

ZEPATIERTM
(elbasvir + grazoprevir)

MERCK SHARP & DOHME FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido revestido: 50/100 mg



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ZEPATIER™
elbasvir + grazoprevir

APRESENTAÇÕES

ZEPATIER™

Comprimido revestido de

- 50 mg de elbasvir e 100 mg de grazoprevir em embalagem com 28 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

ZEPATIER™

Comprimido revestido

elbasvir..... 50 mg

grazoprevir..... 100 mg

Excipientes: laurilsulfato de sódio, tocofersolana, copovidona, hipromelose, celulose microcristalina, manitol, lactose monoidratada, croscarmellose sódica, cloreto de sódio, dióxido de silício e estearato de magnésio.

Revestimento: lactose monoidratada, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto e cera de carnaúba.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ZEPATIER™ é indicado para o tratamento da hepatite C crônica (HCC) com genótipos 1 ou 4 em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Visão Geral de Estudos Clínicos

A segurança e a eficácia de ZEPATIER™ ou elbasvir + grazoprevir foram avaliadas em oito estudos clínicos que incluíram cerca de 1.800 sujeitos com HCC com genótipo (GT) 1, 3, 4 ou 6 e doença hepática compensada (com ou sem cirrose). Uma visão geral dos estudos é fornecida na Tabela 1.

Tabela 1: Estudos Conduzidos com ZEPATIER™

Estudo	População	Braços de Estudo e Duração (Número de Sujeitos Tratados)
C-EDGE TN (duplo-cego)	GT 1, 4, 6 TN com ou sem cirrose	<ul style="list-style-type: none">ZEPATIER™ por 12 semanas (N = 316)Placebo por 12 semanas (N = 105)
C-EDGE COINFECTION (aberto)	GT 1, 4, 6 TN com ou sem cirrose Coinfecção por HCV/HIV-1	<ul style="list-style-type: none">ZEPATIER™ por 12 semanas (N = 218)
C-SURFER (duplo-cego)	GT 1 TN ou TE com ou sem cirrose Doença renal crônica	<ul style="list-style-type: none">EBR* + GZR* por 12 semanas (N = 122)Placebo por 12 semanas (N = 113)
C-WORTHY (aberto)	GT 1, 3 TN com ou sem cirrose TE respondedor nulo com ou sem cirrose TN com coinfecção por HCV/HIV-1 sem cirrose	<ul style="list-style-type: none">EBR* + GZR* por 8, 12, ou 18 semanas (N = 31, 136 e 63, respectivamente)EBR* + GZR* + RBV† por 8, 12, ou 18 semanas (N = 60, 152 e 65, respectivamente)
C-SCAPE (aberto)	GT 4, 6 TN sem cirrose	<ul style="list-style-type: none">EBR* + GZR* por 12 semanas (N = 14)EBR* + GZR* + RBV† por 12 semanas (N = 14)
C-EDGE TE (aberto)	GT 1, 4, 6 TE com ou sem cirrose com ou sem coinfecção por HCV/HIV-1	<ul style="list-style-type: none">ZEPATIER™ por 12 ou 16 semanas (N = 105 e 105, respectivamente)ZEPATIER™ + RBV† por 12 ou 16 semanas (N = 104 e 106, respectivamente)
C-SALVAGE (aberto)	GT 1 TE com esquema com inibidor da protease do HCV‡ com ou sem cirrose	<ul style="list-style-type: none">EBR* + GZR* + RBV† por 12 semanas (N = 79)
C-SWIFT (aberto)	GT 1, 3 TN com ou sem cirrose	<ul style="list-style-type: none">ZEPATIER™ + sofosbuvir§ por 8 ou 12 semanas em GT 3 (N = 15 e N = 26, respectivamente)ZEPATIER™ + sofosbuvir§ por 4, 6 ou 8 semanas em GT 1 (N = 31, 50 e 21, respectivamente)

GT = Genótipo

TN = Virgem de tratamento

TE = Experimentados (com falha do tratamento anterior com interferona [IFN] ou alfa interferona [peg-IFN] com ou sem

ribavirina [RBV] ou intolerantes ao tratamento anterior)

*EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR + GZR = elbasvir e grazoprevir coadministrados como agente único

†RBV foi administrada em uma dose diária total de 800 mg a 1.400 mg, com base no peso (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Adultos**)

‡ Falha do tratamento anterior com boceprevir, telaprevir, ou simeprevir em combinação com peg-IFN + RBV

§ A dose de sofosbuvir foi de 400 mg uma vez ao dia

- O C-EDGE TN foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, que incluiu pacientes virgens de tratamento, com infecção por genótipo 1, 4, ou 6 com ou sem cirrose. Os sujeitos foram distribuídos de forma randômica em proporção 3:1 para receber: ZEPATIER™ por 12 semanas (grupo de tratamento imediato) ou placebo por 12 semanas seguido por tratamento aberto com ZEPATIER™ por 12 semanas (grupo de tratamento tardio).
- O C-EDGE COINFECTION foi um estudo aberto que incluiu pacientes virgens de tratamento, coinfectados pelo HCV/HIV-1, com infecção por genótipo 1, 4 ou 6, com ou sem cirrose. Os sujeitos receberam ZEPATIER™ por 12 semanas.
- O C-SURFER foi um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo que incluiu sujeitos com infecção por genótipo 1, com ou sem cirrose, com doença renal crônica (DRC estágio 4 (eTFG 15-29 mL/min/1,73 m²) ou estágio 5 (eTFG < 15 mL/min/1,73 m²), incluindo sujeitos sob hemodiálise, virgens de tratamento ou com falha do tratamento anterior com IFN ou peg-IFN ± RBV. Os sujeitos foram distribuídos de forma randômica em proporção 1:1 para um dos seguintes grupos de tratamento: EBR + GZR por 12 semanas (grupo de tratamento imediato) ou placebo por 12 semanas seguido por tratamento aberto com EBR + GZR por 12 semanas (grupo de tratamento tardio). Além disso, 11 sujeitos receberam EBR + GZR em esquema aberto por 12 semanas (braço de farmacocinética intensiva).
- O C-WORTHY foi um estudo aberto de múltiplos braços de tratamento, múltiplos grupos, randomizado, que incluiu sujeitos com infecção por genótipo 1 ou 3 que eram virgens de tratamento ou que tinham tido falha do tratamento anterior com peg-IFN ± RBV. No grupo que avaliou a curta duração de tratamento em sujeitos com infecção com genótipo 1b sem cirrose, os sujeitos foram distribuídos de forma randômica em proporção 1:1 para receber EBR + GZR, com ou sem RBV, por 8 semanas. No grupo que avaliou sujeitos com infecção com genótipo 3 sem cirrose que eram virgens de tratamento, os sujeitos foram distribuídos de forma randômica para receber EBR + GZR com RBV por 12 ou 18 semanas. Em outros grupos, os sujeitos com infecção por genótipo 1 com ou sem cirrose que eram virgens de tratamento (com ou sem coinfeção por HCV/HIV-1) ou que foram respondedores nulos à peg-IFN + RBV foram distribuídos de forma randômica para receber EBR + GZR com ou sem RBV por 8, 12 ou 18 semanas.
- O C-SCAPE foi um estudo randomizado, aberto, que incluiu sujeitos virgens de tratamento com infecção por genótipo 4 ou 6, sem cirrose. Os sujeitos foram distribuídos de forma randômica em proporção 1:1 para receber EBR + GZR por 12 semanas ou EBR + GZR + RBV por 12 semanas.
- O C-EDGE TE foi um estudo aberto e randomizado, que incluiu sujeitos com infecção por genótipo 1, 4 ou 6, com ou sem cirrose, com ou sem coinfeção por HCV/HIV-1, com falha do tratamento anterior com peg-IFN + RBV. Os sujeitos foram distribuídos de forma randômica em proporção 1:1:1:1 para um dos seguintes grupos de tratamento: ZEPATIER™ por 12 semanas, ZEPATIER™ + RBV por 12 semanas, ZEPATIER™ por 16 semanas ou ZEPATIER™ + RBV por 16 semanas.
- O C-SALVAGE foi um estudo aberto em sujeitos com infecção por genótipo 1, com ou sem cirrose, com falha ao tratamento anterior com boceprevir, simeprevir ou telaprevir em combinação com peg-IFN + RBV. Os sujeitos receberam EBR + GZR + RBV por 12 semanas.
- O C-SWIFT foi um estudo aberto de ZEPATIER™ + sofosbuvir em sujeitos virgens de tratamento, com infecção por genótipo 1 ou 3. Os sujeitos infectados por genótipo 3 sem cirrose foram distribuídos de forma randômica (1:1) para 8 ou 12 semanas de tratamento, e os sujeitos infectados por genótipo 3 com cirrose receberam 12 semanas de tratamento. Os sujeitos infectados por genótipo 1 sem cirrose foram distribuídos de forma randômica (1:1) para 4 ou 6 semanas de tratamento, e os sujeitos infectados por genótipo 1 com cirrose foram distribuídos de forma randômica (1:1) para 6 ou 8 semanas de tratamento.

A resposta virológica sustentada foi o desfecho primário de todos os estudos, e foi definida como RNA do HCV abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ) no período de 12 semanas após cessar o tratamento (RVS). Os valores séricos de RNA do HCV foram medidos durante esses estudos clínicos usando o teste COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (versão 2.0) com um LLOQ de 15 UI/mL, de RNA do HCV, exceto pelos estudos C-WORTHY e C-SCAPE, nos quais o ensaio teve um LLOQ de 25 UI/mL de RNA do HCV.

Estudos Clínicos em Sujeitos Virgens de Tratamento com Hepatite C Crônica com Genótipo 1 ou 4

Os sujeitos virgens de tratamento com hepatite C crônica com genótipo 1, 4 ou 6 tratados por 12 semanas com ZEPATIER™ nos estudos C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SURFER, C-WORTHY e C-SCAPE tinham mediana de idade de 53 anos (variação: 20 a 82); 67% dos sujeitos eram do sexo masculino; 67% eram brancos; 21% eram negros ou afro-americanos; 8% eram de origem hispânica ou latina; o índice de massa corporal médio deles era de 26 kg/m²; 66% tinham níveis basais de RNA do HCV acima de 800.000 UI/mL; 18% tinham cirrose; 68% tinham alelos não C/C IL28B (CT ou TT); 33% tinham coinfeção por HCV/HIV-1; 91% tinham hepatite C crônica com genótipo 1, 7% tinham genótipo 4, e 2%, genótipo 6.

A Tabela 2 apresenta os resultados de tratamento com ZEPATIER™ em sujeitos nunca tratados dos estudos C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SURFER, C-WORTHY e C-SCAPE e das análises de dados combinados desses estudos. Nos estudos C-EDGE TN e C-SURFER, os resultados de tratamento em sujeitos tratados com ZEPATIER™ nos grupos de tratamento imediato e no braço de farmacocinética intensiva são apresentados. Nos estudos C-WORTHY e C-SCAPE, a adição de RBV aos esquemas de tratamento não demonstrou melhorar esses resultados de tratamento. Portanto, apenas os braços de tratamento de 12 semanas sem RBV são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Resultados de Tratamento após 12 Semanas de Tratamento em Sujeitos Virgens de Tratamento com ou sem Cirrose, com Hepatite C Crônica com Genótipo 1 ou 4

Estudo	C-EDGE TN	C-EDGE COINFECTION (Coinfecção)	C-SURFER (DRC Estágios 4-5,	C-WORTHY	C-SCAPE	Todos os Estudos
--------	-----------	---------------------------------	-----------------------------	----------	---------	------------------

		HCV/HIV-1	incluindo Diálise)			
Esquema	ZEPATIER™ 12 Semanas N = 306	ZEPATIER™ 12 Semanas N = 217	EBR + GZR 12 Semanas N = 101	EBR + GZR 12 Semanas N = 103	EBR + GZR 12 Semanas N = 10	N = 737
RVS Global	95% (291/306)	95% (206/217)	95% (96/101)	94% (97/103)	90% (9/10)	95% (699/737)
Resultado de Sujeitos sem RVS						
Falha Viroológica Durante o Tratamento*	< 1% (1/306)	0% (0/217)	0% (0/101)	2% (2/103)	0% (0/10)	< 1% (3/737)
Recidiva	3% (10/306)	3% (7/217)	0% (0/101)	2% (2/103)	0% (0/10)	3% (19/737)
Outro†	1% (4/306)	2% (4/217)	5% (5/101)	2% (2/103)	10% (1/10)	2% (16/737)
RVS por Genótipo						
GT 1a	92% (144/157)	94% (136/144)	98% (52/53)	93% (67/72)	-----	94% (399/426)
GT 1b‡	98% (129/131)	96% (43/45)	92% (44/48)	97% (30/31)	-----	96% (246/255)
GT 4	100% (18/18)	96% (27/28)	-----	-----	90% (9/10)	96% (54/56)
RVS por Status de Cirrose						
Sem cirrose§	94% (223/236)	94% (171/182)	95% (92/97)	93% (69/74)	90% (9/10)	94% (564/599)
Com cirrose	97% (68/70)	100% (35/35)	100% (4/4)	97% (28/29)	-----	98% (135/138)
RVS por Status de HIV						
Monoinfecta do por HCV	95% (291/306)	-----	95% (96/101)	97% (71/73)	90% (9/10)	95% (467/490)
Coinfecção por HCV/HIV-1	-----	95% (206/217)	-----	87% (26/30)	-----	94% (232/247)

*Inclui sujeitos com escape virológico

†“Outro” inclui sujeitos que descontinuaram por evento adverso, não localizados para acompanhamento ou indivíduos retirados do estudo.

‡Inclui outros subtipos de genótipo 1 além de 1a ou 1b.

§Inclui um sujeito com status de cirrose “desconhecido” no estudo C-SCAPE.

Nenhum dos sujeitos infectados por HIV-1 mudou seu esquema de tratamento antirretroviral por perda de supressão plasmática de RNA do HIV-1. Em sujeitos virgens de tratamento, os resultados de tratamento foram consistentes em sujeitos com ou sem cirrose compensada e sujeitos com ou sem coinfecção por HCV/HIV-1. Os resultados de tratamento foram consistentes em sujeitos com ou sem DRC avançada, incluindo sujeitos em hemodiálise.

Estudo Clínico com Tratamento de 8 Semanas em Sujeitos Virgens de Tratamento, sem Cirrose, com Hepatite C Crônica com Genótipo 1b

No estudo C-WORTHY, sujeitos virgens de tratamento com HCC com genótipo 1b sem cirrose foram tratados com EBR + GZR com ou sem RBV por 8 semanas. Os sujeitos tratados com EBR + GZR sem RBV tinham uma mediana de idade de 56 anos (variação: 28 a 71); 42% dos sujeitos eram do sexo masculino; 81% eram brancos; 19% eram negros ou afro-americanos; 3% eram de origem hispânica ou latina; o índice de massa corporal médio deles era de 28 kg/m²; 87% tinham níveis basais de RNA do HCV acima de 800.000 UI/mL; e 90% tinham alelos não C/C IL28B (CT ou TT). Segundo biópsias de fígado ou exames não invasivos, todos eram não cirróticos e 94% (29/31) tinham escore METAVIR de F0-F2, e outros dois sujeitos tinham escore METAVIR de F3.

A RVS global foi atingida por 94% (29/31) dos sujeitos do grupo virgens de tratamento, com genótipo 1b e sem cirrose, que receberam EBR + GZR por 8 semanas. Dois dos 31 sujeitos não atingiram RVS por recidiva. A RVS foi atingida por 97% (28/29) dos sujeitos com escore METAVIR de F0-F2 e 50% (1/2) dos sujeitos com escore METAVIR de F3. A adição de RBV não demonstrou melhorar os resultados de tratamento observados com EBR + GZR.

Estudos Clínicos em Sujeitos Experimentados, com Hepatite C Crônica com Genótipo 1 ou 4

Estudo C-EDGE TE – Sujeitos Experimentados, com Falha do Tratamento Anterior com Peg-IFN com RBV

No estudo C-EDGE TE, sujeitos experimentados, com falha do tratamento anterior com peg-IFN com RBV, com hepatite C crônica com genótipo 1, 4 ou 6 tinham mediana de idade de 56 anos (variação: 19 a 77); 65% dos sujeitos eram do sexo masculino; 68% eram brancos; 17% eram negros ou afro-americanos; 9% eram de origem hispânica ou latina; o índice de massa corporal médio deles era de 27 kg/m²; 75% tinham níveis basais de RNA do HCV acima de 800.000 UI/mL; 35% tinham cirrose; 79% tinham alelos não C/C IL28B (CT ou TT); 5% tinham coinfecção por HCV/HIV-1; 90% tinham hepatite C crônica com genótipo 1, 9% tinham genótipo 4 e 1%, genótipo 6.

Os resultados de tratamento em sujeitos tratados com ZEPATIER™ com ou sem RBV por 12 ou 16 semanas são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Estudo C-EDGE TE: Resultados de Tratamento após 12 ou 16 Semanas de Tratamento em Sujeitos Experimentados, com Falha do Tratamento Prévio com Peg-IFN com RBV, com ou sem Cirrose, com Hepatite C Crônica com Genótipo 1 ou 4

Esquema	ZEPATIER™ 12 semanas N = 105	ZEPATIER™ + RBV 12 semanas N = 104	ZEPATIER™ 16 semanas N = 101	ZEPATIER™ + RBV 16 semanas N = 104
RVS Global	92% (97/105)	94% (98/104)	93% (94/101)	97% (101/104)
Resultado de sujeitos sem RVS				

Falha virológica durante o tratamento*	0% (0/105)	0% (0/104)	2% (2/101)	0% (0/104)
Recidiva	6% (6/105)	6% (6/104)	4% (4/101)	0% (0/104)
Outro†	2% (2/105)	0% (0/104)	1% (1/101)	3% (3/104)
RVS por Genótipo				
GT 1a	90% (55/61)	93% (56/60)	94% (45/48)	95% (55/58)
GT 1b‡	100% (35/35)	97% (28/29)	96% (46/48)	100% (38/38)
GT 4	78% (7/9)	93% (14/15)	60% (3/5)	100% (8/8)
RVS por Status de Cirrose				
Sem cirrose	94% (64/68)	97% (67/69)	92% (60/65)	96% (65/68)
Com cirrose	89% (33/37)	89% (31/35)	94% (34/36)	100% (36/36)
RVS por Resposta ao Tratamento Prévio de HCV				
Falha virológica durante o tratamento†	89% (62/70)	91% (60/66)	92% (60/65)	95% (63/66)
Recidiva	100% (35/35)	100% (38/38)	94% (34/36)	100% (38/38)
RVS por Status de HIV				
Monoinfectado por HCV	92% (91/99)	94% (93/99)	94% (89/95)	97% (97/100)
Coinfecção por HCV/HIV-1	100% (6/6)	100% (5/5)	83% (5/6)	100% (4/4)

*Inclui sujeitos com escape virológico ou resposta parcial.

†“Outro” inclui sujeitos que descontinuaram por evento adverso, não localizados para acompanhamento ou retirada do estudo.

‡Inclui pacientes com subtipos de genótipo 1, exceto 1a ou 1b.

†Inclui pacientes com resposta nula ou resposta parcial.

A RVS global foi atingida por 92% e 97% dos sujeitos que receberam ZEPATIER™ por 12 semanas e ZEPATIER™ + RBV por 16 semanas, respectivamente. A RVS foi de 100% em pacientes com recidiva prévia que receberam ZEPATIER™ por 12 semanas, independentemente de genótipo ou presença de cirrose. A RVS foi de 100% em pacientes com genótipo 1b que receberam ZEPATIER™ por 12 semanas, independentemente de presença de cirrose ou resposta ao tratamento anterior de HCV.

Dentre os pacientes com genótipo 1a ou 4, respondedores nulos ou parciais, a resposta mais alta foi obtida com a administração de ZEPATIER™ + RBV por 16 semanas. Em sujeitos que receberam ZEPATIER™ + RBV por 16 semanas, os resultados de tratamento foram consistentes em sujeitos com ou sem cirrose, e nenhum deles apresentou falha em razão de falha virológica. Dentre os com genótipo 1a ou 4, respondedores nulos ou parciais, a RVS foi atingida 93% em sujeitos que receberam ZEPATIER™ + RBV por 16 semanas; 90% em sujeitos que receberam apenas ZEPATIER™ por 16 semanas; 90% em sujeitos que receberam ZEPATIER™ + RBV por 12 semanas; e 84% em sujeitos que receberam ZEPATIER™ isolado por 12 semanas.

Não foram observadas falhas virológicas de HIV-1 em sujeitos com falha do tratamento anterior com peg-IFN + RBV com coinfeção por HCV/HIV-1. Em sujeitos experimentados, os resultados de tratamento foram consistentes em sujeitos com ou sem cirrose compensada e em sujeitos com ou sem coinfeção por HCV/HIV-1.

Estudo C-SALVAGE – Sujeitos Experimentados, com Falha Prévia a Peg-IFN + RBV + Tratamento Inibidor da Protease do HCV (Boceprevir, Simeprevir ou Telaprevir)

No estudo C-SALVAGE, os sujeitos com falha do tratamento anterior com peg-IFN + RBV com um inibidor da protease do HCV, com infecção por genótipo 1, com ou sem cirrose, tratados com EBR + GZR + RBV por 12 semanas tinham mediana de idade de 55 anos (variação: 23 a 75); 58% eram do sexo masculino; 97% eram brancos; 3% eram negros ou afro-americanos; 15% eram de origem hispânica ou latina; o índice de massa corporal médio deles era de 28 kg/m²; 63% tinham níveis basais de RNA do HCV acima de 800.000 UI/mL; 43% tinham cirrose; 97% tinham alelos não C/C IL28B (CT ou TT); e 46% tinham substituições basais associadas à resistência NS3.

A RVS global foi atingida por 96% (76/79) dos sujeitos que receberam EBR + GZR + RBV por 12 semanas. Quatro por cento (3/79) dos sujeitos não atingiram a RVS por recidiva. Os resultados do tratamento foram consistentes entre sujeitos com os genótipos 1a e 1b, em sujeitos com resposta diferente ao tratamento prévio de HCV e em sujeitos com ou sem cirrose. Os resultados de tratamento foram consistentes em sujeitos com ou sem substituições associadas à resistência NS3 no período basal (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Microbiologia**).

Com base na falta de impacto das substituições basais associadas à resistência NS3 nos resultados de tratamento, e nas análises de eficácia entre sujeitos experimentados nos estudos C-SALVAGE e C-EDGE TE, o esquema de tratamento recomendado para pacientes experimentados com falha a peg-IFN + RBV com boceprevir, simeprevir ou telaprevir é o descrito a seguir: para pacientes com recidiva com genótipo 1, administrar ZEPATIER™ por 12 semanas; para genótipo 1b com falhas virológicas anteriores durante o tratamento, administrar ZEPATIER™ por 12 semanas; e para genótipo 1a com falhas virológicas durante o tratamento prévio, administrar ZEPATIER™ + RBV por 16 semanas (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Insuficiência Renal**).

Estudo Clínico em Sujeitos com Doença Renal Crônica Avançada com Hepatite C Crônica com Genótipo 1

No estudo C-SURFER, sujeitos com infecção com genótipo 1, com ou sem cirrose, com doença renal crônica avançada (DRC) estágio 4 (eTFG 15-29 mL/min/1,73 m²) ou estágio 5 (eTFG < 15 mL/min/1,73 m²), incluindo sujeitos sob hemodiálise, virgens de tratamento ou com falha do tratamento prévio com IFN ou peg-IFN ± RBV tinham mediana de idade de 58 anos (variação: 31 a 76);

75% dos sujeitos eram do sexo masculino; 50% eram brancos; 45% eram negros ou afro-americanos; 11% eram de origem hispânica ou latina; 57% tinham níveis basais de RNA do HCV acima de 800.000 UI/mL; 75% estavam sob diálise; 6% tinham cirrose; e 72% tinham alelos não C/C IL28B (CT ou TT).

Os resultados de tratamento em sujeitos tratados com ZEPATIER™ por 12 semanas no grupo de tratamento imediato e no braço de farmacocinética intensiva são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Estudo C-SURFER: Resultados de Tratamento de Sujeitos com Doença Renal Crônica Avançada que eram Virgens de Tratamento ou tinham Falha Prévia com IFN ou Peg-IFN ± RBV, com ou sem Cirrose, com Hepatite C Crônica com Genótipo 1

Esquema	EBR + GZR 12 semanas N = 122*
RVS Global	94% (115/122) [†]
Resultado de Sujeitos sem RVS	
Falha virológica durante o tratamento	0% (0/122)
Recidiva	< 1% (1/122)
Outro [‡]	5% (6/122)
RVS por Genótipo	
GT 1a	97% (61/63)
GT 1b [§]	92% (54/59)
RVS por Status de Cirrose	
Sem cirrose	95% (109/115)
Com cirrose	86% (6/7)
RVS por Status do Tratamento Prévio de HCV	
Virgens de tratamento	95% (96/101)
Experimentados	90% (19/21)
RVS por Status de Diálise	
Não	97% (29/30)
Sim	93% (86/92)
RVS por Estágio da Doença Renal Crônica	
Estágio 4	100% (22/22)
Estágio 5	93% (93/100)

*Inclui sujeitos no braço de farmacocinética intensiva

[†]A RVS foi atingida por 99% (115/116) dos sujeitos na população da análise primária pré-especificada, que excluiu sujeitos que não receberam pelo menos uma dose do tratamento em estudo e aqueles com dados faltantes por morte ou descontinuação precoce do estudo, por motivos não relacionados à resposta ao tratamento.

[‡]“Outro” inclui sujeitos que descontinuaram por evento adverso, não localizados para acompanhamento ou retirado do estudo.

[§]Inclui pacientes com subtipos de genótipo 1, exceto 1a ou 1b.

Referências Bibliográficas:

Buti M, Gordon SC, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja JL, Hofer H, Gilbert C, Palcza J, Howe AYM, DiNubile MJ, Robertson MN, Wahl J, Barr E, Forns X. Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. Clin Infect Dis. 2016; 62(1): 32-36. doi: 10.1093/cid/civ722

Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane E, Shibolet O, Luetkemeyer A, Nahass R, Peng CY, Conway B, Grebely J, Howe AYM, Gendrano IN, Chen E, Huang H-C, Dutko F, Nickle D, Nguyen BY, Wahl J, Barr E, Robertson M, Platt HL. Elbasvir–Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2016; 165(9): 625-634. doi: 10.7326/M16-0816

Forns X, Gordon S, Zuckerman E, Lawitz E, Calleja J, Hofer H, Gilbert C, Palcza J, DiNubile M, Robertson M, Wahl J, Barr E, Buti M. Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. J Hepatol. 2015; 63(3): 564-72. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.009

Kwo P, Gane E, Peng C-Y, Pearlman B, Vierling J, Serfaty L, Buti M, Shafran S, Stryszak P, Lin L, Gress J, Black S, Dutko F,

Robertson M, Wahl J, Barr E, Lupinacci L, Haber B. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients with Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2016; epub 5 Oct 2016. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.045

Lawitz E, Gane E, Pearlman B, Tam E, Ghesquiere W, Guyader D, Alric L, Bronowicki JP, Lester L, Sievert W, Ghalib R, Balart L, Sund F, Lagging M, Dutko F, Shaughnessy M, Hwang P, Howe AYM, Wahl J, Robertson M, Barr E, Haber B. Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015; 385(9973): 1075-1081. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61795-5

Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, Matthews GV, Saag MS, Zamor PJ, Orkin C, Gress J, Klopfer S, Shaughnessy M, Wahl J, Nguyen B-Y T, Barr E, Platt HL, Robertson MN, Sulkowski M. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. 2015; 2(8): e319-e327. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00114-9

Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis AM, Silva M, Monsour H, Martin P, Pol S, Londoño MC, Hassanein T, Zamor PJ, Zuckerman E, Wan S, Jackson B, Nguyen BY, Robertson M, Barr E, Wahl J, Greaves W. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet*. 2015; 386(10003): 1537-45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9

Sulkowski M, Hezode C, Gersoft J, Vierling JM, Mallolas J, Pol S, Kugelmas M, Murillo A, Weis N, Nahass R, Shibolet O, Serfaty L, Bourliere M, DeJesus E, Zuckerman E, Dutko F, Shaughnessy M, Hwang P, Howe AYM, Wahl J, Robertson M, Barr E, Haber B. Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet*. 2015; 385(9973): 1087-1097. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61793-1

Zeuzem S, Ghalib R, Reddy K, Pockros P, Ari Z, Zhao Y, Brown D, Wan S, DiNubile M, Nguyen, Robertson M, Wahl J, Barr E, Buttertton. Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic HCV Genotype 1, 4, or 6 Infection A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1): 1-13. doi: 10.7326/M15-0785

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Classe Terapêutica Antivirais de ação direta

Mecanismo de Ação

ZEPATIER™ é uma combinação em dose fixa de elbasvir e grazoprevir, que são agentes antivirais de ação direta contra o vírus da hepatite C (veja 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, **Microbiologia**).

Farmacodinâmica

Eletrofisiologia Cardíaca

Foram conduzidos estudos completos de intervalo QT com elbasvir e grazoprevir.

O efeito de 700 mg de elbasvir no intervalo QTc foi avaliado em um estudo completo de QT, randomizado, de dose única, controlado com placebo e medicamento ativo (moxifloxacino 400 mg) com três períodos cruzados, que incluiu 42 sujeitos saudáveis. Com uma concentração plasmática de 3 a 4 vezes a concentração plasmática terapêutica, o elbasvir não prolonga o intervalo QTc em qualquer extensão com relevância clínica.

O efeito de 1.600 mg de grazoprevir no intervalo QTc foi avaliado em um estudo completo de QT, randomizado, de dose única, controlado com placebo e medicamento ativo (moxifloxacino 400 mg), de três períodos cruzados em 41 sujeitos saudáveis. Com uma concentração plasmática de 40 vezes a concentração plasmática terapêutica, o grazoprevir não prolonga o QTc em qualquer extensão com relevância clínica.

Microbiologia

Mecanismo de Ação

ZEPATIER™ combina dois agentes antivirais de ação direta com mecanismos de ação distintos e sem sobreposição de perfis de resistência, para atingir o HCV em múltiplas etapas no ciclo de vida viral.

O elbasvir é um inibidor de NS5A do HCV, que é essencial para a replicação viral de RNA e a montagem do vírion. O mecanismo de ação de elbasvir foi caracterizado com base na atividade antiviral de cultura de células e estudos de mapeamento de resistência ao fármaco.

O grazoprevir é um inibidor da protease de NS3/4A do HCV, necessária para a clivagem proteolítica da poliproteína codificada do HCV (em formas maduras de proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) e é essencial para a replicação viral. Em um ensaio bioquímico, o grazoprevir inibiu a atividade proteolítica das enzimas recombinantes da protease NS3/4A do HCV com genótipos 1a, 1b, 2, 3, 4, 5 e 6, com valores de IC₅₀ variando de 4 a 690 pM.

Atividade Antiviral

Em ensaios de replicon de HCV, os valores de EC₅₀ de elbasvir contra replicons de comprimento total dos genótipos 1a, 1b, 2a, 3a, 4, 5 e replicons quiméricos do genótipo 6 foram 0,004 nM; 0,003 nM; 0,003 nM; 0,0003 nM; 0,001 nM, e 0,009 nM, respectivamente. Os valores medianos de EC₅₀ de elbasvir contra replicons quiméricos com sequências codificadas NS5A a partir de isolados clínicos foram 0,005 nM para genótipo 1a (variação de 0,003-0,009 nM; N = 5), 0,009 nM para genótipo 1b (variação 0,005-0,010 nM; N = 4), 1,85 nM para genótipo 2 (variação de 0,003-20 nM; N = 6), 0,02 nM para genótipo 3a (variação de 0,01-0,33 nM; N = 9), 0,0007 nM para genótipo 4 (variação 0,0002-34 nM; N = 14), 0,0007 nM para genótipo 5 (variação de 0,0004-43 nM; N = 11), e 0,016 nM para genótipo 6 (variação de 0,002-2,7 nM; N = 11).

Em ensaios de replicon de HCV, os valores de EC₅₀ de grazoprevir contra replicons de comprimento total dos genótipos 1a, 1b, 2, 3, 4 e 5 e replicons quiméricos do genótipo 6 foram 0,4 nM; 0,5 nM; 2,3 nM; 35 nM; 0,3 nM; 1,5 nM; e 0,9 nM, respectivamente.

Os valores medianos de EC₅₀ de grazoprevir contra replicons quiméricos com sequências codificadas NS3/4A a partir de isolados clínicos foram 0,8 nM para genótipo 1a (variação de 0,4-5,1 nM; N = 10), 0,3 nM para genótipo 1b (variação de 0,2-5,9 nM; N = 9), 2,9 nM para genótipo 2 (variação de 2,3-3,7 nM; N = 3), 5,85 nM para genótipo 3 (variação de 2,1-7,6 nM; N = 6), 0,2 nM para genótipo 4 (variação de 0,11-0,33 nM; N = 5), 1,5 nM para genótipo 5 (variação de 0,4-6,6 nM; N = 5) e 0,2 nM para genótipo 6 (variação de 0,1-0,9 nM; N = 9).

A avaliação de elbasvir em combinação com grazoprevir ou ribavirina não demonstrou efeito antagonista na redução de níveis de RNA do HCV em células de replicon. A avaliação de grazoprevir em combinação com ribavirina não demonstrou efeito antagonista na redução de níveis de RNA do HCV em células de replicon.

Resistência

Em Cultura de Células

Os replicons de HCV com suscetibilidade reduzida a elbasvir e grazoprevir foram selecionados em cultura de células para os genótipos 1a, 1b, 3 e 4.

Para o elbasvir, nos replicons de HCV com genótipo 1a, as substituições isoladas de NS5A de Q30D/E/H/R, L31M/V e Y93C/H/N reduziram a atividade antiviral de elbasvir de 6 a 2.000 vezes. Em replicons de genótipo 1b, as substituições isoladas de NS5A de L31F e Y93H reduziram a atividade antiviral de elbasvir em 17 vezes. Em replicons de genótipo 3, a substituição isolada de NS5A de Y93H reduziu a atividade antiviral de elbasvir em 485 vezes. Em replicons de genótipo 4, as substituições isoladas de NS5A de L30S, M31V e Y93H reduziram a atividade antiviral de elbasvir de 3 a 23 vezes. Em geral, nos replicons de HCV com genótipo 1a, 1b ou 4, as combinações de substituições de resistência associada ao elbasvir reduziram adicionalmente a atividade antiviral do elbasvir.

Quanto ao grazoprevir, em replicons de HCV com genótipo 1a, as substituições isoladas de NS3 D168A/E/G/S/V reduziram a atividade antiviral do grazoprevir em 2 a 81 vezes. Em replicons de genótipo 1b, as substituições isoladas de NS3 de F43S, A156S/T/V e D168A/G/V reduziram a atividade antiviral do grazoprevir de 2 a 375 vezes. Em replicons de genótipo 3, as substituições isoladas de NS3 de N77S, V163I, Q168R e Q178R reduziram a atividade antiviral do grazoprevir de 3 a 7 vezes. Em replicons de genótipo 4, as substituições isoladas de NS3 de D168A/V reduziram a atividade antiviral do grazoprevir de 110 a 320 vezes. Em geral, nos replicons de HCV com genótipo 1a, 1b ou 4, as combinações de substituições de resistência associada ao grazoprevir reduziram adicionalmente a atividade antiviral do grazoprevir.

Em Estudos Clínicos

Em uma análise agrupada de sujeitos com genótipo 1 ou 4 tratados com esquemas contendo ZEPATIER™ ou elbasvir + grazoprevir, com ou sem ribavirina, em estudos clínicos de fase 2 e 3, conduziram-se análises de resistência em 50 sujeitos que apresentaram falha virológica e tinham dados de sequência disponíveis (seis com falha virológica durante o tratamento, 44 com recidiva posterior ao tratamento).

As substituições emergentes ao tratamento observadas nas populações virais desses sujeitos, com base nos genótipos, são demonstradas na Tabela 5. As substituições emergentes ao tratamento foram detectadas em ambos os medicamentos-alvo contra HCV em 23/37 (62%) sujeitos com genótipo 1a, 1/8 (13%) com genótipo 1b e 2/5 (40%) com genótipo 4.

Tabela 5: Substituições de Aminoácidos Emergentes ao Tratamento na Análise Agrupada de ZEPATIER™, com e sem Ribavirina, em Estudos Clínicos de Fases 2 e 3

Alvo	Substituições de Aminoácidos Emergentes	Genótipo 1a N = 37 % (n)	Genótipo 1b N = 8 % (n)	Genótipo 4 N = 5 % (n)
NS5A	Qualquer uma das seguintes substituições de NS5A: M/L28A/G/T/S* Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81% (30)	88% (7)	100% (5)
	M/L28A/G/T/S	19% (7)	13% (1)	60% (3)
	Q30H/K/Y	14% (5)	--	--
	Q30R	46% (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V†	11% (4)	25% (2)	40% (2)
	H/P58D‡	5% (3)	--	20% (1)
	Y93H/N/S	14% (5)	63% (5)	20% (1)
NS3	Qualquer uma das seguintes substituições de NS3: V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78% (29)	25% (2)	40% (2)
	V36L/M	11% (4)	--	--
	Y56F/H	14% (5)	13% (1)	--
	V107I	3% (1)	13% (1)	--
	R155I/K	5% (2)	--	--
	A156T	27% (10)	13% (1)	20% (1)
	A156G/V/M	8% (3)	--	60% (3)
	V158A	5% (2)	--	--
	D168A	35% (13)	--	20% (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	14% (5)	--	20% (1)
	V170I	--	--	20% (1)

*As sequências de referência de NS5A no aminoácido 28 são M (genótipo 1a) e L (genótipo 1b e genótipos 4a e 4d).

†As sequências de referência de NS5A no aminoácido 31 são L (genótipo 1a e genótipo 1b) e M (genótipo 4a e genótipo 4d).

‡As sequências de referência de NS5A no aminoácido 58 são H (genótipo 1a) e P (genótipo 1b e genótipos 4a e 4d).

Resistência Cruzada *In Vitro*

O elbasvir *in vitro* é ativo contra substituições de NS5A de genótipo 1a, M28V e Q30L, substituições de genótipo 1b, L28M/V, R30Q, L31V, Y93C e substituição de genótipo 4, M31V, o que confere resistência a outros inibidores de NS5A. Em geral, outras substituições de NS5A que conferem resistência aos inibidores de NS5A podem também conferir resistência ao elbasvir. Substituições de NS5A que conferem resistência ao elbasvir podem reduzir a atividade antiviral de outros inibidores de NS5A. O elbasvir é totalmente ativo contra substituições que conferem resistência aos inibidores da protease NS3/4A.

O grazoprevir *in vitro* é ativo contra as seguintes substituições de NS3 de genótipos 1a, que conferem resistência a outros inibidores da protease NS3/4A: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. O grazoprevir *in vitro* é ativo contra as seguintes substituições de NS3 de genótipo 1b, que conferem resistência a outros inibidores da protease NS3/4A: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Algumas substituições de NS3 em A156 e em D168 conferem atividade antiviral reduzida ao grazoprevir, bem como a outros inibidores da protease NS3/4A. O grazoprevir é totalmente ativo contra variantes associadas à resistência selecionada por inibidores NS5A.

As substituições associadas à resistência aos inibidores NS5B são suscetíveis a elbasvir ou grazoprevir.

Persistência de Substituições Associadas à Resistência

A persistência de substituições de aminoácidos NS5A e NS3, respectivamente, emergentes ao tratamento com elbasvir e grazoprevir, foi avaliada em sujeitos infectados com genótipo 1, participantes de estudos de fases 2 e 3, cujo vírus apresentou substituição associada à resistência emergente ao tratamento no medicamento-alvo, e que tinham disponibilidade de dados ao longo de até 24 semanas após o tratamento.

As substituições de NS5A associadas à resistência emergentes de tratamento foram, em geral, mais persistentes do que as substituições de NS3 associadas à resistência. Dentre os sujeitos infectados com genótipo 1 que tiveram uma ou mais substituições de NS5A associadas à resistência emergentes ao tratamento, apenas 5% (2/44) tiveram substituições que se tornaram indetectáveis na semana 12 de acompanhamento e 0% (0/12) daqueles com dados de 24 semanas de acompanhamento.

Dentre os sujeitos infectados com genótipo 1 com substituições de NS3 associadas à resistência emergentes ao tratamento, 67% (10/15) tiveram substituições que se tornaram indetectáveis na semana 24 de acompanhamento, com base no sequenciamento da população.

Devido ao número limitado de sujeitos infectados com genótipo 4 com substituições de NS5A e NS3 associadas à resistência emergentes ao tratamento, as tendências para persistência das substituições emergentes ao tratamento nesses genótipos não puderam ser estabelecidas.

Efeito dos Polimorfismos do HCV Basal na Resposta ao Tratamento

Análises de estudos clínicos de fases 2 e 3 de ZEPATIER™, ou elbasvir + grazoprevir, com ou sem ribavirina, foram conduzidas para explorar a associação entre os polimorfismos de NS5A e/ou NS3 basais e as respostas ao tratamento entre sujeitos que atingiram RVS ou apresentaram falha virológica (veja **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**, Visão Geral de Estudos Clínicos) e para os quais as sequências basais estavam disponíveis. Foi avaliado o polimorfismo de NS5A basal nas posições 28, 30, 31, 58 e 93. Em comparação ao replicon de genótipo 1a do HCV de referência, as seguintes substituições de NS5A reduziram a atividade antiviral de elbasvir mais de cinco vezes: M/28T/A, Q/30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D e Y93C/H/N. Os polimorfismos de NS3 basal nas posições 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 e 175 foram avaliados.

Genótipo 1a

Na análise agrupada de sujeitos infectados com genótipo 1a, os polimorfismos de NS5A basal que conferem redução acima de cinco vezes da atividade antiviral de elbasvir *in vitro* foram identificados em 6% (29/491) dos sujeitos virgens de tratamento e 8% (26/334) dos sujeitos experimentados. Dentre os sujeitos virgens de tratamento, a RVS foi atingida em 98% (432/439) dos sujeitos sem polimorfismos de NS5A basal e 55% (16/29) dos sujeitos com polimorfismos de NS5A basais que conferem redução acima de cinco vezes da atividade antiviral *in vitro* do elbasvir. Dentre os sujeitos experimentados, a RVS foi atingida por 99% (291/295) dos sujeitos sem polimorfismos de NS5A basal e 50% (13/26) dos sujeitos com polimorfismos de NS5A basal que conferem redução acima de cinco vezes da atividade antiviral *in vitro* do elbasvir.

Na análise agrupada, a presença de polimorfismos de NS3, inclusive Q80K, antes do início do tratamento não impactou a resposta ao tratamento entre os sujeitos infectados com genótipo 1a.

Genótipo 1b

Na análise agrupada, a presença de polimorfismos de NS5A antes do início do tratamento não impactou a resposta ao tratamento entre os sujeitos infectados com genótipo 1b virgens de tratamento. Os polimorfismos de NS5A que conferem redução acima de cinco vezes da atividade antiviral *in vitro* do elbasvir foram detectados em 14% (36/259) dos sujeitos experimentados. A RVS foi atingida em 100% (223/223) dos sujeitos sem polimorfismos de NS5A basal e 86% (31/36) dos indivíduos com polimorfismos de NS5A basal que conferem redução acima de cinco vezes da atividade antiviral *in vitro* do elbasvir.

Na análise agrupada, a presença de polimorfismos de NS3 antes do início do tratamento não impactou a resposta ao tratamento entre os sujeitos infectados com genótipo 1b.

Genótipo 4

Na análise agrupada, a presença de polimorfismos de NS5A antes do início do tratamento não impactou a resposta ao tratamento entre os sujeitos infectados com genótipo 4.

Na análise agrupada, a presença de polimorfismos de NS3 antes do início do tratamento não impactou a resposta ao tratamento entre os sujeitos infectados com genótipo 4 virgens de tratamento. Os polimorfismos de NS3 basal foram identificados por

sequenciamento de população em 19% (7/36) dos sujeitos infectados com genótipo 4 tratados anteriormente. Nesses sujeitos, a RVS foi atingida por 100% (7/7) dos sujeitos com polimorfismos de NS3 basal em comparação a 86% (25/29) naqueles sem polimorfismos de NS3 basal.

Farmacocinética

Introdução Geral

As propriedades farmacocinéticas de elbasvir e grazoprevir foram avaliadas em adultos não infectados pelo HCV e em adultos infectados pelo HCV. A farmacocinética do elbasvir foi similar em sujeitos saudáveis e sujeitos infectados pelo HCV, e foi aproximadamente proporcional à dose na faixa de 5-100 mg uma vez ao dia. As exposições orais do grazoprevir são aproximadamente duas vezes mais altas em sujeitos infectados pelo HCV em comparação a sujeitos saudáveis. A farmacocinética do grazoprevir aumentou de maneira superior a proporcionalidade de dose na faixa de 10-800 mg uma vez ao dia em sujeitos infectados pelo HCV. A coadministração de ribavirina com ZEPATIER™ não teve impacto clinicamente relevante na AUC e na C_{\max} plasmáticas de elbasvir e grazoprevir em comparação à administração de ZEPATIER™ isoladamente. Com base no modelo farmacocinético populacional de sujeitos infectados pelo HCV e sem cirrose, a média geométrica da AUC_{0-24} e da C_{\max} de 50 mg de elbasvir no estado de equilíbrio foram 2.180 nM*hr e 137 nM, respectivamente, e a média geométrica da AUC_{0-24} e da C_{\max} de 100 mg de grazoprevir no estado de equilíbrio foram 1.860 nM*hr e 220 nM, respectivamente. Após a administração de ZEPATIER™ uma vez ao dia para sujeitos infectados pelo HCV, o elbasvir e o grazoprevir atingiram o estado de equilíbrio em aproximadamente 6 dias.

Absorção

Após a administração de ZEPATIER™ em sujeitos infectados pelo HCV, o pico das concentrações plasmáticas de elbasvir ocorre em um T_{\max} mediano de 3 horas (variação de 3 a 6 horas); o pico das concentrações plasmáticas de grazoprevir ocorre em um T_{\max} mediano de 2 horas (variação de 30 minutos a 3 horas). A biodisponibilidade absoluta de elbasvir é estimada em 32% e a de grazoprevir em 10 a 40%.

Efeito dos Alimentos

Quanto às condições de jejum, a administração de uma dose única de ZEPATIER™ com uma refeição com alto teor de gorduras (900 kcal, 500 kcal de gordura) para sujeitos saudáveis resultou em reduções de $AUC_{0-\infty}$ e C_{\max} do elbasvir de aproximadamente 11% e 15%, respectivamente, e em aumentos de $AUC_{0-\infty}$ e C_{\max} de grazoprevir de aproximadamente 1,5 e 2,8 vezes, respectivamente. Essas diferenças de exposição a elbasvir e grazoprevir não são clinicamente relevantes, portanto, ZEPATIER™ pode ser administrado com ou sem alimentos.

Distribuição

O elbasvir e o grazoprevir ligam-se extensivamente (> 99,9% e 98,8%, respectivamente) às proteínas plasmáticas humanas. Tanto o elbasvir como o grazoprevir ligam-se à albumina sérica humana e à glicoproteína ácida- α -1. A ligação à proteína plasmática não se altera de forma significativa em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

Em estudos pré-clínicos de distribuição, o elbasvir distribui-se na maioria dos tecidos, inclusive o fígado; enquanto o grazoprevir distribui-se de forma predominante no fígado, provavelmente facilitado pelo transporte ativo através do transportador OATP1B de captação hepática.

Metabolismo

O elbasvir e o grazoprevir são parcialmente eliminados pelo metabolismo oxidativo, principalmente pelo CYP3A. Não foram detectados metabólitos circulantes de elbasvir ou grazoprevir no plasma humano.

Eliminação

A média geométrica aparente da meia-vida terminal (% coeficiente de variação da média geométrica) é de aproximadamente 24 (24%) horas com 50 mg de elbasvir e aproximadamente 31 (34%) horas com 100 mg de grazoprevir em sujeitos infectados pelo HCV.

Excreção

A via primária de eliminação de elbasvir e grazoprevir é através das fezes, com quase toda (> 90%) a dose radiomarcada recuperada nas fezes em comparação a < 1% na urina.

Populações Especiais

Insuficiência Renal

A farmacocinética de elbasvir e grazoprevir foi avaliada em sujeitos não infectados pelo HCV com insuficiência renal grave (eTFG < 30 mL/min/1,73 m²) com ou sem hemodiálise e também em sujeitos infectados pelo HCV com insuficiência renal grave com ou sem hemodiálise.

Com relação aos indivíduos não infectados pelo HCV com função renal normal (eTFG > 80 mL/min/1,73 m²), os valores de AUC de elbasvir e grazoprevir aumentaram 86% e 65%, respectivamente, em sujeitos não infectados pelo HCV com insuficiência renal grave que não estavam sob diálise. Com relação aos sujeitos com função renal normal, os valores de AUC de elbasvir e grazoprevir permaneceram inalterados em sujeitos não infectados pelo HCV com insuficiência renal grave e dependente de diálise. O elbasvir e o grazoprevir ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas. O elbasvir e o grazoprevir não são removidos por hemodiálise. As concentrações de elbasvir não foram quantificáveis em amostras dialisáveis. Menos de 0,5% do grazoprevir foi recuperado no dialisado ao longo de uma sessão de diálise de 4 horas. Não se espera que o elbasvir e o grazoprevir sejam removidos por diálise peritoneal.

Na análise farmacocinética da população, a AUC de elbasvir foi 25% mais alta em sujeitos dependentes de diálise e 46% mais alta em sujeitos não dependentes de diálise com insuficiência renal grave em comparação à AUC de elbasvir em sujeitos sem insuficiência renal grave. Na análise farmacocinética da população, em sujeitos infectados pelo HCV, a AUC de grazoprevir foi 10% mais alta em sujeitos dependentes de diálise e 40% mais alta em sujeitos não dependentes de diálise com insuficiência renal grave em comparação à AUC de grazoprevir em sujeitos sem insuficiência renal grave.

De forma geral, as alterações de exposição de elbasvir e grazoprevir em sujeitos infectados pelo HCV com insuficiência renal, com ou sem diálise, não são clinicamente relevantes. Portanto, não se recomenda o ajuste de dose de ZEPATIER™ para indivíduos infectados pelo HCV com insuficiência renal, independentemente do status de diálise (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS, Insuficiência Renal**).

Insuficiência Hepática

As farmacocinéticas de elbasvir e grazoprevir foram avaliadas em sujeitos não infectados pelo HCV com insuficiência hepática leve (Categoria de Child-Pugh A [CP-A], escore de 5-6), insuficiência hepática moderada (Categoria de Child-Pugh B [CP-B], escore de 7-9) e insuficiência hepática grave (Categoria de Child-Pugh C [CP-C], escore de 10-15). Além disso, as farmacocinéticas de elbasvir e grazoprevir também foram avaliadas em sujeitos infectados pelo HCV com insuficiência hepática leve (CP-A) ou insuficiência hepática moderada (CP-B).

A AUC_{0-inf} de elbasvir diminuiu até 40% em sujeitos não infectados pelo HCV com insuficiência hepática leve (CP-A) em comparação aos sujeitos sadios equivalentes. Em indivíduos não infectados pelo HCV com insuficiência hepática leve, a AUC_{0-24} do grazoprevir em estado de equilíbrio aumentou 70% em comparação aos sujeitos sadios equivalentes. Análises farmacocinéticas da população de sujeitos infectados pelo HCV em estudos de fase 2 e 3 demonstraram que a AUC do elbasvir em estado de equilíbrio foi similar em sujeitos infectados pelo HCV com insuficiência hepática leve em comparação a sujeitos sem insuficiência hepática. A AUC_{0-24} do grazoprevir em estado de equilíbrio aumentou até aproximadamente 65% em sujeitos infectados pelo HCV com cirrose compensada, em comparação a sujeitos infectados pelo HCV sem cirrose. Com base nesses dados, não é recomendado ajuste de dose de ZEPATIER™ para indivíduos infectados pelo HCV com insuficiência hepática leve (CP-A), incluindo aqueles com cirrose compensada.

A AUC do elbasvir diminuiu 28% em sujeitos não infectados pelo HCV com insuficiência hepática moderada (CP-B) em comparação aos sujeitos sadios equivalentes. A AUC do elbasvir em estado de equilíbrio foi similar em sujeitos infectados pelo HCV com insuficiência hepática moderada em comparação a sujeitos sem insuficiência hepática. Em comparação a sujeitos sadios equivalentes, a AUC_{0-24} do grazoprevir em estado de equilíbrio aumentou cinco vezes em sujeitos não infectados pelo HCV com insuficiência hepática moderada. ZEPATIER™ é contraindicado para pacientes infectados pelo HCV com insuficiência hepática moderada (CP-B), por falta de experiência clínica sobre a eficácia e a segurança nessa população e pelo aumento esperado da exposição ao grazoprevir.

A AUC_{0-inf} do elbasvir diminuiu até 12% em sujeitos não infectados pelo HCV com insuficiência hepática grave (CP-C) em comparação aos sujeitos sadios equivalentes. A AUC_{0-24} do grazoprevir em estado de equilíbrio aumentou 12 vezes em sujeitos não infectados pelo HCV com insuficiência hepática grave em comparação a sujeitos sadios equivalentes. ZEPATIER™ é contraindicado para indivíduos infectados pelo HCV com insuficiência hepática grave (CP-C) com base no aumento significativo da exposição ao grazoprevir observado em indivíduos não infectados pelo HCV com insuficiência hepática grave (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS, Insuficiência Hepática**).

Pacientes Pediátricos

A farmacocinética de ZEPATIER™ em pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos não foi estabelecida.

Idosos

Segundo análises farmacocinéticas da população, estima-se que as AUCs de elbasvir e grazoprevir sejam 16% e 45% mais altas, respectivamente, em sujeitos ≥ 65 anos de idade em comparação a sujeitos com idade inferior a 65 anos. Não se recomenda ajuste da dose de ZEPATIER™ baseado na idade (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS, Uso em Idosos**).

Raça

Segundo análises farmacocinéticas da população, estima-se que as AUCs de elbasvir e grazoprevir sejam 15% e 50% mais altas, respectivamente, em asiáticos em comparação a sujeitos brancos. As estimativas farmacocinéticas populacionais de exposição ao elbasvir e grazoprevir são comparáveis entre brancos e negros/afro-americanos. Não se recomenda ajuste de dose de ZEPATIER™ baseado na raça/etnia.

Gênero

Segundo análises farmacocinéticas da população, estima-se que as AUCs de elbasvir e grazoprevir sejam 50% e 30% mais altas, respectivamente, em mulheres em comparação a homens. Não se recomenda ajuste de dose de ZEPATIER™ baseado no sexo.

Peso/IMC

Em análises farmacocinéticas populacionais, não houve efeito do peso na farmacocinética do elbasvir. Estima-se que a AUC do grazoprevir seja 15% mais alta em um sujeito com 53 kg em comparação a um sujeito com 77 kg. Essa alteração não é clinicamente relevante para o grazoprevir. Portanto, não se recomenda ajuste de dose de ZEPATIER™ baseado no peso/IMC.

Estudos de Interações Medicamentosas

Foram conduzidos estudos de interações medicamentosas, em adultos sadios, com elbasvir, grazoprevir ou coadministração de elbasvir e grazoprevir e fármacos prováveis de serem coadministrados ou fármacos comumente usados como testes para interações farmacocinéticas. A Tabela 6 resume os efeitos dos fármacos coadministrados na exposição aos componentes individuais de ZEPATIER™ (elbasvir e grazoprevir). A Tabela 7 resume os efeitos dos componentes individuais de ZEPATIER™ na exposição aos fármacos coadministrados. Para informações sobre recomendações clínicas, veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Risco de Reações Adversas ou Efeito Terapêutico Reduzido por Interações Medicamentosas** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**.

O elbasvir e o grazoprevir são substratos de CYP3A/P-gp, mas o papel da P-gp intestinal na absorção de elbasvir e grazoprevir é mínimo. A coadministração de indutores moderados e potentes de CYP3A/P-gp com ZEPATIER™ pode reduzir as concentrações plasmáticas de elbasvir e grazoprevir, levando à redução do efeito terapêutico de ZEPATIER™. A coadministração de inibidores potentes do CYP3A com ZEPATIER™ pode aumentar as concentrações plasmáticas de elbasvir e grazoprevir (veja Tabela 9).

O grazoprevir é um substrato do OATP1B. A coadministração de ZEPATIER™ com fármacos que inibem os transportadores de OATP1B pode resultar em aumento clinicamente relevante nas concentrações plasmáticas de grazoprevir.

O elbasvir não é um inibidor *in vitro* do CYP3A, e o grazoprevir é um inibidor fraco do CYP3A em humanos. A coadministração com grazoprevir resultou em aumento de 34% na exposição plasmática de midazolam e aumento de 43% na exposição plasmática de tacrolimo (veja Tabelas 7 e 9).

Não são previstas interações medicamentosas clinicamente significativas com ZEPATIER™ como inibidor de outras enzimas do CYP, UGT1A1, esterases (CES1, CES2 e CatA), transportadores de ânions orgânicos (OAT)1 e OAT3, e transportador do cátion orgânico (OCT)2, e é improvável que a administração de doses múltiplas de elbasvir ou grazoprevir induzam o metabolismo de fármacos metabolizados pelas isoformas de CYP com base em dados *in vitro*. Um estudo clínico de interação com montelukaste confirmou que o grazoprevir não é um inibidor do CYP2C8 (isoforma de CYP com o mais baixo IC₅₀ *in vitro*).

O elbasvir inibe minimamente a P-gp intestinal em humanos e não resulta em aumentos clinicamente relevantes nas concentrações de digoxina (um substrato da P-gp), com um aumento de 11% na AUC plasmática (veja Tabela 8). O grazoprevir não é um inibidor da P-gp *in vitro*. Portanto, substratos da P-gp podem ser administrados sem ajuste de dose quando coadministrados com ZEPATIER™.

O elbasvir e o grazoprevir são inibidores do transportador da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) em nível intestinal em humanos e pode aumentar as concentrações plasmáticas de substratos de BCRP coadministrados. Nem o elbasvir, nem o grazoprevir são inibidores do OATP1B em humanos (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Tabela 6: Interações Medicamentosas: Alterações na Farmacocinética de Elbasvir ou Grazoprevir na Presença de Fármaco Coadministrado

Fármaco Coadministrado	Esquema do Fármaco Coadministrado	Esquema de EBR e/ou GZR	N	Taxa de Média Geométrica [IC 90%] de Farmacocinética de EBR e GZR com/sem Fármaco Coadministrado (Sem Efeito = 1,00)			
					AUC*	C _{máx}	C24
Antifúngico							
Cetoconazol	400 mg uma vez ao dia	EBR 50 mg em dose única	7	EBR	1,80 (1,41; 2,29)	1,29 (1,00; 1,66)	1,89 (1,37; 2,60)
	400 mg uma vez ao dia	GZR 100 mg em dose única	8	GZR	3,02 (2,42; 3,76)	1,13 (0,77; 1,67)	--
Antimicobacteriano							
Rifampicina	600 mg IV em dose única	EBR 50 mg em dose única	14	EBR	1,22 (1,06; 1,40)	1,41 (1,18; 1,68)	1,31 (1,12; 1,53)
	600 mg VO em dose única	EBR 50 mg em dose única	14	EBR	1,17 (0,98; 1,39)	1,29 (1,06; 1,58)	1,21 (1,03; 1,43)
	600 mg VO uma vez ao dia	GZR 200 mg uma vez ao dia	12	GZR	0,93 (0,75; 1,17)	1,16 (0,82; 1,65)	0,10 (0,07; 0,13)
	600 mg IV em dose única	GZR 200 mg em dose única	12	GZR	10,21 (8,68; 12,00)	10,94 (8,92; 13,43)	1,77 (1,40; 2,24)
	600 mg VO em dose única	GZR 200 mg uma vez ao dia	12	GZR	8,35 (7,38; 9,45) [†]	6,52 (5,16; 8,24)	1,62 (1,32; 1,98)
Antiviral contra o HCV							
EBR	20 mg uma vez ao dia	GZR 200 mg uma vez ao dia	10	GZR	0,90 (0,63; 1,28)	0,87 (0,50; 1,52)	0,94 (0,77; 1,15)
GZR	200 mg uma vez ao dia	EBR 20 mg uma vez ao dia	10	EBR	1,01 (0,83; 1,24)	0,93 (0,76; 1,13)	1,02 (0,83; 1,24)
Inibidor da Protease do HIV							
Atazanavir/ ritonavir	300 mg/100 mg uma vez ao dia	EBR 50 mg uma vez ao dia	10	EBR	4,76 (4,07; 5,56)	4,15 (3,46; 4,97)	6,45 (5,51; 7,54)
	300 mg/100 mg uma vez ao dia	GZR 200 mg uma vez ao dia	12	GZR	10,58 (7,78; 14,39)	6,24 (4,42; 8,81)	11,64 (7,96; 17,02)
Darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg duas vezes ao dia	EBR 50 mg uma vez ao dia	10	EBR	1,66 (1,35; 2,05)	1,67 (1,36; 2,05)	1,82 (1,39; 2,39)
	600 mg/100 mg duas vezes ao dia	GZR 200 mg uma vez ao dia	13	GZR	7,50 (5,92; 9,51)	5,27 (4,04; 6,86)	8,05 (6,33; 10,24)
Lopinavir/ ritonavir	400 mg/100 mg duas vezes ao dia	EBR 50 mg uma vez ao dia	10	EBR	3,71 (3,05; 4,53)	2,87 (2,29; 3,58)	4,58 (3,72; 5,64)
	400 mg/100 mg duas vezes ao dia	GZR 200 mg uma vez ao dia	13	GZR	12,86 (10,25; 16,13)	7,31 (5,65; 9,45)	21,70 (12,99; 36,25)
Ritonavir [‡]	100 mg duas vezes ao dia	GZR 200 mg em dose única	10	GZR	2,03 (1,60; 2,56)	1,15 (0,60; 2,18)	1,88 (1,65; 2,14)

Inibidor da Integrase do HIV para Transferência de Fita							
Dolutegravir	50 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	12	EBR	0,98 (0,93; 1,04)	0,97 (0,89; 1,05)	0,98 (0,93; 1,03)
	50 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	12	GZR	0,81 (0,67; 0,97)	0,64 (0,44; 0,93)	0,86 (0,79; 0,93)
Raltegravir	400 mg em dose única	EBR 50 mg em dose única	10	EBR	0,81 (0,57; 1,17)	0,89 (0,61; 1,29)	0,80 (0,55; 1,16)
	400 mg duas vezes ao dia	GZR 200 mg uma vez ao dia	11	GZR	0,89 (0,72; 1,09)	0,85 (0,62; 1,16)	0,90 (0,82; 0,99)
Inibidor da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo do HIV							
Efavirenz	600 mg uma vez ao dia	EBR 50 mg uma vez ao dia	10	EBR	0,46 (0,36; 0,59)	0,55 (0,41; 0,73)	0,41 (0,28; 0,59)
	600 mg uma vez ao dia	GZR 200 mg uma vez ao dia	12	GZR	0,17 (0,13; 0,24)	0,13 (0,09; 0,19)	0,31 (0,25; 0,38)
Rilpivirina	25 mg uma vez ao dia	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	19	EBR	1,07 (1,00; 1,15)	1,07 (0,99; 1,16)	1,04 (0,98; 1,11)
	25 mg uma vez ao dia	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	19	GZR	0,98 (0,89; 1,07)	0,97 (0,83; 1,14)	1,00 (0,93; 1,07)
Inibidor da Transcriptase Reversa Nucleotídeo do HIV							
Fumarato de tenofovir desoproxila	300 mg uma vez ao dia	EBR 50 mg uma vez ao dia	10	EBR	0,93 (0,82; 1,05)	0,88 (0,77; 1,00)	0,92 (0,81; 1,05)
	300 mg uma vez ao dia	GZR 200 mg uma vez ao dia	12	GZR	0,86 (0,65; 1,12)	0,78 (0,51; 1,18)	0,89 (0,78; 1,01)
Esquema de Combinação em Dose Fixa de Anti-HIV							
Elvitegravir/cobicistate/entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila	150 mg/150 mg/200 mg/300 mg uma vez ao dia	EBR 50 mg/GZR 100 mg uma vez ao dia	21	EBR	2,18 (2,02; 2,35)	1,91 (1,77; 2,05)	2,38 (2,19; 2,60)
	300 mg uma vez ao dia	EBR 50 mg/GZR 100 mg uma vez ao dia	21	GZR	5,36 (4,48; 6,43)	4,59 (3,70; 5,69)	2,78 (2,48; 3,11)
Imunossupressor							
Ciclosporina	400 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	14	EBR	1,98 (1,84; 2,13)	1,95 (1,84; 2,07)	2,21 (1,98; 2,47)
	400 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	14	GZR	15,21 (12,83; 18,04)	17,00 (12,94; 22,34)	3,39 (2,82; 4,09)
Micofenolato de mofetila	1.000 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	14	EBR	1,07 (1,00; 1,14)	1,07 (0,98; 1,16)	1,05 (0,97; 1,14)
	1.000 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	14	GZR	0,74 (0,60; 0,92)	0,58 (0,42; 0,82)	0,97 (0,89; 1,06)
Prednisona	40 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	14	EBR	1,17 (1,11; 1,24)	1,25 (1,16; 1,35)	1,04 (0,97; 1,12)
	40 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	14	GZR	1,09 (0,95; 1,25)	1,34 (1,10; 1,62)	0,93 (0,87; 1,00)
Tacrolimo	2 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	16	EBR	0,97 (0,90; 1,06)	0,99 (0,88; 1,10)	0,92 (0,83; 1,02)
	2 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	16	GZR	1,12 (0,97; 1,30)	1,07 (0,83; 1,37)	0,94 (0,87; 1,02)
Terapia de Substituição de Opióides							
Buprenorfina/naloxona	8 mg/2 mg em dose única	EBR 50 mg em dose única	15	EBR	1,22 (0,98; 1,52)	1,13 (0,87; 1,46)	1,22 (0,99; 1,51)
	8-24 mg/2-6 mg uma vez ao dia	GZR 200 mg uma vez ao dia	12	GZR	0,80 (0,53; 1,22)	0,76 (0,40; 1,44)	0,69 (0,54; 0,88)
Metadona	20-120 mg uma vez ao dia	EBR 50 mg uma vez ao dia	10	EBR	1,71 (1,16; 2,51)	1,93 (1,30; 2,86)	1,86 (1,22; 2,83)
	20-150 mg uma vez ao dia	GZR 200 mg uma vez ao dia	12	GZR	1,03 (0,53; 1,97)	0,88 (0,36; 2,14)	0,77 (0,56; 1,04)
Agente Supressor de Ácidos							
Famotidina	20 mg em	EBR 50 mg/GZR	16	EBR	1,05	1,11	1,03

	dose única	100 mg em dose única			(0,92; 1,18)	(0,98; 1,26)	(0,91; 1,17)
	20 mg em dose única	EBR 50 mg/GZR 100 mg em dose única	16	GZR	1,10 (0,95; 1,28)	0,89 (0,71; 1,11)	1,12 (0,97; 1,30)
Pantoprazol	40 mg uma vez ao dia	EBR 50 mg/GZR 100 mg em dose única	16	EBR	1,05 (0,93; 1,18)	1,02 (0,92; 1,14)	1,03 (0,92; 1,17)
	40 mg uma vez ao dia	EBR 50 mg/GZR 100 mg em dose única	16	GZR	1,12 (0,96; 1,30)	1,10 (0,89; 1,37)	1,17 (1,02; 1,34)
Ligador de Fosfato							
Acetato de cálcio	2.668 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 100 mg em dose única	12	EBR	0,92 (0,75; 1,14)	0,86 (0,71; 1,04)	0,87 (0,70; 1,09)
	2.668 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 100 mg em dose única	12	GZR	0,79 (0,68; 0,91)	0,57 (0,40; 0,83)	0,77 (0,61; 0,99)
Carbonato de sevelâmer	2.400 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 100 mg em dose única	12	EBR	1,13 (0,94; 1,37)	1,07 (0,88; 1,29)	1,22 (1,02; 1,45)
	2.400 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 100 mg em dose única	12	GZR	0,82 (0,68; 0,99)	0,53 (0,37; 0,76)	0,84 (0,71; 0,99)
Estatina							
Atorvastatina	20 mg em dose única	GZR 200 mg uma vez ao dia	9	GZR	1,26 (0,97; 1,64)	1,26 (0,83; 1,90)	1,11 (1,00; 1,23)
Pitavastatina	1 mg em dose única	GZR 200 mg uma vez ao dia	9	GZR	0,81 (0,70; 0,95)	0,72 (0,57; 0,92)	0,91 (0,82; 1,01)
Pravastatina	40 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	12	EBR	0,98 (0,93; 1,02)	0,97 (0,89; 1,05)	0,97 (0,92; 1,02)
	40 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	12	GZR	1,24 (1,00; 1,53)	1,42 (1,00; 2,03)	1,07 (0,99; 1,16)
Rosuvastatina	10 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg em dose única	11	EBR	1,09 (0,98; 1,21)	1,11 (0,99; 1,26)	0,96 (0,86; 1,08)
	10 mg em dose única	GZR 200 mg uma vez ao dia	11	GZR	1,16 (0,94; 1,44)	1,13 (0,77; 1,65)	0,93 (0,84; 1,03)
	10 mg em dose única	EBR 50 mg + GZR 200 mg uma vez ao dia	11	GZR	1,01 (0,79; 1,28)	0,97 (0,63; 1,50)	0,95 (0,87; 1,04)

Abreviaturas: EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; IV, intravenoso; VO, via oral; EBR + GZR, administração de EBR e GZR em comprimidos distintos; EBR/GZR, administração de EBR e GZR em combinação em dose fixa em comprimido único

*AUC_{0-inf} para dose única, AUC₀₋₂₄ para uma dose diária

†AUC₀₋₂₄

‡Doses mais altas de ritonavir não foram avaliadas em um estudo de interação medicamentosa com GZR

Tabela 7: Interações Medicamentosas: Alterações na Farmacocinética de Fármacos Coadministrados na Presença de Elbasvir, Grazoprevir ou Elbasvir e Grazoprevir Coadministrados

Eribasvir, Grazoprevir ou Eribasvir e Grazoprevir Coadministrados							
Fármaco Coadministrado	Esquema do Fármaco Coadministrado	Administração de EBR e/ou GZR	Esquema com EBR e/ou GZR	N	Taxa da Média Geométrica [IC 90%] Farmacocinética de Medicamento Coadministrado com/sem EBR e/ou GZR (Sem Efeito = 1,00)		
					AUC*	C _{máx}	C _{vale} [†]
Substrato da P-gp							
Digoxina	Digoxina 0,25 mg em dose única	EBR	50 mg uma vez ao dia	18	1,11 (1,02; 1,22)	1,47 (1,25; 1,73)	--
Substrato do CYP3A							
Midazolam	Midazolam 2 mg em dose única	GZR	200 mg uma vez ao dia	11	1,34 (1,29; 1,39)	1,15 (1,01; 1,31)	--
Substrato do CYP2C8							
Montelukaste	Montelukaste 10 mg em dose única	GZR	200 mg uma vez ao dia	23	1,11 (1,01; 1,20)	0,92 (0,81; 1,06)	1,39 (1,25; 1,56)
Antiviral de HCV							
GS-331007	Sofosbuvir 400 mg em dose única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg uma vez ao dia	16	1,13 (1,05; 1,21)	0,87 (0,78; 0,96)	1,53 (1,43; 1,63)
Sofosbuvir	Sofosbuvir 400 mg em dose única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg uma vez ao dia	16	2,43 (2,12; 2,79) [‡]	2,27 (1,72; 2,99)	--

Inibidor da Protease do HIV							
Atazanavir/ ritonavir	Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia	EBR	50 mg uma vez ao dia	8	1,07 (0,98; 1,17)	1,02 (0,96; 1,08)	1,15 (1,02; 1,29)
	Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia	GZR	200 mg uma vez ao dia	11	1,43 (1,30; 1,57)	1,12 (1,01; 1,24)	1,23 (1,13; 1,34)
Darunavir/ ritonavir	Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia	EBR	50 mg uma vez ao dia	8	0,95 (0,86; 1,06)	0,95 (0,85; 1,05)	0,94 (0,85; 1,05)
	Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia	GZR	200 mg uma vez ao dia	13	1,11 (0,99; 1,24)	1,10 (0,96; 1,25)	1,00 (0,85; 1,18)
Lopinavir/ ritonavir	Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia	EBR	50 mg uma vez ao dia	9	1,02 (0,93; 1,13)	1,02 (0,92; 1,13)	1,07 (0,97; 1,18)
	Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg duas vezes ao dia	GZR	200 mg uma vez ao dia	13	1,03 (0,96; 1,16)	0,97 (0,88; 1,08)	0,97 (0,81; 1,15)
Inibidor da Integrase do HIV para Transferência de Fita							
Dolutegravir	Dolutegravir 50 mg em dose única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg uma vez ao dia	12	1,16 (1,00; 1,34)	1,22 (1,05; 1,40)	1,14 (0,95; 1,36)
Raltegravir	Raltegravir 400 mg em dose única	EBR	Dose única de 50 mg	10	1,02 (0,81; 1,27)	1,09 (0,83; 1,44)	0,99 (0,80; 1,22) [§]
	Raltegravir 400 mg duas vezes ao dia	GZR	200 mg uma vez ao dia	11	1,43 (0,89; 2,30)	1,46 (0,78; 2,73)	1,47 (1,08; 2,00)
Inibidor da Transcriptase Reversa Não Nucleosídeo do HIV							
Efavirenz	Efavirenz 600 mg uma vez ao dia	EBR	50 mg uma vez ao dia	7	0,82 (0,78; 0,86)	0,74 (0,67; 0,82)	0,91 (0,87; 0,96)
	Efavirenz 600 mg uma vez ao dia	GZR	200 mg uma vez ao dia	11	1,00 (0,96; 1,05)	1,03 (0,99; 1,08)	0,93 (0,88; 0,98)
Rilpivirina	Rilpivirina 25 mg uma vez ao dia	EBR + GZR	50 mg + 200 mg uma vez ao dia	19	1,13 (1,07; 1,20)	1,07 (0,97; 1,17)	1,16 (1,09; 1,23)
Inibidor da Transcriptase Reversa Nucleotídeo do HIV							
Fumarato de tenofovir desoproxila	Fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg uma vez ao dia	EBR	50 mg uma vez ao dia	10	1,34 (1,23; 1,47)	1,47 (1,32; 1,63)	1,29 (1,18; 1,41)
	Fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg uma vez ao dia	GZR	200 mg uma vez ao dia	12	1,18 (1,09; 1,28)	1,14 (1,04; 1,25)	1,24 (1,10; 1,39)
	Fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg uma vez ao dia	EBR/GZR	50 mg + 100 mg uma vez ao dia	13	1,27 (1,20, 1,35)	1,14 (0,95; 1,36)	1,23 (1,09; 1,40)
Esquema Combinado Anti-HIV em Dose Fixa							
Elvitegravir/ cobicistate/ entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila	Elvitegravir 150 mg uma vez ao dia	EBR/GZR	50 mg/ 100 mg uma vez ao dia	22	1,10 (1,00; 1,21)	1,02 (0,93; 1,11)	1,31 (1,11; 1,55)
	Cobicistate 150 mg uma vez ao dia	EBR/GZR	50 mg/ 100 mg uma vez ao dia	22	1,49 (1,42; 1,57)	1,39 (1,29; 1,50)	--
	Entricitabina 200 mg uma vez ao dia	EBR/GZR	50 mg/ 100 mg uma vez ao dia	22	1,07 (1,03; 1,10)	0,96 (0,90; 1,02)	1,19 (1,13; 1,25)
	Fumarato de tenofovir desoproxila 300 mg uma vez	EBR/GZR	50 mg/ 100 mg uma vez ao dia	22	1,18 (1,13; 1,24)	1,25 (1,14; 1,37)	1,20 (1,15; 1,26)

	ao dia						
Imunossupressor							
Ciclosporina	Ciclosporina 400 mg em dose única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg uma vez ao dia	14	0,96 (0,90; 1,02)	0,90 (0,85; 0,97)	1,00 (0,92; 1,08) [§]
Ácido micofenólico	Micofenolato de mofetila 1.000 mg em dose única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg uma vez ao dia	14	0,95 (0,87; 1,03)	0,85 (0,67; 1,07)	--
Prednisolona	Prednisona 40 mg em dose única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg uma vez ao dia	14	1,08 (1,01; 1,16)	1,04 (0,99; 1,09)	--
Prednisona	Prednisona 40 mg em dose única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg uma vez ao dia	14	1,08 (1,00; 1,17)	1,05 (1,00; 1,10)	--
Tacrolimo	Tacrolimo 2 mg em dose única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg uma vez ao dia	16	1,43 (1,24; 1,64)	0,60 (0,52; 0,69)	1,70 (1,49; 1,94) [§]
Contraceptivo Oral							
Etinilestradiol (EE)	0,03 mg de EE/ 0,15 mg de LNG em dose única	EBR	50 mg uma vez ao dia	20	1,01 (0,97; 1,05)	1,10 (1,05; 1,16)	--
		GZR	200 mg uma vez ao dia	20	1,10 (1,05; 1,14)	1,05 (0,98; 1,12)	--
Levonorgestrel (LNG)		EBR	50 mg uma vez ao dia	20	1,14 (1,04; 1,24)	1,02 (0,95; 1,08)	--
		GZR	200 mg uma vez ao dia	20	1,23 (1,15; 1,32)	0,93 (0,84; 1,03)	--
Terapia de Substituição de Opióides							
Buprenorfina	Buprenorfina 8 mg/naloxona 2 mg em dose única	EBR	50 mg uma vez ao dia	15	0,98 (0,89; 1,08)	0,94 (0,82; 1,08)	0,98 (0,88; 1,09)
	Buprenorfina 8-24 mg/naloxona 2-6 mg uma vez ao dia	GZR	200 mg uma vez ao dia	12	0,98 (0,81; 1,19)	0,90 (0,76; 1,07)	--
R-Metadona	Metadona 20-150 mg uma vez ao dia	EBR	50 mg uma vez ao dia	10	1,03 (0,92; 1,15)	1,07 (0,95; 1,20)	1,10 (0,96; 1,26)
GZR		200 mg uma vez ao dia	12	1,09 (1,02; 1,17)	1,03 (0,96; 1,11)	--	
S-Metadona		EBR	50 mg uma vez ao dia	10	1,09 (0,94; 1,26)	1,09 (0,95; 1,25)	1,20 (0,98; 1,47)
		GZR	200 mg uma vez ao dia	12	1,23 (1,12; 1,35)	1,15 (1,07; 1,25)	--
Estatina							
Atorvastatina	Atorvastatina 10 mg em dose única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg uma vez ao dia	16	1,94 (1,63; 2,33)	4,34 (3,10; 6,07)	0,21 (0,17; 0,26)
	Atorvastatina 20 mg em dose única	GZR	200 mg uma vez ao dia	9	3,00 (2,42; 3,72)	5,66 (3,39; 9,45)	--
Pitavastatina	Pitavastatina 1 mg em dose única	GZR	200 mg uma vez ao dia	9	1,11 (0,91; 1,34)	1,27 (1,07; 1,52)	--
Pravastatina	Pravastatina 40 mg em dose única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg uma vez ao dia	12	1,33 (1,09; 1,64) [¶]	1,28 (1,05; 1,55)	--
Rosuvastatina	Rosuvastatina 10 mg em dose única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg uma vez ao dia	12	2,26 (1,89; 2,69) [#]	5,49 (4,29; 7,04)	0,98 (0,84; 1,13)
		GZR	200 mg uma vez ao dia	12	1,59 (1,33; 1,89) [#]	4,25 (3,25; 5,56)	0,80 (0,70; 0,91)

Abreviaturas: EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; EBR + GZR, administração de EBR e GZR em comprimidos distintos, EBR/GZR, administração de EBR e GZR como associação em comprimido de dose fixa

*AUC_{0-inf} para administração em dose única; AUC₀₋₂₄ para administração uma vez ao dia; AUC₀₋₁₂ para administração duas vezes ao dia

[†]C24 para administração uma vez ao dia; C12 para administração duas vezes ao dia

[‡]N = 14

[§]C12

[¶]N = 10

[#]N = 8

TOXICOLOGIA ANIMAL

Toxicologia Geral

Elbasvir

Não se identificou toxicidade adversa no órgão-alvo. Os Níveis de Efeito Adverso Não Observado (NOAELs) em ratos, cães e camundongos rash2 do tipo selvagem ocorreram com a maior dose testada, 1.000 mg/kg/dia (exposição aproximadamente 9, 7 e 63 vezes, respectivamente, mais alta que a exposição em humanos com a dose clínica recomendada).

Grazoprevir

Os órgãos-alvo identificados nos estudos de toxicidade de dose repetida foram o sistema hepatobiliar (camundongos, ratos e cães), órgãos reprodutores masculinos (camundongos e cães), trato gastrointestinal (camundongos, ratos e cães), rins (apenas camundongos), e baço ou medula óssea (apenas cães). As alterações nesses órgãos foram consideradas de significância toxicológica limitada, com base em sua natureza (por exemplo, quando não associadas a quaisquer evidências de inflamação ou degeneração/necrose) ou gravidade, e/ou irrelevante para a exposição humana com base em múltiplos de alta segurança (margens de > 50 vezes).

Os NOAELs em ratos e cães foram de 200 mg/kg duas vezes ao dia, isto é, 400 mg/kg/dia, a maior dose testada (exposição aproximadamente 226 vezes mais alta que a exposição em humanos com a dose clínica recomendada) e 15 mg/kg/dia (aproximadamente 186 vezes a exposição em humanos com a dose clínica recomendada), respectivamente. Os NOAELs em camundongos rash2 do tipo selvagem e camundongos CD1 foram 100 mg/kg/dia (exposição aproximadamente 83 vezes mais alta que a exposição em humanos com a dose clínica recomendada) e 200 mg/kg/dia (exposição aproximadamente 416 vezes mais alta que a exposição em humanos com a dose clínica recomendada), respectivamente.

Carcinogênese

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com elbasvir ou grazoprevir.

Se ZEPATIER™ for administrado em um esquema contendo ribavirina, a informação aplicável à ribavirina sobre carcinogênese também se aplica a este esquema de combinação (veja a bula da ribavirina).

Mutagênese

O elbasvir e o grazoprevir não foram genotóxicos em uma bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo os de mutagênese microbiana, aberração cromossômica em células ovarianas de hamster chinês e os testes *in vivo* de micronúcleo de ratos.

Se ZEPATIER™ for administrado em um esquema contendo ribavirina, a informação aplicável à ribavirina sobre mutagênese também se aplica a este esquema de combinação (veja a bula da ribavirina).

Reprodução

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre os efeitos de elbasvir e grazoprevir na fertilidade em humanos. Não foram observados efeitos no acasalamento, na fertilidade da fêmea ou do macho ou no desenvolvimento embrionário precoce em ratos, com a maior dose testada. A AUC das exposições ao elbasvir e ao grazoprevir foi de aproximadamente 7 e 108 vezes, respectivamente, a exposição em humanos com a dose clínica recomendada.

Se ZEPATIER™ for administrado em um esquema contendo ribavirina, a informação aplicável à ribavirina sobre o comprometimento da fertilidade também se aplica a este esquema de combinação (veja a bula da ribavirina).

Desenvolvimento

Elbasvir:

Não foram observados efeitos no desenvolvimento embrionário fetal ou na toxicidade materna em ratos ou coelhos quando a fêmea recebeu elbasvir até a maior dose testada durante o desenvolvimento embrionário precoce (ratos), a organogênese (ratos e coelhos), ou o período perinatal (ratos). Em ratos e coelhos, a AUC da exposição ao elbasvir foi de aproximadamente 9 e 17 vezes, respectivamente, a exposição em humanos com a dose clínica recomendada. Em ambas as espécies, o elbasvir demonstrou atravessar a placenta.

Não foram observados efeitos no desenvolvimento pós-natal em ratas lactantes, assim como toxicidade materna, quando essas ratas lactantes receberam elbasvir até a maior dose testada. A AUC da exposição ao elbasvir foi de aproximadamente 9 vezes a exposição em humanos com a dose clínica recomendada. O elbasvir demonstrou ser excretado no leite de ratas lactantes, o que ocorreu com concentrações 4 vezes maiores que as concentrações no plasma materno.

Grazoprevir:

Não foram observados efeitos no desenvolvimento embrionário fetal ou toxicidade materna em ratos ou coelhos quando a fêmea recebeu grazoprevir até a maior dose testada durante o desenvolvimento embrionário precoce (ratos), a organogênese (ratos e coelhos) ou o período perinatal (ratos). Em ratos e coelhos, a AUC da exposição ao grazoprevir foi de aproximadamente 79 e 39 vezes, respectivamente, a exposição em humanos com a dose clínica recomendada. Em ambas as espécies, o grazoprevir demonstrou atravessar a placenta.

Não foram observados efeitos no desenvolvimento pós-natal de ratas lactantes, tampouco toxicidade materna, quando essas ratas receberam grazoprevir até a maior dose testada. A AUC da exposição ao grazoprevir foi de aproximadamente 79 vezes a exposição em humanos com a dose clínica recomendada. O grazoprevir demonstrou ser excretado no leite de ratas lactantes, o que ocorreu com concentração < 1 vez das concentrações no plasma materno.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ZEPATIER™ é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao elbasvir, ao grazoprevir ou a qualquer um de seus componentes.

ZEPATIER™ é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), por falta de experiência clínica sobre a eficácia e a segurança nessa população de pacientes e pelo aumento esperado na concentração plasmática do grazoprevir. ZEPATIER™ é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), devido ao aumento significativo esperado na concentração plasmática do grazoprevir e o aumento do risco de elevações de

alanina aminotransferase (ALT) (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS, Insuficiência Hepática).

ZEPATIER™ é contraindicado para uso com medicamentos que inibem o polipeptídeo 1B transportador de ânions orgânicos (OATP1B), como atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir ou ciclosporina devido ao aumento do risco de elevações de ALT visto que sabe-se ou espera-se que aumentem significativamente as concentrações plasmáticas do grazoprevir, (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Risco de Reações Adversas ou Redução de Efeito Terapêutico por Interações Medicamentosas e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)

ZEPATIER™ é contraindicado para uso com medicamentos que são indutores potentes do citocromo P450 3A (CYP3A), como fenitoína, carbamazepina ou erva-de-são-joão (*Hypericum perforatum*) ou com efavirenz, pois são esperadas reduções significativas nas concentrações plasmáticas de elbasvir e grazoprevir, e perda da resposta virológica (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Risco de Reações Adversas ou Redução de Efeito Terapêutico por Interações Medicamentosas e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)

ZEPATIER™ é contraindicado para uso com rifampicina, em razão de um aumento inicial significativo na concentração plasmática do grazoprevir com a coadministração (pela inibição do OATP1B), seguido de reduções das concentrações plasmáticas de elbasvir e grazoprevir durante a coadministração continuada (devido à potente indução do CYP3A).

Se ZEPATIER™ for administrado com ribavirina, as contraindicações da ribavirina também são aplicáveis a este esquema de combinação. Consulte as contraindicações de ribavirina nas respectivas bulas desses medicamentos.

Tabela 8: Medicamentos Contraindicados para Uso com ZEPATIER™

Classificação do Medicamento	Medicamentos Pertencentes à Classe Contraindicada	Comentário Clínico*
Anticonvulsivante	Fenitoína e carbamazepina	Pode levar a perda da resposta virológica a ZEPATIER™, devido a significativa queda na concentração plasmática de elbasvir e grazoprevir causada pela forte indução do CYP3A.
Antimicrobacteriano	Rifampicina	Pode levar a perda da resposta virológica a ZEPATIER™, devido a significativa queda na concentração plasmática de elbasvir e grazoprevir causada pela forte indução do CYP3A.
Fitoterápicos	Erva-de-são-joão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Pode levar a perda da resposta virológica a ZEPATIER™, devido a significativa queda na concentração plasmática de elbasvir e grazoprevir causada pela forte indução do CYP3A.
Medicamentos contra o HIV	Efavirenz†	Pode levar a perda da resposta virológica a ZEPATIER™, devido a significativa queda na concentração plasmática de elbasvir e grazoprevir causada pela forte indução do CYP3A.
Medicamentos contra o HIV	Atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir e tipranavir	Pode causar aumento no risco de elevações da ALT, devido a um aumento na concentração plasmática de elbasvir e grazoprevir causado pela inibição de OATP1B1/3.
Imunossupressores	Ciclosporina	Pode causar aumento no risco de elevações da ALT, devido a um aumento na concentração plasmática de elbasvir e grazoprevir causado pela inibição de OATP1B1/3.

*Essa tabela não compreende uma lista com todos os medicamentos que podem induzir a CYP3A. Nem todos os inibidores de OATP1B1/3 que aumentam significativamente a concentração plasmática de grazoprevir estão aqui incluídos.

†O efavirenz foi incluído como um forte indutor de CYP3A nessa tabela, já que a coadministração reduziu a exposição ao grazoprevir em ≥80%.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de Reativação do Vírus da Hepatite B em Pacientes Coinfectados por HCV e HBV

Houve relatos de reativação do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes coinfectados por HCV e HBV, durante ou após completo o tratamento do HCV com antivirais de ação direta, e que não estavam em terapia com antivirais contra o HBV. Em alguns casos, os desfechos foram de hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte. Os casos foram relatados a partir de pacientes com antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) positivo, também de pacientes com sorologia sugestiva de cura (isto é, HBsAg negativo e anticorpo anti-HBc positivo). A reativação de HBV foi relatada também em pacientes que receberam certos tipos de imunossupressores ou agentes quimioterápicos. O risco de reativação do HBV associado ao tratamento com antivirais de ação direta pode ser aumentado nesses pacientes.

A reativação do HBV se caracteriza pelo aumento abrupto da replicação do HBV, manifestado pela elevação rápida dos níveis de DNA do HBV no soro. Em pacientes curados da infecção por HBV, a reaparição de HBsAg pode ocorrer. A reativação do HBV pode ser acompanhada por hepatite, ou seja, aumento nos níveis da aminotransferase e, em casos graves, podem ocorrer aumento nos níveis de bilirrubina, falência hepática e morte.

Todos os pacientes devem ser examinados quanto a evidências de infecções atuais ou anteriores pelo HBV através de medição do HBsAg e do anti-HBc, antes de se iniciar o tratamento do HCV com ZEPATIER™. Em pacientes com evidências sorológicas de infecção pelo HBV, monitore os sinais clínicos e laboratoriais de exacerbação de hepatite ou reativação do HBV durante o tratamento com ZEPATIER™ e no período de acompanhamento após o tratamento. Inicie um tratamento apropriado da infecção pelo HBV, de acordo com as indicações clínicas.

Risco Aumentado de Elevações de ALT

Durante estudos clínicos com ZEPATIER™, com ou sem ribavirina, < 1% dos indivíduos apresentaram elevações de ALT, desde níveis normais até mais de cinco vezes o limite superior à normalidade (LSN), em geral, durante ou após a semana oito de tratamento. As elevações de ALT foram geralmente assintomáticas e a maioria resolvida com a continuidade ou a conclusão do tratamento. Altas taxas de elevações tardias de ALT ocorreram em mulheres (2% [11/652]), asiáticos (2% [4/165]) e sujeitos com idade ≥ 65 anos (2% [3/187]) (veja **9. REAÇÕES ADVERSAS, Experiência em Estudos Clínicos**).

Devem ser realizados exames laboratoriais de função hepática antes do tratamento, na semana oito de tratamento e quando clinicamente indicado. Para pacientes tratados por 16 semanas, deve-se realizar um exame laboratorial de função hepática adicional na semana 12 de tratamento.

- Os pacientes devem ser orientados a consultarem um profissional de saúde imediatamente em caso de surgimento de fadiga, fraqueza, falta de apetite, náusea e vômito, icterícia ou descoloramento das fezes.
- Considere descontinuar o uso de ZEPATIER™ se os níveis de ALT permanecerem persistentemente acima de 10 vezes o LSN.
- Descontinue ZEPATIER™ se a elevação de ALT for acompanhada de sinais ou sintomas de inflamação hepática ou aumento de bilirrubina conjugada, fosfatase alcalina ou Índice Internacional Normalizado (INR).

Riscos Associados à Combinação com Ribavirina

Se ZEPATIER™ for administrado com ribavirina, as advertências e precauções aplicáveis à ribavirina, incluindo a advertência sobre evitar gravidez, também são aplicáveis a este esquema de combinação. Consulte a lista de advertências e precauções da ribavirina em sua bula.

Risco de Reações Adversas ou Redução de Efeito Terapêutico por Interações Medicamentosas

A coadministração de ZEPATIER™ e inibidores do OATP1B que sabe-se ou espera-se que possam aumentar de forma significativa as concentrações plasmáticas do grazoprevir é contraindicada (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES** e **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Efeitos de Outros Medicamentos em ZEPATIER™**).

O uso concomitante de ZEPATIER™ e indutores potentes do CYP3A ou efavirenz pode reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de elbasvir e grazoprevir e pode levar à redução do efeito terapêutico de ZEPATIER™. Portanto, o uso de ZEPATIER™ com indutores potentes de CYP3A ou efavirenz é contraindicado (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES, 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Efeitos de Outros Medicamentos em ZEPATIER™**).

O uso concomitante de ZEPATIER™ e indutores moderados de CYP3A pode reduzir as concentrações plasmáticas de elbasvir e grazoprevir e pode levar à redução do efeito terapêutico de ZEPATIER™. Portanto, o uso de ZEPATIER™ com indutores moderados de CYP3A não é recomendado (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Efeitos de Outros Medicamentos em ZEPATIER™** e Tabela 8).

O uso concomitante de ZEPATIER™ e inibidores potentes do CYP3A aumenta as concentrações de elbasvir e grazoprevir. A coadministração de ZEPATIER™ com certos inibidores potentes do CYP3A não é recomendada (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Efeitos de Outros Medicamentos em ZEPATIER™** e Tabela 8).

Consulte a Tabela 8 quanto a etapas para a prevenção ou manejo dessas possíveis e conhecidas interações medicamentosas significativas, incluindo recomendações de dose (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potenciais Interações Medicamentosas**). Considere o potencial de interações medicamentosas antes e durante o tratamento com ZEPATIER™; revise a medicação concomitante durante o tratamento com ZEPATIER™; e monitore as reações adversas associadas aos fármacos concomitantes (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Efeitos de Outros Fármacos em ZEPATIER™ e Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potenciais Interações Medicamentosas**).

USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

Se ZEPATIER™ for coadministrado com ribavirina, a informação aplicável à ribavirina quanto a contracepção, gestação, lactação e fertilidade também é aplicável a este esquema de combinação (para informação adicional consulte a bula do medicamento coadministrado).

Gravidez

ZEPATIER™ (Categoria B)

Não existem estudos adequados e bem controlados com ZEPATIER™ em mulheres grávidas. Não foram observados efeitos no desenvolvimento embrionário e fetal de ratas ou coelhas com exposições a elbasvir e grazoprevir mais altas que as exposições com a dose clínica recomendada em humanos. Como estudos de reprodução em animais nem sempre refletem a resposta em humanos, ZEPATIER™ deve ser usado durante a gestação apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

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

ZEPATIER™ coadministrado com ribavirina (Categoria X)

Uma vez que a ribavirina é teratogênica, as seguintes precauções devem ser seguidas:

Pacientes do sexo feminino: ZEPATIER™ coadministrado com ribavirina não deve ser prescrito para mulheres grávidas. Deve-se orientar as pacientes a terem extremo cuidado para evitar a gravidez. A terapia com ZEPATIER™ coadministrado com ribavirina não deve ser iniciada até que se tenha um resultado negativo do teste de gravidez, imediatamente antes do início do tratamento. Mulheres com potencial de engravidar, bem como seus parceiros, devem adotar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e por até seis meses após o seu término deste; testes mensais de gravidez devem ser realizados durante esse período. Se ocorrer gravidez durante ou dentro de 6 meses após o término do tratamento, a paciente deverá ser orientada a respeito do significativo risco teratogênico da ribavirina para o feto.

Pacientes do sexo masculino e suas parceiras: deve-se ter extremo cuidado para evitar a gravidez de parceiras de pacientes do sexo masculino que estejam sendo tratados com ZEPATIER™ coadministrado com ribavirina. A ribavirina se acumula intracelularmente e é removida lentamente do organismo. Não se sabe se a ribavirina contida no esperma exerce seus conhecidos efeitos teratogênicos sobre a fertilização do óvulo. Pacientes do sexo masculino e suas parceiras em idade reprodutiva devem, portanto, ser aconselhados a adotar métodos contraceptivos eficientes durante o tratamento com ZEPATIER™ coadministrado com ribavirina e por até 6 meses após o término do tratamento.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Lactantes

Não há dados sobre humanos para avaliar se ZEPATIER™ é excretado no leite humano. O elbasvir e grazoprevir são excretados no leite de ratas lactantes. As concentrações de elbasvir foram mais altas e as concentrações de grazoprevir foram mais baixas no leite materno que no plasma materno das ratas. Não foram observados efeitos no desenvolvimento pós-natal de ratas lactantes quando essas ratas foram expostas ao elbasvir ou ao grazoprevir.

Os benefícios da amamentação ao desenvolvimento e à saúde devem ser considerados em conjunto com as necessidades clínicas de ZEPATIER™ pela mãe, e quaisquer efeitos adversos potenciais na amamentação da criança causados por ZEPATIER™ ou pela condição materna subjacente.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de elbasvir e grazoprevir na fertilidade humana. Não foram observados efeitos na fertilidade de machos ou fêmeas de ratos adultos com exposições a elbasvir e grazoprevir mais altas que as exposições com a dose clínica recomendada para humanos.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia de ZEPATIER™ não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos.

Uso em Idosos

Não foram observadas diferenças globais de segurança ou eficácia entre sujeitos com idade de 65 anos ou mais e sujeitos jovens, mas não se pode descartar a hipótese de maior sensibilidade de alguns sujeitos com idade mais avançada.

Foram observadas concentrações plasmáticas mais altas de elbasvir e grazoprevir em sujeitos com idade de 65 anos ou mais. Não se recomenda o ajuste da dose de ZEPATIER™ para pacientes idosos.

Gênero

Foram observadas concentrações plasmáticas mais altas de elbasvir e grazoprevir em mulheres, em comparação a homens. Não se recomenda o ajuste da dose de ZEPATIER™ com base no gênero.

Raça

Foram observadas concentrações plasmáticas mais altas de elbasvir e grazoprevir em asiáticos, em comparação a brancos. Não se recomenda o ajuste da dose de ZEPATIER™ com base na raça/etnia.

Insuficiência Renal

Não se recomenda o ajuste da dose de ZEPATIER™ para pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave. Não se recomenda o ajuste da dose de ZEPATIER™ para pacientes sob diálise (incluindo hemodiálise ou diálise peritoneal).

Para pacientes com insuficiência renal grave ($\text{eTFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou com ESRD (doença renal em estágio terminal), inclusive pacientes sob diálise, administrar ZEPATIER™ sem ribavirina (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Insuficiência Renal**).

Insuficiência Hepática

Não se recomenda o ajuste da dose de ZEPATIER™ para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A). ZEPATIER™ é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), por falta de experiência clínica sobre a eficácia e a segurança nessa população e pelo aumento esperado de cinco vezes na exposição ao grazoprevir. ZEPATIER™ é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), com base no aumento significativo esperado de aproximadamente 12 vezes na exposição ao grazoprevir (veja **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Insuficiência Hepática e 4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Outros Genótipos de HCV

A eficácia de ZEPATIER™ não foi estabelecida em pacientes infectados pelo HCV com genótipos 2, 3, 5 e 6 (veja **1. INDICAÇÕES**).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

(Veja também **4. CONTRAINDICAÇÕES, 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Risco de Reações Adversas ou Redução de Efeito Terapêutico por Interações Medicamentosas**).

Como ZEPATIER™ contém elbasvir e grazoprevir, as interações identificadas com esses agentes usados individualmente podem ocorrer com o uso de ZEPATIER™.

Efeitos de Outros Fármacos em ZEPATIER™

O grazoprevir é um substrato dos transportadores de fármacos OATP1B. A coadministração de ZEPATIER™ com inibidores da OATP1B que sabe-se ou espera-se que possam aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de grazoprevir é contraindicada (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

O elbasvir e o grazoprevir são substratos de CYP3A e P-gp. A coadministração de indutores potentes do CYP3A ou efavirenz com ZEPATIER™ pode reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de elbasvir e grazoprevir, levando à redução do efeito terapêutico de ZEPATIER™. A coadministração de ZEPATIER™ com indutores potentes de CYP3A ou efavirenz é contraindicada (veja 4. CONTRAINDICAÇÕES).

A coadministração de indutores moderados do CYP3A com ZEPATIER™ pode reduzir as concentrações plasmáticas de elbasvir e grazoprevir, levando à redução do efeito terapêutico de ZEPATIER™. A coadministração de ZEPATIER™ com indutores moderados do CYP3A não é recomendada (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Risco de Reações Adversas ou Redução de Efeito Terapêutico por Interações Medicamentosas e Tabela 9).

A coadministração de ZEPATIER™ com inibidores potentes do CYP3A aumenta as concentrações plasmáticas de elbasvir e grazoprevir. A coadministração de ZEPATIER™ com certos inibidores potentes do CYP3A não é recomendada (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Risco de Reações Adversas ou Redução de Efeito Terapêutico por Interações Medicamentosas e Tabela 9). Espera-se que a coadministração de ZEPATIER™ com inibidores da P-gp tenha um efeito mínimo nas concentrações plasmáticas de ZEPATIER™.

Efeitos de ZEPATIER™ em Outros Fármacos

O elbasvir e o grazoprevir são inibidores do transportador da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) em nível intestinal em humanos, e podem aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da BCRP coadministrados. O elbasvir não inibe o CYP3A *in vitro*, e o grazoprevir é um inibidor fraco, mas não clinicamente relevante, do inibidor CYP3A em humanos. Portanto, não é necessário o ajuste de dose para substratos do CYP3A quando coadministrados com ZEPATIER™.

O elbasvir inibe minimamente a P-gp intestinal em humanos e o grazoprevir não demonstrou inibir a P-gp *in vitro*. Portanto, substratos da P-gp podem ser administrados sem ajuste de dose quando coadministrados com ZEPATIER™. O elbasvir e o grazoprevir não são inibidores do OATP1B em humanos. Interações medicamentosas clinicamente significativas com ZEPATIER™, como inibidor de outras enzimas do CYP, UGT1A1, esterases (CES1, CES2 e CatA), transportadores de ânions orgânicos (OAT1 e OAT3, e transportador do cátion orgânico (OCT)2 não são esperadas, e é improvável que a administração de doses múltiplas de elbasvir ou grazoprevir induzam o metabolismo de medicamentos metabolizados pelas isoformas do CYP com base em dados *in vitro*.

Como a função hepática pode mudar durante o tratamento com ZEPATIER™, o monitoramento dos valores do INR é recomendado para pacientes tratados com antagonistas da vitamina K.

Interações Medicamentosas Estabelecidas e Outras Potenciais Interações Medicamentosas

Se forem feitos ajustes de dose da medicação concomitante devido ao tratamento com ZEPATIER™, após concluir-se a administração de ZEPATIER™ as doses devem ser reajustadas.

A Tabela 9 fornece uma lista de interações medicamentosas estabelecidas ou com potencial clinicamente significativo e medicamentos contraindicados. As interações medicamentosas descritas são baseadas em estudos conduzidos com ZEPATIER™, os componentes de ZEPATIER™ (elbasvir [EBR] e grazoprevir [GZR]) como agentes individuais ou são interações medicamentosas previstas que podem ocorrer com ZEPATIER™ (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Risco de Reações Adversas ou Redução de Efeito Terapêutico por Interações Medicamentosas).

Tabela 9 : Interações Medicamentosas Potencialmente Significativas ou Estabelecidas: Uma Alteração na Dose Pode Ser Recomendada, com Base nos Resultados de Estudos de Interação Medicamentosa ou Interações Previstas* e Medicamentos Contraindicados

Classe do Medicamento Concomitante: Nome do Fármaco	Efeito na Concentração [†]	Comentário Clínico
Interações Medicamentosas Potencialmente Significativas ou Estabelecidas		
Antibióticos: Nafcilina	↓ EBR ↓ GZR	A coadministração de ZEPATIER™ com nafcilina, um indutor moderado do CYP3A, pode reduzir as concentrações de EBR e GZR, levando à redução do efeito terapêutico de ZEPATIER™. A coadministração não é recomendada.
Antifúngicos: Cetoconazol [‡]	↑ EBR ↑ GZR	O uso concomitante de cetoconazol sistêmico e ZEPATIER™ aumenta a exposição ao grazoprevir e pode aumentar o risco global de hepatotoxicidade; a coadministração de cetoconazol não é recomendada.
Antagonistas da Endotelina: Bosentana	↓ EBR ↓ GZR	A coadministração de ZEPATIER™ com bosentana, um indutor moderado do CYP3A, pode reduzir as concentrações de EBR e GZR, levando à redução do efeito terapêutico de ZEPATIER™. A coadministração não é recomendada.
Imunossupressores: Tacrolimo [‡]	↑ tacrolimo	A coadministração de ZEPATIER™ com tacrolimo sistêmico aumenta as concentrações do tacrolimo. Recomenda-se monitorização frequente de concentrações do tacrolimo no sangue total, alterações na função renal e eventos adversos associados ao tacrolimo no início da coadministração.
Medicamentos contra o HIV:		
Etravirina	↓ EBR ↓ GZR	A coadministração de ZEPATIER™ com etravirina, um indutor moderado do CYP3A, pode reduzir as concentrações de EBR e GZR, levando à redução do efeito terapêutico de ZEPATIER™. A coadministração não é recomendada.

Elvitegravir/cobicistate/ entricitabina/fumarato de tenofovir desopoxila [†] ou alafenamida (combinação em dose fixa)	↑ EBR ↑ GZR	A coadministração de ZEPATIER TM com a combinação em dose fixa de elvitegravir/cobicistate/entricitabina/fumarato de tenofovir desopoxila ou alafenamida resultou em, ou pode resultar em aumento nas concentrações de EBR e GZR. A coadministração com ZEPATIER TM não é recomendada.
Inibidores da HMG-CoA Redutase[#]:		
Atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	A coadministração de EBR e GZR com atorvastatina aumenta as concentrações de atorvastatina. A dose de atorvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg quando coadministrada com ZEPATIER TM . [#]
Rosuvastatina [‡]	↑ rosuvastatina	A coadministração de EBR e GZR com rosuvastatina aumenta as concentrações da rosuvastatina. A dose de rosuvastatina não deve exceder uma dose diária de 10 mg quando coadministrada com ZEPATIER TM . [#]
Fluvastatina Lovastatina Sinvastatina	↑ fluvastatina ↑ lovastatina ↑ sinvastatina	A coadministração de ZEPATIER TM com estas estatinas não foi estudada, mas pode aumentar as concentrações destas estatinas. A dose de fluvastatina, lovastatina ou sinvastatina não deve exceder uma dose diária de 20 mg quando coadministrada com ZEPATIER TM . [#]
Inibidor da quinase sunitinibe	↑ sunitinibe	A coadministração de ZEPATIER TM com sunitinibe pode aumentar as concentrações de sunitinibe levando a um aumento do risco de eventos adversos associados a este fármaco. Recomenda-se uso com cautela.
Medicamentos Promotores de Vigília: Modafinila	↓ EBR ↓ GZR	A coadministração de ZEPATIER TM com modafinila, um indutor moderado do CYP3A, pode reduzir as concentrações de EBR e GZR, levando à redução do efeito terapêutico de ZEPATIER TM . A coadministração não é recomendada.
Medicamentos contraindicados		
Anticonvulsivantes Fenitoína Carbamazepina	↓ EBR ↓ GZR	Pode levar a perda da resposta virológica a ZEPATIER TM , devido a significativa queda na concentração plasmática de elbasvir e grazoprevir causada pela forte indução do CYP3A.
Antimicrobianos: Rifampicina	↓ EBR ↓ GZR	Pode levar a perda da resposta virológica de ZEPATIER TM devido a queda significativa na concentração plasmática de elbasvir e grazoprevir causada pela forte indução do CYP3A.
Fitoterápicos Erva-de-são-jão (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ EBR ↓ GZR	Pode levar a perda da resposta virológica de ZEPATIER TM devido a queda significativa na concentração plasmática de elbasvir e grazoprevir causada pela forte indução do CYP3A.
Medicamentos contra o HIV:		
Efavirenz	↓ EBR ↓ GZR	Pode levar a perda da resposta virológica de ZEPATIER TM devido a queda significativa na concentração plasmática de elbasvir e grazoprevir causada pela forte indução do CYP3A.
Atazanavir / darunavir / lopinavir / saquinavir / tipranavir	↑ EBR ↑ GZR	Pode aumentar o risco de elevações de ALT devido ao aumento significativo na concentração plasmática de grazoprevir causado pela inibição de OATP1B1/3.
Imunossupressores: Ciclosporina	↑ GZR	Pode aumentar o risco de elevações de ALT devido ao aumento significativo na concentração plasmática do grazoprevir causado pela inibição de OATP1B1/3.

*Essa tabela não inclui todos os casos.

[†]↓ = redução, ↑ = aumento.

[‡]Essas interações foram estudadas em adultos saudáveis.

[#]Veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Fármacos sem Interações Clinicamente Significativas com ZEPATIERTM** para obter uma lista de inibidores de HMG Co-A redutase sem interações clinicamente relevantes com ZEPATIERTM.

Fármacos sem Interações Clinicamente Significativas com ZEPATIERTM

A interação entre os componentes de ZEPATIERTM (elbasvir ou grazoprevir) ou ZEPATIERTM e os medicamentos a seguir foi avaliada em estudos clínicos, e não são necessários ajustes de dose quando ZEPATIERTM for usado com os seguintes medicamentos individualmente: agentes supressores de ácidos (inibidores da bomba de prótons, bloqueadores de H₂, antiácidos), buprenorfina/naloxona, digoxina, dolutegravir, metadona, micofenolato de mofetila, contraceptivos de uso oral, ligadores de fosfato, pitavastatina, pravastatina, prednisona, raltegravir, ribavirina, rilpivirina, fumarato tenofovir desopoxila e sofosbuvir. Não é esperada interação fármaco-fármaco clinicamente relevante quando ZEPATIERTM é coadministrado com abacavir, entricitabina, entecavir e lamivudina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar ZEPATIERTM no blister da embalagem original até o uso, em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e proteger da umidade.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

ZEPATIER™ se apresenta como comprimido revestido no formato oval, na cor bege, com gravação de “770” de um lado e plano do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral

ZEPATIER™ é uma combinação em dose fixa de dois fármacos em um comprimido único contendo 50 mg de elbasvir e 100 mg de grazoprevir. A dose recomendada de ZEPATIER™ é de um comprimido por via oral uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

Adultos

Esquema de Tratamento e Duração da Terapia

A Tabela 10 abaixo fornece o esquema e a duração de tratamento com ZEPATIER™, recomendados com base na população de pacientes e no genótipo em pacientes mono infectados pelo vírus da hepatite C (HCV) e pacientes coinfectados pelo HCV/HIV-1, com ou sem cirrose.

Tabela 10: Esquemas de Dose e Durações Recomendadas de ZEPATIER™ para Tratamento de Hepatite C Crônica em Pacientes com ou sem Cirrose

Tratamento*	Duração
Pacientes Virgens de Tratamento ou Pacientes Tratados Anteriormente Recidivantes† – Genótipo 1 ou 4	
ZEPATIER™	12 semanas Pacientes infectados por HCV genótipo 1a, virgens ou experimentados, na presença de polimorfismos associados a resistência na NS5A (nas posições 28, 30, 31 ou 93), podem se beneficiar de um tratamento com ZEPATIER™ + RBV por 16 semanas
Pacientes Experimentados‡ Com Falhas Viroológicas Durante o Tratamento§ - Genótipo 1 ou 4	
Genótipo 1b† ZEPATIER™	12 semanas
Genótipo 1a ou 4 ZEPATIER™ com ribavirina #,b	16 semanas

*Consulte as bulas dos medicamentos usados em combinação com ZEPATIER™ para instruções específicas de dose.

†Pacientes com genótipo 1 ou 4 cujo tratamento com alfa peginterferona + ribavirina falhou ou pacientes com genótipo 1 cujo tratamento com alfa peginterferona + ribavirina + boceprevir, simeprevir ou telaprevir falhou.

‡Inclui pacientes com subtipos de genótipo 1 conhecidos, exceto 1a ou 1b.

§Pacientes sem fibrose ou cirrose clinicamente significativas, o que foi determinado por biópsia de fígado (por exemplo, METAVIR F0-F2) ou por exames não invasivos.

¶São consideradas falhas virológicas de tratamento os pacientes com resposta nula ou parcial, e também com escape virológico ou recaída, ou intolerância ao tratamento anterior.

#Em estudos clínicos, a dose de ribavirina foi baseada no peso (< 66 kg = 800 mg/dia, 66 a 80 kg = 1.000 mg/dia, 81 a 105 kg = 1.200 mg/dia, > 105 kg = 1.400 mg/dia) e divididas em duas doses administradas com alimentos. Para mais informações sobre a dose de ribavirina e modificações de dose, consulte a bula da ribavirina.

bPacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular [eTFG] estimada em < 30 mL/min/1,73 m²) ou em estágio final da doença renal (ESRD) devem receber ZEPATIER™ sem ribavirina (veja 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR, Insuficiência Renal).

Vômito e Esquecimento de Dose

Na ocorrência de vômito até 4 horas após a administração da dose, os pacientes devem ser instruídos a tomar uma dose adicional até 8 horas antes da próxima dose. Se o vômito ocorrer após 4 horas da administração, nenhuma ação adicional é necessária.

Em caso de esquecimento da dose de ZEPATIER™ dentro do período de 16 horas do momento em que ZEPATIER™ é geralmente administrado, o paciente deve ser instruído a tomar a dose esquecida de ZEPATIER™ assim que possível e, então, tomar a próxima dose de ZEPATIER™ no horário usual. Caso tenham decorrido mais de 16 horas desde o horário em que ZEPATIER™ geralmente é administrado, o paciente deve ser instruído a NÃO tomar a dose esquecida e tomar a próxima dose de acordo com o esquema posológico usual. Os pacientes devem ser orientados a não duplicar a dose.

Pacientes Pediátricos

A segurança e a eficácia de ZEPATIER™ não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos.

Pacientes Idosos

Não se recomenda o ajuste de dose de ZEPATIER™ para pacientes idosos (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS, Uso em Idosos).

Insuficiência Renal

Para pacientes com genótipo 1 ou 4 com insuficiência renal grave (eTFG < 30 mL/min/1,73 m²) ou com ESRD, incluindo pacientes sob diálise, administrar ZEPATIER™ sem ribavirina, de acordo com a duração de tratamento descrita na Tabela 10 (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS, Insuficiência Renal). Para pacientes com genótipo 1a ou 4 com insuficiência renal grave ou com ESRD que apresentaram falha de tratamento durante o tratamento anterior

com alfapecinterferona + ribavirina ou apenas interferona, pode-se considerar 12 semanas de duração de tratamento com ZEPATIER™.

Insuficiência Hepática

Não se recomenda o ajuste de dose de ZEPATIER™ para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A). ZEPATIER™ é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), devido à falta de experiência sobre a eficácia e a segurança nessa população de pacientes e pelo aumento esperado da concentração plasmática de grazoprevir. ZEPATIER™ é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) devido ao aumento significativo esperado da concentração plasmática do grazoprevir (veja 4. CONTRAINDICAÇÕES e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, USO EM POPULAÇÕES ESPECIAIS, Insuficiência Hepática).

A segurança e a eficácia de ZEPATIER™ não foram estabelecidas em pacientes que aguardam por transplante de fígado ou em receptores de transplante de fígado. A concentração plasmática de grazoprevir é aumentada se ZEPATIER™ é coadministrado com ciclosporina. A coadministração com ciclosporina é contraindicada (veja 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Coinfecção por HCV/HBV (Vírus da Hepatite B)

A segurança e a eficácia de ZEPATIER™ não foram estudadas em pacientes coinfectados por HCV/HBV. Para recomendações de dose de medicamentos para HBV, veja 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Fármacos sem Interações Clinicamente Significativas com ZEPATIER™.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Se ZEPATIER™ for administrado com ribavirina, consulte as bulas da ribavirina ou do para obter uma lista das reações adversas associadas a esses fármacos.

Experiência em Estudos Clínicos

Adultos

A segurança de ZEPATIER™ foi avaliada em dois estudos clínicos controlados com placebo e oito estudos clínicos não controlados, de fases 2 e 3, em aproximadamente 2.000 sujeitos com hepatite C crônica com doença hepática compensada (com ou sem cirrose).

Reações Adversas em Sujeitos que Receberam ZEPATIER™ Isoladamente

O C-EDGE TN foi um estudo clínico de fase 3 controlado com placebo, em sujeitos virgens de tratamento (TN). As reações adversas (eventos adversos avaliados pelo pesquisador como causalidade relacionada, todos os graus) ocorridas no estudo C-EDGE TN com frequência ≥ 5% em sujeitos tratados com ZEPATIER™ por 12 semanas são apresentadas na Tabela 11. Nenhum sujeito tratado com ZEPATIER™ ou placebo teve reações adversas graves. A proporção de sujeitos tratados com ZEPATIER™ ou placebo que descontinuaram permanentemente o tratamento por reações adversas foi de < 1% e 1%, respectivamente.

As reações adversas ocorridas em uma análise agrupada de estudos clínicos de fases 2 e 3 com frequência ≥ 5% em sujeitos tratados com ZEPATIER™ por 12 semanas são apresentadas na Tabela 11. A maioria das reações adversas foi de gravidade leve. Nenhum sujeito tratado com ZEPATIER™ teve reações adversas graves. A proporção de sujeitos que descontinuaram o tratamento permanentemente por reações adversas foi < 1%. O tipo e a gravidade das reações adversas em sujeitos com cirrose foram comparáveis àqueles observados em sujeitos sem cirrose.

As reações adversas são listadas abaixo por sistema e frequência. As frequências são definidas como: muito comum (> 1/10), comum (> 1/100 a ≤ 1/10), ou incomum (> 1/1.000 a ≤ 1/100).

Tabela 11: Reações Adversas que Ocorreram com Frequência ≥ 5% em Sujeitos com Hepatite C Crônica Tratados com ZEPATIER™ por 12 Semanas no C-EDGE TN ou com ZEPATIER™ por 12 Semanas nos Estudos Clínicos de Fases 2 e 3
Agrupados

		C-EDGE TN		Agrupados*
	Reações Adversas	ZEPATIER™ N = 316 % (n) 12 semanas	Placebo N = 105 % (n) 12 semanas	ZEPATIER™ N = 834 % (n) 12 semanas
Distúrbios do Sistema Nervoso				
Comum	Cefaleia	10% (31)	9% (9)	10% (86)
Distúrbios Gastrointestinais				
Comum	Náusea	4% (14)	5% (5)	5% (43)
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração				
Muito comum	Fadiga	11% (35)	10% (10)	11% (94)
*Inclui os estudos C-WORTHY, C-SCAPE, C-SALT, C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE e P058				

O tipo e a gravidade das reações adversas foram comparáveis entre os indivíduos tratados com ZEPATIER™ por 8, 12 ou 16 semanas.

Reações adversas em uma frequência de ≥ 1% a < 5%, ocorridas em uma análise agrupada dos estudos clínicos de Fase 2 e 3 em sujeitos tratados com ZEPATIER™ por 12 semanas são listadas abaixo, na Tabela 12, por sistemas corporais.

Tabela 12: Reações Adversas que Ocorreram com Frequência ≥ 1% a < 5%, em Sujeitos com Hepatite C Crônica Tratados com ZEPATIER™ por 12 Semanas em Análise Agrupada dos Estudos Clínicos Fase 2 e 3

Sistema Corporal	Reações Adversas (%)
Distúrbios Gastrointestinais Comum	Dor abdominal (2%), dor no abdômen superior (2%), constipação (2%), diarreia (3%), boca seca (1%), vômito (1%)
Distúrbios Gerais e no Local de Administração Comum	Astenia (4%)
Distúrbios do Metabolismo e de Nutrição Comum	Redução do apetite (2%)
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo Comum	Artralgia (2%), mialgia (2%)
Distúrbios do Sistema Nervoso Comum	Tontura (2%)
Distúrbios Psiquiátricos Comum	Ansiedade (1%), depressão (1%), insônia (3%), irritabilidade (2%)
Distúrbios Cutâneos e de Tecidos Subcutâneos Incomum	Alopecia (1%), prurido (1%)

Reações Adversas em Indivíduos que Receberam ZEPATIER™ com Ribavirina

O C-EDGE TE foi um estudo aberto, de fase 3, que incluiu sujeitos experimentados (TE). As reações adversas que ocorreram no estudo C-EDGE TE com frequência $\geq 5\%$ em sujeitos tratados com ZEPATIER™ com ribavirina por 16 semanas são apresentadas na Tabela 13. A maioria das reações adversas foi de gravidade leve. A proporção de sujeitos tratados com ZEPATIER™ + ribavirina que apresentaram reações adversas graves foi $< 1\%$. A proporção de sujeitos que descontinuaram o tratamento permanentemente por reações adversas foi 2%. O tipo e a gravidade das reações adversas em sujeitos com cirrose foram comparáveis àqueles observados em sujeitos sem cirrose.

As reações adversas são listadas abaixo por sistema e frequência. As frequências são definidas como: muito comuns ($> 1/10$), comuns ($> 1/100$ a $\leq 1/10$), ou incomuns ($> 1/1.000$ a $\leq 1/100$).

Tabela 13: Reações Adversas que Ocorreram com Frequência $\geq 5\%$ em Sujeitos com Hepatite C Crônica Tratados com ZEPATIER™ + Ribavirina por 16 Semanas no Estudo C-EDGE TE

	Reações Adversas	C-EDGE TE ZEPATIER™ + Ribavirina N = 106 % (n) 16 semanas
Distúrbios do Sistema Linfático e do Sangue		
Muito comuns	Anemia	16% (17)
Comuns	Redução de hemoglobina	7% (7)
Distúrbios do Metabolismo e de Nutrição		
Comuns	Redução do apetite	5% (5)
Distúrbios Psiquiátricos		
Comuns	Insônia	6% (6)
Comuns	Irritabilidade	5% (5)
Distúrbios do Sistema Nervoso		
Muito comuns	Cefaleia	17% (18)
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino		
Comuns	Dispneia	8% (9)
Comuns	Dispneia de esforço	6% (6)
Comuns	Tosse	5% (5)
Distúrbios Gastrointestinais		
Muito comuns	Náusea	12% (13)
Comuns	Dispepsia	6% (6)
Comuns	Vômito	6% (6)
Distúrbios Cutâneos e de Tecidos Subcutâneos		
Comuns	Prurido	9% (10)
Comuns	Erupção cutânea	5% (5)
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo		
Comuns	Mialgia	6% (6)
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração		
Muito comuns	Fadiga	25% (27)
Comuns	Astenia	8% (9)

As reações adversas ocorridas no estudo C-EDGE TE na frequência de $\geq 1\%$ a $< 5\%$ em sujeitos tratados com ZEPATIER™ com ribavirina por 16 semanas são listadas abaixo, na Tabela 14, por sistemas corporais.

Tabela 14 - Reações Adversas que Ocorreram com Frequência $\geq 1\%$ a $< 5\%$ em Sujeitos com Hepatite C Crônica Tratados com ZEPATIER™ + Ribavirina por 16 Semanas no Estudo C-EDGE TE

Sistema Corporal	Reações Adversas (%)
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático Comuns	Anemia hemolítica (2%)
Distúrbios Cardíacos Comuns	Palpitações (2%)
Distúrbios Oculares Comuns	Ictericia ocular (2%)
Distúrbios Gastrointestinais Comuns	Dor abdominal (2%), constipação (3%), diarreia (4%), flatulência (2%)
Distúrbios Hepatobiliares Comuns	Hiperbilirrubinemia (2%)
Investigações Comuns	Redução no hematócrito (2%)
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo Comuns	Artralgia (2%)
Distúrbios do Sistema Nervoso Comuns	Tontura (3%), disgeusia (3%), letargia (2%), diminuição da memória (2%), pré-síncope (2%)
Distúrbios Psiquiátricos Comuns	Ansiedade (2%), depressão (3%), distúrbios do sono (3%)
Distúrbios do Tecido Cutâneo e Subcutâneo Comuns	Alopecia (3%), pele seca (4%), prurido generalizado (2%), erupção cutânea maculopapular (2%)

Anormalidades Laboratoriais em Sujeitos Tratados com ZEPATIER™ com ou sem Ribavirina

Elevações Séricas Tardias de ALT

Durante os estudos clínicos com ZEPATIER™ com ou sem ribavirina, independentemente da duração do tratamento, < 1% (13/1.690) dos sujeitos apresentaram elevações de ALT, de níveis normais até mais que cinco vezes o limite superior à normalidade (LSN), em geral durante ou após a semana oito de tratamento (período médio de surgimento de 10 semanas, variação 6 a 12 semanas). Essas elevações tardias de ALT foram geralmente assintomáticas. A maioria das elevações tardias de ALT foi resolvida com a continuidade do tratamento com ZEPATIER™ ou após a conclusão do tratamento (veja 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES, Risco Aumentado de Elevações de ALT). A frequência de elevações tardias de ALT foi mais alta em sujeitos com concentração plasmática mais alta de grazoprevir (veja 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Efeitos de Outros Fármacos em ZEPATIER™). A incidência de elevações tardias de ALT não foi afetada pela duração do tratamento. A cirrose não constituiu um fator de risco para elevações tardias de ALT.

Elevações de Bilirrubinas Séricas

Durante estudos clínicos com ZEPATIER™ com ou sem ribavirina, independentemente da duração do tratamento, elevações de bilirrubina acima de 2,5 vezes o LSN foram observadas em 6% dos sujeitos que receberam ZEPATIER™ com ribavirina em comparação a < 1% dentre aqueles que receberam ZEPATIER™ isolado. Esses aumentos de bilirrubina foram predominantemente indiretos e, em geral, observados em associação à coadministração de ribavirina. As elevações de bilirrubina não foram geralmente associadas a elevações séricas de ALT.

Redução de Hemoglobina

Durante estudos clínicos com ZEPATIER™ administrado com ou sem ribavirina, a alteração média em relação à linha de base de níveis de hemoglobina em sujeitos tratados com ZEPATIER™ por 12 semanas foi de -0,3 g/dL e com ZEPATIER™ e ribavirina por 16 semanas foi de aproximadamente -2,2 g/dL. A hemoglobina diminuiu durante as primeiras oito semanas de tratamento, permaneceu baixa durante o restante do tratamento e normalizou, voltando para os níveis basais, durante o acompanhamento. Menos de 1% dos sujeitos tratados com ZEPATIER™ e ribavirina apresentou redução nos níveis de hemoglobina para menos de 8,5 g/dL. Nenhum sujeito tratado com ZEPATIER™ isoladamente apresentou níveis de hemoglobina menores que 8.5 g/dL.

ZEPATIER™ em Indivíduos com Coinfecção por HCV/HIV-1

ZEPATIER™ e ZEPATIER™ com ribavirina foram avaliados em 298 sujeitos com coinfecção pelo HCV/HIV-1. O tipo e a gravidade das reações adversas em indivíduos com coinfecção pelo HCV/HIV-1 foram comparáveis àqueles em sujeitos sem coinfecção pelo HCV/HIV-1. Um aumento mediano da contagem de células CD4+ T de 32 cel/mm³ foi observado ao final de 12 semanas de tratamento com ZEPATIER™ isoladamente. Uma redução mediana da contagem de células CD4+ T de 135 cel/mm³ foi observada ao final de 16 semanas de tratamento com ZEPATIER™ e ribavirina. Nenhum indivíduo apresentou infecção oportunistica relacionada a AIDS.

ZEPATIER™ em Indivíduos com Doença Renal Crônica Avançada

A segurança de elbasvir e grazoprevir em comparação ao placebo em sujeitos com doença renal crônica avançada (insuficiência renal grave ou ESRD, incluindo pacientes sob diálise) e hepatite C crônica com genótipo 1 com doença hepática compensada (com ou sem cirrose) foi avaliada em 235 sujeitos (C-SURFER). As reações adversas que ocorreram com frequência ≥ 5% em sujeitos tratados com ZEPATIER™ por 12 semanas são apresentadas na Tabela 15. A maioria das reações adversas foi de gravidade leve. A proporção de sujeitos tratados com ZEPATIER™ ou placebo com reações adversas graves foi de 0% e < 1%, respectivamente; e 0% e 3% dos sujeitos descontinuaram permanentemente o tratamento por reações adversas, em cada braço de tratamento.

Tabela 15: Reações Adversas que Ocorreram com Frequência ≥ 5% em Sujeitos com Doença Renal Crônica Avançada e Hepatite C Crônica Tratados com ZEPATIER™ no Estudo C-SURFER

Reações Adversas	ZEPATIER™ N = 122 % (n) 12 semanas	Placebo N = 113 % (n) 12 semanas
------------------	---	---

Distúrbios do Sistema Nervoso			
Muito comuns	Cefaleia	11% (14)	5% (6)
Distúrbios Gastrointestinais			
Muito comuns	Náusea	11% (14)	8% (9)
Distúrbios Gerais e Condições no Local de Administração			
Comuns	Fadiga	5% (6)	8% (9)

As reações adversas que ocorreram no estudo C-SURFER na frequência $\geq 1\%$ a $< 5\%$ em sujeitos em tratamento com ZEPATIER™ durante 12 semanas são listadas abaixo, na Tabela 16, por sistemas corporais.

Tabela 16: Reações Adversas que Ocorreram com Frequência $\geq 1\%$ a $< 5\%$ em Sujeitos com Doença Renal Crônica Avançada e Hepatite C Crônica Tratados com ZEPATIER™ no Estudo C-SURFER

Sistema Corporal	Reações Adversas (%)
Distúrbios do Ouvido e Labirinto	
Comuns	Zumbido (2%)
Distúrbios Gastrointestinais	
Comuns	Diarreia (2%), boca seca (2%), dispesia (2%), flatulência (2%), vômito (2%)
Distúrbios Gerais no Local de Administração	
Comuns	Astenia (4%)
Investigações	
Comuns	Aumento da creatina fosfoquinase no sangue (2%)
Distúrbios do Metabolismo e de Nutrição	
Comuns	Redução do apetite (2%)
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Comuns	Tontura (3%)
Distúrbios Psiquiátricos	
Comuns	Insônia (4%)
Distúrbios dos Tecido Cutâneo e Subcutâneo	
Comuns	Suores noturnos (2%), prurido (2%)

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 www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdose com ZEPATIER™ em humanos é limitada. Não há antídoto específico disponível para superdose com ZEPATIER™. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais e sintomas de reações adversas e que seja instituído tratamento sintomático adequado.

A hemodiálise não remove o elbasvir ou o grazoprevir, pois o elbasvir e o grazoprevir ligam-se fortemente às proteínas plasmáticas.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.0029.0198
Farm. Resp.: Fernando C. Lemos - CRF-SP nº 16.243

Importado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

MSD On Line 0800-0122232
e-mail: online@merck.com
www.msdonline.com.br

Fabricado por:
MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Ballydine)
Ballydine, Irlanda

Embalado por:
Schering-Plough Labo NV
Heist-op-den-Berg, Bélgica

Venda sob prescrição médica

ZEPATIER_BU04_032017_VPS



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Ítem de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10458-MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2016	2129558/16-2	10464 - <u>MEDICAMENTO NOVO - Registro Eletrônico de Medicamento Novo</u>	04/12/2017	Bula Inicial	VPS	50mg /100mg com rev ct bl al al x 28