritonavir são substratos de P-gp. Veruprevir e dasabuvir são substratos de BCRP. Veruprevir é um substrato de OATP1B1 e OATP1B3. A inibição de P-gp, BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3 pode aumentar as concentrações plasmáticas de ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir, mas não se espera que este aumento seja clinicamente relevante.

Interações medicamentosas estabelecidas e potenciais: o perfil de interação medicamentosa do VIEKIRA® PAK foi bem caracterizado para diversos medicamentos comumente prescritos concomitantemente para oferecer orientações para os profissionais de saúde (Tabela 16).

Se um paciente já estiver fazendo uso de medicamento(s) ou inicie terapia enquanto faz uso de VIEKIRA® PAK e para o qual se espera potencial interação medicamentosa, ajuste de dose do medicamento concomitante ou monitoramento clínico apropriado devem ser considerados.

Caso sejam realizados ajustes de dose dos medicamentos concomitantes devido ao tratamento com VIEKIRA® PAK, as doses devem ser reajustadas após a conclusão da administração de VIEKIRA® PAK.

A Tabela 16 apresenta efeitos da coadministração de VIEKIRA® PAK sobre as concentrações dos medicamentos concomitantes. Vide item “4. CONTRAINDICAÇÕES” para medicamentos que são contraindicados com VIEKIRA® PAK. Não é necessário ajuste de dose para VIEKIRA® PAK quando o mesmo for administrado concomitantemente aos medicamentos listados a seguir.

Tabela 16 – Perfil de interação medicamentosa do VIEKIRA® PAK

| Classe de medicamentos concomitantes: ativos | Efeito na concentração do medicamento concomitante | Comentários clínicos |
|---|--|---|
| BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA | | |
| valsartana* losartana* candesartana* | ↑ bloqueadores do receptor de angiotensina | A dose dos bloqueadores do receptor de angiotensina deve ser reduzida e o paciente deve ser monitorado. |
| ANTIARRÍTMICOS | | |
| digoxina | ↔ digoxina | Enquanto que o ajuste de dose não é necessário |

| Classe de medicamentos concomitantes: ativos | Efeito na concentração do medicamento concomitante | Comentários clínicos |
|---|--|--|
| | | para digoxina, é recomendado monitoramento apropriado para os níveis séricos de digoxina. |
| amiodarona*, biperidil*, lidocaína (sistêmica)*, quinidina*, propafenona* | ↑ agentes antiarrítmicos | É recomendado diminuição da dose e monitoramento da concentração terapêutica (se aplicável) para os agentes antiarrítmicos quando coadministrados com VIEKIRA® PAK. |
| ANTICOAGULANTES | | |
| varfarina | ↔ varfarina | Enquanto que o ajuste de dose não é necessário para varfarina, é recomendado monitoramento apropriado da razão normalizada internacional (RNI). |
| fluindiona* | ↓ fluindiona | O monitoramento apropriado da razão normalizada internacional (RNI) é recomendado. |
| ANTIFÚNGICOS | | |
| cetoconazol | ↑ cetoconazol | Não são recomendadas doses de cetoconazol acima de 200 mg/dia. |
| voriconazol* | ↓ voriconazol | A coadministração de VIEKIRA® PAK com voriconazol não é recomendada, a menos que uma avaliação de risco e benefício justifique o uso de voriconazol. |
| ANTICOAGULANTES | | |
| colchicina* | | É recomendada uma redução da dose de colchicina ou interrupção do tratamento com o anticoagulante em pacientes com funções renal ou hepática normais caso o tratamento com VIEKIRA® PAK seja necessário. Consulte a bula da colchicina para outras informações. O uso de VIEKIRA® PAK e colchicina é contraindicado para pacientes com insuficiência renal ou hepática. |
| BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO | | |
| anlodipino ^a nifedipino* diltiazem* verapamil* | ↑ bloqueadores dos canais de cálcio | A dose dos bloqueadores dos canais de cálcio deve ser reduzida e a redução da dose de anlodipino deve ser de 50%. Monitoramento clínico dos pacientes é recomendado. |
| DIURÉTICOS | | |
| furosemida ^a | ↑ furosemida (C _{max}) | Monitoramento clínico de pacientes é recomendado. Uma diminuição de até 50% na dose pode ser considerada com base na resposta clínica. |
| AGENTES ANTIVIRAIS – HIV | | |
| atazanavir | ↑ veruprevir | Quando utilizado com VIEKIRA® PAK, o atazanavir (sem ritonavir) deve ser coadministrado ao mesmo tempo em que VIEKIRA® PAK. O ritonavir no comprimido contendo ombitasvir + veruprevir + ritonavir vai potencializar o atazanavir. |
| atazanavir/ritonavir | ↑ veruprevir | Atazanavir com ritonavir não devem ser coadministrados com VIEKIRA® PAK. |
| darunavir | ↓ darunavir (C _{trough}) | Quando utilizado com VIEKIRA® PAK, o |

| Classe de medicamentos concomitantes: ativos | Efeito na concentração do medicamento concomitante | Comentários clínicos |
|---|---|---|
| | | darunavir (sem ritonavir) deve ser coadministrado ao mesmo tempo em que VIEKIRA [®] PAK. O ritonavir no comprimido contendo ombitasvir + veruprevir + ritonavir vai potencializar o darunavir. |
| darunavir/ritonavir | ↓ darunavir (C _{trough}) | A dose de darunavir deve ser administrada sem ritonavir quando utilizado concomitantemente a VIEKIRA [®] PAK. O ritonavir no comprimido contendo ombitasvir + veruprevir + ritonavir vai potencializar o darunavir. A dose de darunavir deve ser administrada com ritonavir quando NÃO utilizado concomitantemente ao VIEKIRA [®] PAK. |
| lopinavir/ritonavir | ↑ veruprevir | Lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia e 800/200 mg uma vez ao dia (administração noturna) aumenta as concentrações de veruprevir. Não é recomendado o uso de lopinavir/ritonavir com VIEKIRA [®] PAK. |
| rilpivirina ^a | ↑ rilpivirina | A coadministração de VIEKIRA [®] PAK com rilpivirina uma vez ao dia não é recomendada devido ao potencial de prolongamento do intervalo QT com altas exposições de rilpivirina. |
| INIBIDORES DA HMG CoA REDUTASE | | |
| rosuvastatina | ↑ rosuvastatina | A dose de rosuvastatina não deve exceder 10 mg/dia. |
| pravastatina | ↑ pravastatina | A dose de pravastatina deve ser reduzida pela metade. A dose de pravastatina não deve exceder 40 mg/dia. |
| IMUNOSSUPRESSORES | | |
| ciclosporina | ↑ ciclosporina | Quando coadministrada com VIEKIRA [®] PAK, administrar um quinto da dose diária total de ciclosporina uma vez ao dia com VIEKIRA [®] PAK. Os níveis de ciclosporina devem ser monitorados e deve ocorrer ajuste de dose e/ou frequência de dose, conforme necessário. Após a conclusão do tratamento com VIEKIRA [®] PAK, a escolha da dose apropriada de ciclosporina deve ser guiada por uma avaliação da concentração sanguínea de ciclosporina. |
| everolimo | ↑ everolimo | A coadministração de VIEKIRA [®] PAK com everolimo não é recomendada devido ao aumento significativo na exposição do everolimo, o qual não pode ter sua dose apropriadamente ajustada com as concentrações disponíveis. |
| sirolimo | ↑ sirolimo | Evite o uso concomitante de sirolimo e VIEKIRA [®] PAK, a menos que os benefícios superem os riscos. Se sirolimo e VIEKIRA [®] PAK forem utilizados concomitantemente, |

| Classe de medicamentos concomitantes: ativos | Efeito na concentração do medicamento concomitante | Comentários clínicos |
|--|--|---|
| | | <p>administre 0,2 mg de sirolimo duas vezes por semana (a cada 3 ou 4 dias, nos mesmos dois dias de cada semana). Após o início com VIEKIRA[®] PAK, a concentração sanguínea total de sirolimo deve ser monitorada a cada 4 a 7 dias até 3 níveis mínimos consecutivos mostrarem concentrações estáveis de sirolimo. A dose e/ou frequência de dose de sirolimo devem ser ajustadas conforme necessário ao longo da coadministração com VIEKIRA[®] PAK (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).</p> <p>Cinco dias após a conclusão do tratamento com VIEKIRA[®] PAK, a dose de sirolimo e sua frequência, anteriores à administração de VIEKIRA[®] PAK, devem ser retomadas, junto com o monitoramento rotineiro da concentração sanguínea total de sirolimo.</p> |
| tacrolimo | ↑ tacrolimo | <p>Evite o uso concomitante de tacrolimo e VIEKIRA[®] PAK, a menos que os benefícios superem os riscos. Se tacrolimo e VIEKIRA[®] PAK forem utilizados concomitantemente, o tacrolimo não deve ser administrado no mesmo dia em que o tratamento com VIEKIRA[®] PAK for iniciado. A partir do dia posterior ao início da terapia com VIEKIRA[®] PAK, reinicie a utilização de tacrolimo com uma dose reduzida baseada na concentração sanguínea total de tacrolimo. A dose recomendada de tacrolimo é de 0,5 mg a cada 07 dias (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).</p> <p>A concentração sanguínea total de tacrolimo deve ser monitorada após o início e durante a coadministração com VIEIRA[®] PAK e a dose e/ou frequência de dose devem ser ajustadas conforme necessidade. Após a conclusão do tratamento com VIEKIRA[®] PAK, a dose e frequência de doses apropriada para o tacrolimo devem ser guiadas por uma avaliação da concentração sanguínea total de tacrolimo.</p> |
| RELAXANTES MUSCULARES | | |
| carisoprodol | ↓ carisoprodol ↔ mepobramato (metabólito do carisoprodol) | Nenhum ajuste de dose é necessário. O aumento da dose deve ocorrer se clinicamente indicado. |
| ciclobenzaprina | ↓ ciclobenzaprina ↓ norciclobenzaprina (metabólito da ciclobenzaprina) | Nenhum ajuste de dose é necessário. O aumento da dose deve ocorrer se clinicamente indicado. |

| Classe de medicamentos concomitantes: ativos | Efeito na concentração do medicamento concomitante | Comentários clínicos |
|---|--|--|
| ANALGÉSICOS NARCÓTICOS | | |
| hidrocodona | ↑ hidrocodona | Deve ser considerada uma redução de 50% da dose e/ou monitoramento clínico quando coadministrada com VIEKIRA [®] PAK. |
| INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTON | | |
| omeprazol | ↓ omeprazol | Utilizar doses maiores de omeprazol se clinicamente indicado. |
| SEDATIVOS/HIPNÓTICOS | | |
| alprazolam ^a | ↑ alprazolam | É recomendado monitoramento clínico dos pacientes. Uma diminuição da dose de alprazolam pode ser considerada com base na resposta clínica. |
| diazepam | ↓ diazepam ↓ nordiazepam | Nenhum ajuste de dose é necessário. O aumento da dose deve ocorrer se clinicamente indicado. |
| <p>Vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”.</p> <p>A direção da seta indica a direção da mudança na AUC (↑ = aumento superior a 20% para os medicamentos coadministrados e aumento de 100% nos agentes antivirais diretos; ↓ = diminuição superior a 20% para os medicamentos coadministrados e diminuição de 50% para os agentes antivirais diretos; ↔ = nenhuma mudança ou mudança inferior aos limites mencionados acima).</p> <p>a. Dados de interação medicamentosa disponíveis apenas para ombitasvir + veruprevir + ritonavir com dasabuvir.</p> <p>* não estudado.</p> | | |

Medicamentos para os quais não foram observadas interações com VIEKIRA[®] PAK: estudos de interações medicamentosas não revelaram interações significantes entre VIEKIRA[®] PAK e os seguintes medicamentos concomitantes comumente prescritos. Nenhum ajuste de dose é necessário quando estes medicamentos forem administrados concomitantemente ao VIEKIRA[®] PAK:

- paracetamol;
- buprenorfina, metadona, naloxona;
- duloxetina, escitalopram;
- metformina;
- noretindrona;
- abacavir, dolutegravir, entricitabina, lamivudina, raltegravir, tenofovir;
- sofosbuvir;
- sulfametoxazol, trimetoprima;
- zolpidem;
- digoxina (monitoramento da droga é recomendado);
- varfarina (monitoramento da RNI é recomendado).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VIEKIRA[®] PAK deve ser conservado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Nestas condições, o medicamento apresenta 24 meses de validade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

O comprimido revestido contendo 75 mg de veruprevir/50 mg de ritonavir/12,5 mg de ombitasvir é apresentado como comprimido de coloração rosa, revestido, oblongo, biconvexo e com gravação “AV1” em um dos lados.

O comprimido revestido contendo 250 mg de dasabuvir é apresentado como comprimido de coloração bege, revestido, com forma oval e com gravação “AV2” em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose oral recomendada é de dois comprimidos revestidos de 75 mg de veruprevir/50 mg de ritonavir/12,5 mg de ombitasvir uma vez ao dia (pela manhã) e um comprimido revestido de 250 mg de dasabuvir duas vezes ao dia (pela manhã e noite). VIEKIRA[®] PAK é utilizado em combinação com ribavirina em certas populações de pacientes, conforme Tabela 17.

Para maximizar a absorção, VIEKIRA[®] PAK deve ser administrado com alimentação independente do conteúdo de gorduras ou calorias.

A Tabela 17, a seguir, descreve a dose recomendada de VIEKIRA[®] PAK para pacientes que nunca receberam tratamento para hepatite C ou que foram previamente tratados com interferon (IFN) e ribavirina:

Tabela 17 – Dose recomendada de VIEKIRA® PAK para pacientes que nunca receberam tratamento para hepatite C ou que foram previamente tratados com interferon (IFN) e ribavirina

| População de pacientes | Tratamento | Duração |
|--------------------------------|--|--|
| Genótipo 1b com ou sem cirrose | VIEKIRA® PAK | 12 semanas 8 semanas podem ser consideradas para indivíduos nunca antes tratados, sem fibrose avançada ou cirrose |
| Genótipo 1a com ou sem cirrose | VIEKIRA® PAK + ribavirina ^a | 12 semanas ^b |

^a VIEKIRA® PAK sem ribavirina pode ser considerado como uma opção terapêutica para o tratamento de pacientes infectados pelo genótipo 1a sem cirrose que nunca receberam tratamento anterior para infecção por HCV e que são intolerantes ou inelegíveis para ribavirina (vide item “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**”). A decisão do tratamento deve ser guiada por uma avaliação dos potenciais benefícios e riscos e as terapias alternativas disponíveis para o paciente.
^b A duração de tratamento de 24 semanas de VIEKIRA® PAK e ribavirina é recomendada para pacientes com infecção pelo genótipo 1a com cirrose e que tiveram resposta anterior nula ao tratamento com interferon (IFN) e ribavirina (vide item “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**”).
Nota: Em casos de infecção por subtipo desconhecido de genótipo 1 ou infecção mista pelo genótipo 1, o tratamento recomendado é VIEKIRA® PAK + ribavirina.

Para instruções de dose específicas para ribavirina, incluindo modificações de dose, consulte a bula da ribavirina.

Informações sobre o uso concomitante com outros agentes antivirais de ação direta contra o HCV, vide item “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

VIEKIRA® PAK deve ser administrado de acordo com a duração prescrita, sem interrupções ou ajuste de dose. Se VIEKIRA® PAK for utilizado com ribavirina, esta deve ser administrada pela mesma duração de VIEKIRA® PAK.

Insuficiência hepática: nenhum ajuste de dose de VIEKIRA® PAK é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A). VIEKIRA® PAK é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh B ou C) (vide itens “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”, “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**” e “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”).

Insuficiência renal: nenhum ajuste de dose de VIEKIRA® PAK é necessário em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave, ou em pacientes com insuficiência renal terminal em diálise. Para pacientes que requerem ribavirina, consultar sua bula para informações sobre o uso em pacientes com insuficiência renal.

Os pacientes devem ser informados de que, caso se esqueçam de uma dose de comprimido de ombitasvir/veruprevir/ritonavir, a dose prescrita pode ser tomada dentro de 12 horas do horário em que o medicamento deveria ser administrado. Caso o paciente se esqueça de tomar um comprimido de dasabuvir, o mesmo pode ser tomado dentro de 6 horas do horário em que o medicamento deveria ser administrado.

Se mais de 12 horas do horário em que o comprimido de ombitasvir/veruprevir/ritonavir é usualmente administrado tiveram passado ou se mais de 6 horas no caso do comprimido de dasabuvir, a dose esquecida NÃO deve ser administrada e o paciente deve tomar a próxima dose no horário usual.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Se VIEKIRA® PAK for administrado com ribavirina, consulte a bula deste medicamento para reações adversas associadas ao uso de ribavirina.

O sumário de segurança é baseado em dados agrupados de estudos clínicos de Fase 2 e 3 em mais de 2600 pacientes que receberam VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina. A maioria das reações adversas relatadas apresentam grau 1 de severidade.

VIEKIRA® PAK com ribavirina em pacientes infectados pelo genótipo 1 (incluindo pacientes com cirrose): em pacientes que receberam VIEKIRA® PAK com ribavirina, as reações adversas mais comumente reportadas (acima de 20% dos pacientes) foram fadiga e náusea. A proporção de pacientes que descontinuaram permanentemente o tratamento devido aos eventos adversos foi de 1,2% (25/2044). 1,3% (27/2044) dos pacientes interromperam o tratamento devido aos eventos adversos. 7,7% (158/2044) dos pacientes tiveram redução de dose da ribavirina devido aos eventos adversos. O perfil de segurança de VIEKIRA® PAK com ribavirina em pacientes com cirrose foi similar ao perfil dos pacientes sem cirrose.

VIEKIRA® PAK sem ribavirina em pacientes infectados pelo genótipo 1: em pacientes que receberam VIEKIRA® PAK sem ribavirina, prurido foi a única reação adversa identificada. A proporção de pacientes que descontinuaram permanentemente o tratamento devido aos eventos adversos foi de 0,3% (2/588). 0,5% (2/588) dos pacientes interrompeu o tratamento devido aos eventos adversos.

Abaixo, constam as reações adversas que ocorreram com frequência ao menos 5% maior em pacientes recebendo VIEKIRA® PAK em combinação com ribavirina quando comparados aos pacientes que receberam placebo, independentemente da relação ao VIEKIRA® PAK, bem como as reações que ocorreram entre os pacientes que receberam VIEKIRA® PAK sem ribavirina. As reações adversas são listadas abaixo por sistemas e frequência. As frequências são definidas como: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) ou muito rara ($< 1/10000$).

- Reações adversas de pacientes sob tratamento de VIEKIRA® PAK com ribavirina:

Reação muito comum ($> 1/10$):

Distúrbios psiquiátricos: insônia.

Distúrbios gastrointestinais: náusea.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: prurido.

Distúrbios gerais e condições de administração e do local de administração: astenia, fadiga.

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$):

Distúrbios sanguíneos e sistema linfático: anemia.

O perfil de segurança de VIEKIRA® PAK e ribavirina foi consistente com o perfil de segurança já conhecido da ribavirina.

NOTA: Os dados incluem todos os pacientes infectados pelo genótipo 1 em estudos clínicos de Fase 2 e 3 incluindo pacientes com cirrose.

- Reações adversas de pacientes sob tratamento de VIEKIRA® PAK sem ribavirina:

Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$):

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: prurido.

Alterações laboratoriais:

| Parâmetros Laboratoriais | SAPPHIRE I e II (pacientes não cirróticos) | PEARL II, III e IV (pacientes não cirróticos) | TURQUOISE II (pacientes com cirrose) |
|--------------------------|---|--|---|
|--------------------------|---|--|---|

| | VIEKIRA[®] PAK + RBV 12 semanas N = 770 n (%) | Placebo 12 semanas N = 255 n (%) | VIEKIRA[®] PAK + RBV 12 semanas N = 401 n (%) | VIEKIRA[®] PAK 12 semanas N = 509 n (%) | VIEKIRA[®] PAK + RBV 12 ou 24 semanas N = 380 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| ALT | | | | | |
| > 5-20 × LSN* (Grau 3) | 6/765 (0.8%) | 10/254 (3.9%) | 3/401 (0.7%) | 1/509 (0.2%) | 4/380 (1.1%) |
| > 20 × LSN (Grau 4) | 3/765 (0.4%) | 0 | 0 | 0 | 2/380 (0.5%) |
| Hemoglobina | | | | | |
| < 10-8 g/dL (Grau 2) | 41/765 (5.4%) | 0 | 23/401 (5.7%) | 0 | 30/380 (7.9%) |
| < 8-6.5 g/dL (Grau 3) | 1/765 (0.1%) | 0 | 2/401 (0.5%) | 0 | 3/380 (0.8%) |
| < 6.5 g/dL (Grau 4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1/380 (0.3%) |
| Bilirrubina total | | | | | |
| > 3-10 × LSN (Grau 3) | 19/765 (2.5%) | 0 | 23/401 (5.7%) | 2/509 (0.4%) | 37/380 (9.7%) |
| > 10 × LSN (Grau 4) | 1/765 (0.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| *LSN: Limite Superior Normal de acordo com laboratório. | | | | | |

Elevações na ALT sérica: durante os estudos clínicos conduzidos com VIEKIRA[®] PAK com e sem ribavirina, menos de 1% dos pacientes que não receberam medicamentos contendo etinilestradiol apresentaram níveis transitórios de ALT maiores do que 5 vezes o Limite Superior da Normalidade (LSN) após o início do tratamento (vide item “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”). Estas elevações foram assintomáticas, geralmente ocorreram durante as quatro primeiras semanas de tratamento e foram resolvidas com a continuação da terapia. Geralmente, as elevações na ALT não foram associadas com elevações na bilirrubina. A cirrose não foi considerada um fator de risco para ALT elevada (vide item “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Elevações na bilirrubina sérica: elevações transitórias na bilirrubina (predominantemente indireta) foram observadas em pacientes que receberam VIEKIRA[®] PAK com ribavirina. Estas elevações estão relacionadas à inibição dos transportadores de bilirrubina OATP1B1/1B3 ocasionada pelo veruprevir e pela hemólise induzida por ribavirina. As elevações de bilirrubina não foram associadas ao aumento de aminotransferase. A frequência do aumento de bilirrubina indireta foi menor em pacientes que não fizeram uso concomitante de ribavirina.

VIEKIRA[®] PAK sem ribavirina em pacientes infectados pelo genótipo 1b com cirrose compensada (TURQUOISE-III): VIEKIRA[®] PAK sem ribavirina foi avaliado em 60 pacientes com infecção pelo genótipo 1b e cirrose compensada, os quais foram tratados por 12 semanas (TURQUOISE-III) (vide item “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**”). O evento adverso mais comumente reportado (proporção acima ou igual a 20% dos pacientes) foram fadiga e diarreia. Um indivíduo (2%) apresentou diminuição pós-basal de hemoglobina de grau 2. O aumento pós-basal de grau 2 de bilirrubina total ocorreu em 12 (20%) pacientes. Nenhum indivíduo apresentou diminuição de hemoglobina ou aumento de bilirrubina total de grau 3 ou acima. Um paciente (2%) apresentou elevações de ALT de grau 3. Um indivíduo (2%) apresentou evento adverso sério. Um paciente (2%) interrompeu o tratamento devido a um evento adverso e nenhum indivíduo descontinuou permanentemente o tratamento devido à ocorrência de eventos adversos.

VIEKIRA[®] PAK sem ribavirina em pacientes infectados pelo genótipo 1b, que nunca receberam tratamento anterior, sem cirrose, tratados por 8 semanas (GARNET): o perfil de segurança global

em pacientes infectados pelo genótipo 1b, que nunca receberam tratamento anterior, sem cirrose, tratados por 8 semanas, foi similar àquele observado nos pacientes infectados pelo genótipo 1b tratados por 12 semanas.

Pacientes infectados pelo genótipo 1 sem cirrose e com insuficiência renal grave ou insuficiência terminal: VIEKIRA® PAK com ou sem ribavirina foi avaliado em 68 pacientes com ou sem cirrose que apresentavam insuficiência renal grave ou doença no estágio terminal (vide item “2.

RESULTADOS DE EFICÁCIA”). O perfil de segurança geral dos pacientes com insuficiência renal grave foi similar ao observado nos estudos de Fase 3 conduzidos em pacientes que não apresentaram insuficiência renal grave, com exceção da necessidade de intervenção em uma maior proporção de pacientes devido à diminuição da hemoglobina sérica associada ao uso de ribavirina.

O nível médio de hemoglobina basal foi de 12,1 g/dL e o declínio médio da hemoglobina até o final do tratamento para indivíduos em tratamento com ribavirina foi de 1,2 g/dL.

Trinta e nove dos 50 pacientes que receberam ribavirina requereram interrupção da utilização de ribavirina, e onze desses pacientes também necessitaram de eritropoietina. Quatro pacientes apresentaram nível de hemoglobina < 8 g/dL. Dois pacientes receberam transfusão sanguínea. Os eventos adversos de anemia não foram observados em dezoito pacientes infectados com genótipo 1b que não receberam ribavirina.

A administração de ombitasvir/veruprevir/ritonavir com dasabuvir foi também avaliada sem ribavirina em 13 indivíduos infectados pelo genótipo 1a com insuficiência renal grave; não foram observados eventos adversos de anemia nesses pacientes (vide item “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA” - RUBY-II).

Reações adversas pós-comercialização: as seguintes reações adversas foram identificadas durante a pós-comercialização de VIEKIRA® PAK. Como estas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: eritema multiforme tem sido observado.

Distúrbios do sistema imune: reações anafiláticas e outras reações de hipersensibilidade têm sido observadas.

Distúrbios hepatobiliares: descompensação hepática e insuficiência hepática têm sido observadas (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/notivisa> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A maior dose única documentada que foi administrada em pacientes voluntários foi de 350 mg de ombitasvir, 400 mg de veruprevir (com 100 mg de ritonavir), 200 mg de ritonavir (com 100 mg de veruprevir) e 2000 mg de dasabuvir. No caso de superdosagem, é recomendado que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais e sintomas de reações ou efeitos adversos e o tratamento sintomático apropriado deve ser instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.9860.0012

Farm. Resp.: Carlos E. A. Thomazini

CRF-SP nº 24762

Fabricado por:

Comprimido revestido de ombitasvir/veruprevir/ritonavir:

abbvie

Fournier Laboratories Ireland Ltd.
Cork - Irlanda

Comprimido revestido de dasabuvir:
AbbVie Ireland NL B.V.
Sligo - Irlanda

Embalado por:

AbbVie Inc.
1 N Waukegan Road - Illinois - EUA

Importado por:

AbbVie Farmacêutica Ltda.
Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo - SP
CNPJ: 15.800.545/0001-50



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/08/2018.



BU 17

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|--|-------------------|--|------------------|---|
| Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 04/05/2015 | 0385471/15-0 | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/05/2015 | 0385471/15-0 | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial do Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/05/2015 | VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA 9. REAÇÕES ADVERSAS | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV CX 4 CT 7 BL AL PLAS TRANS X 2 + 2 |
| | | | 21/08/2014 | 0688868/14-9 | MEDICAMENTO NOVO – Registro Eletrônico de Medicamento Novo | 22/04/2015 | NA | VP e VS | 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV CX 4 CT 7 BL AL PLAS TRANS X 2 + 2 |

AbbVie Farmacêutica LTDA
 Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
 Santo Amaro
 São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
 abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
 Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
 Brooklin
 São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
 abbvie.com



| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|--|------------------|---|
| Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 18/11/2015 | 1005968/15-7 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/11/2015 | 1005968/15-7 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula | 18/11/2015 | VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA 9. REAÇÕES ADVERSAS | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV CX 4 CT 7 BL AL PLAS TRANS X 2 + 2 |
| 14/12/2015 | 1085984/15-5 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 14/12/2015 | 1085984/15-5 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 14/12/2015 | VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV CX 4 CT 7 BL AL PLAS TRANS X 2 + 2 |

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com



| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|--|------------------|---|
| Data do expediente | N° do Expediente | Assunto | Data do expediente | N° do Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 18/02/2016 | 1280146/16-1 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/02/2016 | 1280146/16-1 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/02/2016 | VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV CX 4 CT 7 BL AL PLAS TRANS X 2 + 2 |
| 01/07/2016 | 2014084/16-3 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/07/2016 | 2014084/16-3 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/07/2016 | VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV CX 4 CT 7 BL AL PLAS TRANS X 2 + 2 |

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo – SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com



| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|---|
| Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 11/08/2016 | 2175508/16-6 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/08/2016 | 2175508/16-6 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 11/08/2016 | VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV CX 4 CT 7 BL AL PLAS TRANS X 2 + 2 |
| 25/11/2016 | 2528360/16-0 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 25/11/2016 | 2528360/16-0 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 25/11/2016 | VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV CX 4 CT 7 BL AL PLAS TRANS X 2 + 2 |

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com



| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|---|
| Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 19/05/2017 | 0936912/17-1 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/05/2017 | 0936912/17-1 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 19/05/2017 | VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV CX 4 CT 7 BL AL PLAS TRANS X 2 + 2 |
| 22/09/2017 | 2010131/17-7 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/09/2017 | 2010131/17-7 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 22/09/2017 | VP: 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS: 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV CX 4 CT 7 BL AL PLAS TRANS X 2 + 2 |

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com



| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|---|
| Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 01/12/2017 | 2253203/17-0 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/12/2017 | 2253203/17-0 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 01/12/2017 | VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV CX 4 CT 7 BL AL PLAS TRANS X 2 + 2 |
| 04/01/2018 | 0005960/18-9 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/01/2018 | 0005960/18-9 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 04/01/2018 | VP: 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV CX 4 CT 7 BL AL PLAS TRANS X 2 + 2 |

AbbVie Farmacêutica LTDA
 Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
 Santo Amaro
 São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
 abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
 Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
 Brooklin
 São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
 abbvie.com

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bula | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---|-------------------|---|------------------|--|
| Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 13/06/2018 | 0475410/18-7 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/06/2018 | 0475410/18-7 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/06/2018 | <p><u>Inclusão de marca registrada no nome comercial</u></p> <p>Todos os itens aplicáveis na VP e na VPS.</p> <p><u>GARNET/TURQUOISE-III</u></p> <p>VP:</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS:</p> <p>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p> | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV + CT BL AL/PLAS TRANS X 56 + 56 |

AbbVie Farmacêutica LTDA
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C
Santo Amaro
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar
Brooklin
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600
abbvie.com

| Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do Expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
|--------------------|------------------|---|--------------------|------------------|---|-------------------|---|------------------|--|
| 18/08/2018 | - | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/08/2018 | - | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 18/08/2018 | <p>VP:</p> <p>3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>VPS:</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>4. CONTRAINDICAÇÕES</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> | VP e VPS | - 250 MG COM REV + 12,5 MG + 75 MG + 50 MG COM REV + CT BL AL/PLAS TRANS X 56 + 56 |