

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZEPATIER 50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg elbasviiri ja 100 mg grasopreviiri.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 87,02 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 69,85 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Beež ovaalne tablett mõõtmetega 21 mm x 10 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „770” ja mille teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ZEPATIER on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanutele ning 12-aastastele ja vanematele lastele kehakaaluga vähemalt 30 kg (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

C-hepatiidi viiruse (HCV) genotüübispetsiifilise toime kohta vt lõigud 4.4 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ZEPATIERiga peab alustama ja jälgima kroonilise C-hepatiidi patsientide ravikogemusega arst.

Annustamine

Soovitav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

Soovitavad raviskeemid ja ravi kestused on toodud tabelis 1 allpool (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

Tabel 1: ZEPATIERi soovitatavad raviskeemid ja ravi kestused kroonilise C-hepatiidi ravis maksatsirroosiga või -tsirroosita patsientidel (ainult Child-Pugh A)

HCV genotüüp	Ravi ja kestus
1a	ZEPATIER 12 nädalat Et minimeerida riski ravi ebaõnnestumiseks, tuleb patsientidel, kelle ravieelne HCV RNA tase on > 800 000 RÜ/ml ja/või kellel esinevad spetsiifilised NS5A polümorfismid, mis põhjustavad elbasviiri aktiivsuse vähemalt 5-kordse vähenemise, kaaluda ZEPATIER 16 nädalat pluss ribaviriin ^A raviskeemi (vt lõik 5.1).
1b	ZEPATIER 12 nädalat
4	ZEPATIER 12 nädalat ZEPATIER 16 nädalat pluss ribaviriin ^A tuleb kaaluda patsientidel, kelle ravieelne HCV RNA tase on >800 000 IU/ml, et minimeerida riski ravi ebaõnnestumiseks (vt lõik 5.1).

^A Täiskasvanute kliinilistes uuringutes kasutati ribaviriini annustes, mis sõltusid patsiendi kehakaalust (< 66 kg = 800 mg ööpäevas, 66 kuni 80 kg = 1000 mg ööpäevas, 81 kuni 105 kg = 1200 mg ööpäevas, > 105 kg = 1400 mg ööpäevas), mis manustati koos toiduga, jagatuna kaheks annuseks.

Teavet ribaviriini spetsiifiliste annustamissoovituste, kaasa arvatud annuste kohandamise kohta vaadake ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttest.

Patsiente tuleb juhendada, et kui nad oksendavad 4 tunni jooksul pärast annuse manustamist, saab võtta lisatableti kuni 8 tundi enne järgmist annust. Kui patsient oksendab rohkem kui 4 tundi pärast annuse manustamist, ei ole lisaannus vajalik.

Kui ZEPATIERi annus ununeb võtmata ja selle tavalisest manustamisajast on möödas vähem kui 16 tundi, tuleb patsienti juhendada, et ta võtaks ZEPATIERi niipea kui võimalik ja seejärel järgmise annuse tavalisel ajal. Kui ZEPATIERi tavalisest manustamisajast on möödnud üle 16 tunni, peab patsienti juhendama, et ta EI võtaks unustatud annust ja võtaks järgmise annuse tavapärase manustamisskeemi järgi. Patsiente tuleb juhendada, et nad ei võtaks kahekordset annust.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja ZEPATIERi annust kohandada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus ja lõppstaadiumis neeruhaigus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (sh hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi saavad patsiendid) ei ole vaja ZEPATIERi annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) patsientidel ei ole ZEPATIERi annuse kohandamine nõutav. ZEPATIER on vastunäidustatud mõõduka või raske maksakahjustusega (Child-Pugh B või C) patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

ZEPATIERi ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud patsientidel, kellel on maksasiirik.

Lapsed

12-aastastel ja vanematel lastel kehakaaluga vähemalt 30 kg ei ole vaja ZEPATIERi annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

ZEPATIERi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Suukaudne.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb neelata tervelt ja neid võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Möödukas või raske maksakahjustus (Child-Pugh B või C) (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Manustamine koos orgaanilise anioontransporter polüpeptiidi 1B (OATP1B) inhibiitoritega nagu rifampitsiin, atasanaviir, darunaviir, lopinaviir, sakvinaviir, tipranaviir, kobitsistaat või tsüklosporiin (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Manustamine koos tsütokroom P450 3A (CYP3A) või P-glükoproteiini (P-gp) indutseerijatega nagu efavirens, fenütoin, karbamasepiin, bosentaan, etraviriin, modafiniil või naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

ALATi aktiivsuse suurenemine

Hiliste ALATi aktiivsuse suurenemiste määr ravi jooksul on vahetult seotud grasopreviiri ekspositsiooniga plasmas. Kliinilistes uuringutes, kus ZEPATIERi kasutati koos ribaviriiniga või ilma, tekkis < 1%-l isikutest ALATi aktiivsuse suurenemine normiväärtustest kuni normivahemiku ülempiirist rohkem kui 5 korda suuremate väärtusteni (vt lõik 4.8). Hilist ALATi aktiivsuse suurenemist esines sagedamini naistel (2% [11/652]), asiaatidel (2% [4/165]) ning ≥ 65-aastastel isikutel (2% [3/187]) (vt lõigud 4.8 ja 5.2). Need hilised ALATi aktiivsuse tõusud esinesid üldjuhul 8. ravinädalal või hiljem.

Maksafunktsiooni laboratoorsed analüüsid tuleb teha enne ravi alustamist, 8. ravinädalal ja vastavalt kliinilisele näidustusele. Patsientidel, kes saavad 16-nädalast ravi, tuleb maksafunktsiooni analüüsid teha lisaks 12. ravinädalal.

- Patsiente tuleb juhendada, et nad peaksid viivitamatult nõu oma arstiga, kui neil tekib väsimus, nõrkus, isutus, iiveldus ja oksendamine, ikterus või rooja värvuse muutus.
- ZEPATIER-ravi lõpetamist tuleb kaaluda, kui on kinnitatud ALATi aktiivsuse tõus rohkem kui 10 korda üle normivahemiku ülempiiri.
- ZEPATIERi kasutamine tuleb lõpetada juhul, kui ALATi aktiivsuse suurenemisega kaasnevad maksapõletiku nähud või sümptomid või konjugeeritud bilirubiini, alkaalse fosfataasi või rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) tõus.

Genotüübispetsiifiline toime

HCV 2., 3., 5. ja 6. genotüübi puhul ei ole ZEPATIERi efektiivsus tõestatud, mistõttu ZEPATIERi ei ole soovitatav kasutada nende genotüüpidega patsientidel.

Ravi taasalustamine

ZEPATIERi efektiivsus patsientidel, kes on varem saanud ravi ZEPATIERiga või ravimitega, mis kuuluvad samasse ravimiklassi kui ZEPATIER (NS5A inhibiitorid või NS3/4A inhibiitorid, välja arvatud telapreviir, simepreviir, botsepreviir), ei ole tõestatud (vt lõik 5.1).

Koostoimed teiste ravimitega

ZEPATIERi manustamine koos OATP1B inhibiitoritega on vastunäidustatud, sest võib märkimisväärselt suurendada grasopreviiri plasmakontsentratsioone.

ZEPATIERi manustamine koos CYP3A või P-gp indutseerijatega on vastunäidustatud, sest võib oluliselt vähendada elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioone, mis võib viia ZEPATIERi ravitoime vähenemiseni (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 5.2).

ZEPATIERi kasutamisel koos tugevate CYP3A inhibiitoritega suurenevad elbasviiri ja grasopreviiri kontsentratsioonid ning koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Samaaegne HCV/HBV (B-hepatiidi viirus) infektsioon

Ravi ajal või pärast ravi otsese toimega viirusvastaste ainetega on teatatud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsiooni juhtudest; mõned neist lõppesid surmaga. Enne ravi alustamist tuleb kõigil patsientidel teostada HBV sõeluuring. HBV/HCV koinfektsiooniga patsientidel on HBV reaktivatsiooni risk. Seetõttu tuleb neid jälgida ja ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

Kasutamine diabeediga patsientidel

Pärast C-hepatiidi viiruse ravi alustamist otsese toimega viirusvastase ravimiga (*direct acting antiviral*, DAA) võib diabeediga patsientidel paraneda vere glükoosisisalduse reguleerimine, mis võib põhjustada sümptomaatilist hüpoglükeemiat. DAAGA ravi alustavate diabeediga patsientide vere glükoosisisaldust tuleb hoolikalt jälgida, eriti esimesel 3 kuul, ning vajaduse korral muuta diabeediravi. Patsiendi diabeediraviga tegelevale arstile tuleb teatada ravi alustamisest DAAGA.

Lapsed

ZEPATIER ei ole näidustatud kasutamiseks alla 12-aastastel lastel.

Abiained

ZEPATIER sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

ZEPATIER sisaldab 69,85 mg naatriumi ühes tablettis, mis on võrdne 3,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võimalik toime ZEPATIERile

Grasopreviir on OATP1B ravimitransporterite substraat. ZEPATIERi manustamine koos OATP1B transportereid inhibeerivate ravimitega on vastunäidustatud, sest võib oluliselt suurendada grasopreviiri plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Elbasviir ja grasopreviir on CYP3A ja P-gp substraadid. CYP3A või P-gp indutseerijate manustamine koos ZEPATIERiga on vastunäidustatud, sest võib vähendada elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioone, mis võib viia ZEPATIERi ravitoime vähenemiseni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

ZEPATIERi manustamisel koos tugevate CYP3A inhibiitoritega suureneb elbasviiri ja grasopreviiri plasmakontsentratsioon ning koosmanustamine ei ole soovitatav (vt tabel 2 ja lõik 4.4). ZEPATIERi manustamine koos P-gp inhibiitoritega avaldab ZEPATIERi plasmakontsentratsioonidele eeldatavasti minimaalset mõju.

Ei saa välistada võimalust, et grasopreviir on rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat.

ZEPATIERi võimalik toime teistele ravimitele

Inimestel on elbasviir ja grasopreviir ravimite transporteri BCRP inhibiitorid sooletasandil ja nende toimel võib suureneda samaaegselt manustatavate BCRP substraatide plasmakontsentratsioon. Elbasviir ei ole *in vitro* CYP3A inhibiitor ja grasopreviir on inimestel nõrk CYP3A inhibiitor. Grasopreviiriga koosmanustamine ei viinud CYP3A substraatide ekspositsiooni kliiniliselt olulise suurenemiseni. Seetõttu ei ole ZEPATIERiga koosmanustamisel vaja muuta CYP3A substraatide annust.

Elbasviiril on minimaalne soolestiku P-gp inhibeeriv toime inimestel, mis ei põhjusta kliiniliselt olulist digoksiini (P-gp substraat) kontsentratsioonide tõusu (plasma AUC tõus 11%). *In vitro* andmete alusel ei ole grasopreviir P-gp inhibiitor. Elbasviir ja grasopreviir ei ole inimese OATP1B inhibiitorid. *In vitro* andmete alusel ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid ZEPATIERiga kui teiste CYP ensüümide, UGT1A1, esteraaside (CES1, CES2 ja CatA), OAT1, OAT3 ja OCT2 inhibiitoriga. *In vitro* andmete alusel ei saa välistada grasopreviiri võimalikku inhibeerivat toimet BSEP suhtes. *In vitro* andmete alusel ei indutseeri elbasviiri ja grasopreviiri korduv annustamine tõenäoliselt CYP isoensüümide vahendusel metaboliseeruvate ravimpreparaatide metabolismi.

K-vitamiini antagonistidega ravitavad patsiendid

Kuna ravi ajal ZEPATIERiga võib maksafunktsioon muutuda, on soovitatav tähelepanelikult jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtust.

DAA-ravi mõju maksas metaboliseeritavatele ravimitele

Grasopreviiri nõrk inhibeeriv toime CYP3A ensüümile võib suurendada CYP3A substraatide kontsentratsioone. Lisaks võivad CYP3A substraatidest ravimite plasmakontsentratsioonid väheneda maksafunktsiooni paranemise tõttu DAA-ravi ajal, mis on seotud HCV kliirensiga. Seetõttu võib ravi ajal olla vajalik hoolikas jälgimine ja kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A substraatide (nt kaltsineuriini inhibiitorid) annuse potentsiaalne kohandamine, sest võimalik on ravimi kontsentratsioonide muutumine (vt tabel 2).

Koostoimed ZEPATIERi ja teiste ravimite vahel

Tabelis 2 on loetletud hinnangulised või võimalikud ravimkoostoimed. Üles- („↑“) või allapoole („↓“) suunatud nooled tähistavad ekspositsiooni muutusi, mille tõttu on nõutav selle ravimi taseme jälgimine/annuse muutmine, või koosmanustamine ei ole soovitatav/on vastunäidustatud. Horisontaalne („↔“) nool tähistab kliiniliselt olulise muutuse puudumist.

Kirjeldatud ravimkoostoimed põhinevad ZEPATIERi või eraldi elbasviiri (EBR) ja grasopreviiriga (GZR) läbi viidud uuringute tulemustel või on tegemist elbasviiri või grasopreviiri prognoositud koostoimetega. Tabel ei ole kõikehõlmav.

Tabel 2: Koostoimed teiste ravimitega ja annustamissoovitused

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
MAO HAPPEST VÄHENDAVALD RAVIMID		
<i>H2-retseptori antagonistid</i>		
Famotidiin (20 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üksikannus)/ grasopreviir (100 mg üksikannus)	↔ Elbasviir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C _{max} 1,11 (0,98; 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91; 1,17) ↔ Grasopreviir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C _{max} 0,89 (0,71; 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97; 1,30)	Annust ei ole vaja kohandada.
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>		
Pantoprasool (40 mg üks kord ööpäevas)/ elbasviir (50 mg üksikannus)/ grasopreviir (100 mg üksikannus)	↔ Elbasviir AUC 1,05 (0,93; 1,18) C _{max} 1,02 (0,92; 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92; 1,17) ↔ Grasopreviir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C _{max} 1,10 (0,89; 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02; 1,34)	Annust ei ole vaja kohandada.
<i>Antatsiidid</i>		
Alumiinium- või magneesiumhüdroksiid; kaltsiumkarbonaat	Koostoimet ei ole uuritud. <i>Oodatav:</i> ↔ Elbasviir ↔ Grasopreviir	Annust ei ole vaja kohandada.
ANTIARÜTMIKUMID		
Digoksiin (0,25 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)	↔ Digoksiin AUC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (P-gp inhibeerimine)	Annust ei ole vaja kohandada.
ANTIKOAGULANDID		
Dabigatraaneteksilat	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Oodatav:</i> ↑ Dabigatraan (P-gp inhibeerimine)	Manustamisel koos elbasviiriga võib suureneda dabigatraani kontsentratsioon, mis võib suurendada veritsuste riski. Soovitav on kliiniline ja laboratoorne jälgimine.
K-vitamiini antagonistid	Koostoimet ei ole uuritud.	Kõigi K-vitamiini antagonistide kasutamisel on soovitatav INRi hoolikas jälgimine. Selle põhjuseks on maksafunktsiooni muutus ravi ajal ZEPATIERiga.
ANTIKNVULSANDID		
Karbamasepiin Fenütoiin	Koostoimet ei ole uuritud. <i>Oodatav:</i> ↓ Elbasviir ↓ Grasopreviir (CYP3A või P-gp indutseerimine)	Koosmanustamine on vastunäidustatud.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
SEENEVASTASED RAVIMID		
Ketokonasool		
(400 mg suukaudselt üks kord ööpäevas)/ elbasviir (50 mg üksikannus)	↔ Elbasviir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60)	Koosmanustamine ei ole soovitatav.
(400 mg suukaudselt üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (100 mg üksikannus)	↑ Grasopreviir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (CYP3A inhibeerimine)	
MÜKOBAKTERITE VASTASED RAVIMID		
Rifampitsiin		
(600 mg veenisisene üksikannus)/ elbasviir (50 mg üksikannus)	↔ Elbasviir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53)	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
(600 mg veenisisene üksikannus)/ grasopreviir (200 mg üksikannus)	↑ Grasopreviir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C _{max} 10,94 (8,92; 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40; 2,24) (OATP1B inhibeerimine)	
(600 mg suukaudne üksikannus)/ elbasviir (50 mg üksikannus)	↔ Elbasviir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C _{max} 1,29 (1,06; 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03; 1,43)	
(600 mg suukaudne üksikannus)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↑ Grasopreviir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C _{max} 6,52 (5,16; 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53) (OATP1B inhibeerimine)	
(600 mg suu kaudu üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↔ Grasopreviir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C _{max} 1,16 (0,82; 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07; 0,13) (OATP1B inhibeerimine ja CYP3A indutseerimine)	
ASTMARAVIMID		
Montelukast (10 mg üksikannus)/ grasopreviir (200 mg üksikannus)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	Annust ei ole vaja kohandada.
ENDOTELIINI RETSEPTORI ANTAGONIST		
Bosentaan	Koostoimet ei ole uuritud. <i>Oodatav:</i> ↓ Elbasviir ↓ Grasopreviir (CYP3A või P-gp indutseerimine)	Koosmanustamine on vastunäidustatud.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
HCV VIIRUSE VASTASED RAVIMID		
Sofosbuviiir (400 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↔ Sofosbuviiir AUC 2,43 (2,12; 2,79) C _{max} 2,27 (1,72; 2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05; 1,21) C _{max} 0,87 (0,78; 0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43; 1,63)	Annust ei ole vaja kohandada.
TAIMSED PREPARAADID		
Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Koostoimet ei ole uuritud. Oodatav: ↓ Elbasviir ↓ Grasopreviir (CYP3A või P-gp indutseerimine)	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
HBV JA HIV VIIRUSE VASTASED RAVIMID: NUKLEOSIIDSED (NUKLEOTIIDSED) PÕÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID		
Tenofoviirdisoproksiilfumaraat		
(300 mg üks kord ööpäevas)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)	↔ Elbasviir AUC 0,93 (0,82; 1,05) C _{max} 0,88 (0,77; 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18; 1,05) ↔ Tenofoviir AUC 1,34 (1,23; 1,47) C _{max} 1,47 (1,32; 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18; 1,41)	Annust ei ole vaja kohandada.
(300 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↔ Grasopreviir AUC 0,86 (0,55; 1,12) C _{max} 0,78 (0,51; 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78; 1,01) ↔ Tenofoviir AUC 1,18 (1,09; 1,28) C _{max} 1,14 (1,04; 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10; 1,39)	
(300 mg üks kord ööpäevas)/elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)/grasopreviir (100 mg üks kord ööpäevas)	↔ Tenofoviir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
Lamivudiin Abakaviir Entekaviir	Koostoimet ei ole uuritud. <i>Oodativ:</i> ↔ Elbasviir ↔ Grasopreviir ↔ Lamivudiin ↔ Abakaviir ↔ Entekaviir	Annust ei ole vaja kohandada.
Emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas)	Koostoime uuringud elvitegraviiri/kobitsistaadi/ emtritsitabiini/ tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga (fikseeritud annuse kombinatsioon) ↔ Emtritsitabiin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	Annust ei ole vaja kohandada.
HIV VIIRUSE VASTASED RAVIMID: PROTEAASI INHIBIITORID		
Atasnaviir/ritonaviir		
(300 mg üks kord ööpäevas)/ ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)	↑ Elbasviir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51; 7,54) (kombineeritud mehhanism, sh CYP3A inhibeerimine) ↔ Atasnaviir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02; 1,29)	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
(300 mg üks kord ööpäevas)/ ritonaviir (100 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↑ Grasopreviir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C _{max} 6,24 (4,42; 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96; 17,02) (OATP1B ja CYP3A kombineeritud inhibeerimine) ↔ Atasnaviir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C _{max} 1,12 (1,01; 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13; 2,34)	

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
Darunaviir/ritonaviir		
(600 mg kaks korda ööpäevas)/ ritonaviir (100 mg kaks korda ööpäevas)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)	↔ Elbasviir AUC 1,66 (1,35; 2,05) C _{max} 1,67 (1,36; 2,05) C ₂₄ 1,82 (1,39; 2,39) ↔ Darunaviir AUC 0,95 (0,86; 1,06) C _{max} 0,95 (0,85; 1,05) C ₁₂ 0,94 (0,85; 1,05)	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
(600 mg kaks korda ööpäevas)/ ritonaviir (100 mg kaks korda ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↑ Grasopreviir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C _{max} 5,27 (4,04; 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33; 10,24) (OATP1B ja CYP3A kombineeritud inhibeerimine) ↔ Darunaviir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) C ₁₂ 1,00 (0,85; 1,18)	
Lopinaviir/ritonaviir		
(400 mg kaks korda ööpäevas)/ ritonaviir (100 mg kaks korda ööpäevas)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)	↑ Elbasviir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C _{max} 2,87 (2,29; 3,58) C ₂₄ 4,58 (3,72; 5,64) (kombineeritud mehhanism, sh CYP3A inhibeerimine) ↔ Lopinaviir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) C ₁₂ 1,07 (0,97; 1,18)	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
(400 mg kaks korda ööpäevas)/ ritonaviir (100 mg kaks korda ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↑ Grasopreviir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C _{max} 7,31 (5,65; 9,45) C ₂₄ 21,70 (12,99; 36,25) (OATP1B ja CYP3A kombineeritud inhibeerimine) ↔ Lopinaviir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C _{max} 0,97 (0,88; 1,08) C ₁₂ 0,97 (0,81; 1,15)	
Sakvinaaviir/ritonaviir Tiplanaviir/ritonaviir Atasanaaviir	Koostoimet ei ole uuritud. <i>Oodatav:</i> ↑ Grasopreviir (kombineeritud mehhanism, sh CYP3A inhibeerimine)	Koosmanustamine on vastunäidustatud.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
HIV VIIRUSE VASTASED RAVIMID: MITTENUKLEOSIIDSED HIV PÕÖRDTRANSKRIPTAASI INHIBIITORID		
Efavirens		
(600 mg üks kord ööpäevas)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)	↓ Elbasviir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C _{max} 0,55 (0,41; 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28; 0,59) (CYP3A või P-gp indutseerimine) ↔ Efavirens AUC 0,82 (0,78; 0,86) C _{max} 0,74 (0,67; 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87; 0,96)	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
(600 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↓ Grasopreviir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (CYP3A või P-gp indutseerimine) ↔ Efavirens AUC 1,00 (0,96; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	
Etraviriin	Koostoimet ei ole uuritud. <i>Oodativ:</i> ↓ Elbasviir ↓ Grasopreviir (CYP3A või P-gp indutseerimine)	Koosmanustamine on vastunäidustatud.
Rilpiviriin (25 mg üks kord ööpäevas)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↔ Elbasviir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C _{max} 1,07 (0,99; 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98; 1,11) ↔ Grasopreviir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93; 1,07) ↔ Rilpiviriin AUC 1,13 (1,07; 1,20) C _{max} 1,07 (0,97; 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
HIV VIIRUSE VASTASED RAVIMID: INTEGRAASI AHELÄ ÜLEKANDE INHIBIITORID		
Dolutegraviir (50 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↔ Elbasviir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C _{max} 0,97 (0,89; 1,05) C ₂₄ 0,98 (0,93; 1,03) ↔ Grasopreviir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C _{max} 0,64 (0,44; 0,93) C ₂₄ 0,86 (0,79; 0,93) ↔ Dolutegraviir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C _{max} 1,22 (1,05; 1,40) C ₂₄ 1,14 (0,95; 1,36)	Annust ei ole vaja kohandada.
Raltegraviir		
(400 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üksikannus)	↔ Elbasviir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C _{max} 0,89 (0,61; 1,29) C ₂₄ 0,80 (0,55; 1,16) ↔ Raltegraviir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C _{max} 1,09 (0,83; 1,44) C ₁₂ 0,99 (0,80; 1,22)	Annust ei ole vaja kohandada.
(400 mg kaks korda ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↔ Grasopreviir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C _{max} 0,85 (0,62; 1,16) C ₂₄ 0,90 (0,82; 0,99) ↔ Raltegraviir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C _{max} 1,46 (0,78; 2,73) C ₁₂ 1,47 (1,08; 2,00)	

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
HIV VIIRUSE VASTASED RAVIMID: MUUD		
Elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiilfumaraat (fikseeritud annuse kombinatsioon)		
elvitegraviir (150 mg üks kord ööpäevas)/ kobitsistaat (150 mg üks kord ööpäevas)/ emtritsitabiin (200 mg üks kord ööpäevas)/ tenofoviirdisoproksiilfumaraat (300 mg üks kord ööpäevas)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (100 mg üks kord ööpäevas)	↑ Elbasviir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C _{max} 1,91 (1,77; 2,05) C ₂₄ 2,38 (2,19; 2,60) (CYP3A ja OATP1B inhibeerimine) ↑ Grasopreviir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C _{max} 4,59 (3,70; 5,69) C ₂₄ 2,78 (2,48; 3,11) (CYP3A ja OATP1B inhibeerimine) ↔ Elvitegraviir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C _{max} 1,02 (0,93; 1,11) C ₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ Kobitsistaat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C _{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ Emtritsitabiin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25) ↔ Tenofoviir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C _{max} 1,25 (1,14; 1,37) C ₂₄ 1,20 (1,15; 1,26)	Koosmanustamine ZEPATIERiga ei ole soovitatav.
HMG-CoA REDUKTAASI INHIBIITORID		
Atorvastatiin		
(20 mg üksikannus)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↑ Atorvastatiin AUC 3,00 (2,42; 3,72) C _{max} 5,66 (3,39; 9,45) (peamiselt soole BCRP inhibeerimise tõttu) ↔ Grasopreviir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C _{max} 1,26 (0,83; 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)	Koos ZEPATIERiga manustamisel ei tohi atorvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg.
(10 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↑ Atorvastatiin AUC 1,94 (1,63; 2,33) C _{max} 4,34 (3,10; 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)	

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
Rosuvastatiin		
(10 mg üksikannus)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	<p>↑ Rosuvastatiin AUC 1,59 (1,33; 1,89) C_{max} 4,25 (3,25; 5,56) C₂₄ 0,80 (0,70; 0,91)</p> <p>(soole BCRP inhibeerimine)</p> <p>↔ Grasopreviir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C_{max} 1,13 (0,77; 1,65) C₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)</p>	Koos ZEPATIERiga manustamisel ei tohi rosuvastatiini ööpäevane annus ületada 10 mg.
(10 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	<p>↑ Rosuvastatiin AUC 2,26 (1,89; 2,69) C_{max} 5,49 (4,29; 7,04) C₂₄ 0,98 (0,84; 1,13)</p> <p>(soole BCRP inhibeerimine)</p> <p>↔ Elbasviir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C_{max} 1,11 (0,99; 1,26) C₂₄ 0,96 (0,86; 1,08)</p> <p>↔ Grasopreviir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C_{max} 0,97 (0,63; 1,50) C₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)</p>	
Fluvastatiin Lovastatiin Simvastatiin	<p>Koostoimet ei ole uuritud. <i>Oodatav:</i> ↑ Fluvastatiin (peamiselt soole BCRP inhibeerimise tõttu)</p> <p>↑ Lovastatiin (CYP3A inhibeerimine)</p> <p>↑ Simvastatiin</p> <p>(peamiselt soole BCRP inhibeerimise ja CYP3A inhibeerimise tõttu)</p>	Koos ZEPATIERiga manustamisel ei tohi fluvastatiini, lovastatiini või simvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg.
Pitavastatiin (1 mg üksikannus)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ Pitavastatiin AUC 1,11 (0,91; 1,34) C_{max} 1,27 (1,07; 1,52)</p> <p>↔ Grasopreviir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C_{max} 0,72 (0,57; 0,92) C₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)</p>	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
Pravastatiin (40 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ Pravastatiin AUC 1,33 (1,09; 1,64) C_{max} 1,28 (1,05; 1,55)</p> <p>↔ Elbasviir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,97 (0,92; 1,02)</p> <p>↔ Grasopreviir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C_{max} 1,42 (1,00; 2,03) C₂₄ 1,07 (0,99; 1,16)</p>	Annust ei ole vaja kohandada.
IMMUNOSUPRESSANDID		
Tsüklosporiin (400 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ Elbasviir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C_{max} 1,95 (1,84; 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98; 2,47)</p> <p>↑ Grasopreviir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C_{max} 17,00 (12,94; 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82; 4,09)</p> <p>(osaliselt OATP1B ja CYP3A inhibeerimise tõttu)</p> <p>↔ Tsüklosporiin AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,90 (0,85; 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)</p>	K koosmanustamine on vastunäidustatud.
Mükofenolaatmofetiil (1000 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ Elbasviir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C_{max} 1,07 (0,98; 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97; 1,14)</p> <p>↔ Grasopreviir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C_{max} 0,58 (0,42; 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89; 1,06)</p> <p>↔ Mükofenoolhape AUC 0,95 (0,87; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67; 1,07)</p>	Annust ei ole vaja kohandada.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
Prednisoon (40 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ Elbasviir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16; 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ Grasopreviir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10; 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ Prednisoon AUC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ Prednisoloon AUC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)</p>	Annust ei ole vaja kohandada.
Takroliimus (2 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ Elbasviir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88; 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83; 1,02)</p> <p>↔ Grasopreviir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83; 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87; 1,02)</p> <p>↑ Takroliimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52; 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49; 1,94)</p> <p>(CYP3A inhibeerimine)</p>	Kaasneva ravi alustamisel on soovitatav tihti kontrollida takroliimuse kontsentratsiooni täisveres ning jälgida patsienti neerufunktsiooni muutuste ja takroliimuse kõrvaltoimete suhtes. Ravi ajal võib olla vajalik hoolikas jälgimine ja takroliimuse annuse potentsiaalne kohandamine, sest takroliimuse kontsentratsioonid võivad väheneda seoses HCV kliirensiga.
KINAASI INHIBIITOR		
Sunitiniib	Koostoimeid ei ole uuritud. <i>Oodatav:</i> ↑ sunitiniib (võimalik, et soole BCRP inhibeerimise tõttu)	ZEPATIERi manustamine koos sunitiniibiga võib suurendada sunitiniibi kontsentratsioone, mis viib sunitiniibi kõrvaltoimete tekkeriski suurenemiseni. Kasutada ettevaatusega; sunitiniibi annus võib vajada kohandamist.

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
OPIOIDASENDUSRAVI		
Buprenorfiin/naloksoon		
(8 mg/2 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üksikannus)	<p>↔ Elbasviir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C_{max} 1,13 (0,87; 1,46) C₂₄ 1,22 (0,99; 1,51)</p> <p>↔ Buprenorfiin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C_{max} 0,94 (0,82; 1,08) C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09)</p> <p>↔ Naloksoon AUC 0,88 (0,76; 1,02) C_{max} 0,85 (0,66; 1,09)</p>	Annust ei ole vaja kohandada.
(8...24 mg/2...6 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ Grasopreviir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C_{max} 0,76 (0,40; 1,44) C₂₄ 0,69 (0,54; 0,88)</p> <p>↔ Buprenorfiin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C_{max} 0,90 (0,76; 1,07)</p>	
Metadoon		
(20...120 mg üks kord ööpäevas)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ R-metadoon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C_{max} 1,07 (0,95; 1,20) C₂₄ 1,10 (0,96; 1,26)</p> <p>↔ S-metadoon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C_{max} 1,09 (0,95; 1,25) C₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)</p>	Annust ei ole vaja kohandada.
(20...150 mg üks kord ööpäevas)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ R-metadoon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C_{max} 1,03 (0,96; 1,11)</p> <p>↔ S-metadoon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C_{max} 1,15 (1,07; 1,25)</p>	
SUUKAUDSED KONTRATSEPTIIVID		
Etinüülöstradiool (EE) / levonorgestreel (LNG)		
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG üksikannus)/ elbasviir (50 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ EE AUC 1,01 (0,97; 1,05) C_{max} 1,10 (1,05; 1,16)</p> <p>↔ LNG AUC 1,14 (1,04; 1,24) C_{max} 1,02 (0,95; 1,08)</p>	Annust ei ole vaja kohandada.
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG üksikannus)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	<p>↔ EE AUC 1,10 (1,05; 1,14) C_{max} 1,05 (0,98; 1,12)</p> <p>↔ LNG AUC 1,23 (1,15; 1,32) C_{max} 0,93 (0,84; 1,03)</p>	

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Toime ravimisisaldusele. AUC, C _{max} , C ₁₂ või C ₂₄ keskmine suhe (90% usaldusvahemik) (tõenäoline koostoime mehhanism)	Soovitused ZEPATIERi samaaegse manustamise kohta
FOSFAATE SIDUVAD AINED		
Kaltsiumatsetaat (2668 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üksikannus)/ grasopreviir (100 mg üksikannus)	↔ Elbasviir AUC 0,92 (0,75; 1,14) C _{max} 0,86 (0,71; 1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70; 1,09) ↔ Grasopreviir AUC 0,79 (0,68; 0,91) C _{max} 0,57 (0,40; 0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61; 0,99)	Annust ei ole vaja kohandada.
Sevelameerkarbonaat (2400 mg üksikannus)/ elbasviir (50 mg üksikannus)/ grasopreviir (100 mg üksikannus)	↔ Elbasviir AUC 1,13 (0,94; 1,37) C _{max} 1,07 (0,88; 1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02; 1,45) ↔ Grasopreviir AUC 0,82 (0,68; 0,99) C _{max} 0,53 (0,37; 0,76) C ₂₄ 0,84 (0,71; 0,99)	
RAHUSTID		
Midasolaam (2 mg üksikannus)/ grasopreviir (200 mg üks kord ööpäevas)	↔ Midasolaam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Annust ei ole vaja kohandada.
STIMULANDID		
Modafiniil	Koostoimet ei ole uuritud. <i>Oodatav:</i> ↓ Elbasviir ↓ Grasopreviir (CYP3A või P-gp indutseerimine)	Koosmanustamine on vastunäidustatud.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kui ZEPATIERi manustatakse koos ribaviriiniga, tuleb ribaviriini puhul kehtivat teavet kontratseptsiooni, rasedustestide, raseduse, imetamise ja fertiilsuse kohta järgida ka kombineeritud raviskeemi kasutamisel (lisateavet samaaegselt manustatava ravimi kohta vt selle ravimpreparaadi ravimi omaduste kokkuvõttest).

Rasestuda võivad naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Kui ZEPATIERi kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga, peavad rasestuda võivad naised või nende meessoost partnerid kasutama efektiivset kontratseptsiooni ravi ajal ja teatud aja jooksul pärast ravi lõppu.

Rasedus

Rasedatel ei ole ZEPATIERiga adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid läbi viidud. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Kuna loomade reproduktsiooniuringute tulemused ei ennusta alati inimestel avalduvat ravivastust, tohib ZEPATIERi kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas elbasviir või grasopreviir ja nende metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Loomkatsetest saadud farmakokineetilised andmed on näidanud elbasviiri ja grasopreviiri eritumist piima. Tuleb langetada otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või katkestada ravi/loobuda ravist ZEPATIERiga, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad inimestelt saadud andmed elbasviiri ja grasopreviiri toime kohta fertiilsusele. Loomkatsed ei näita elbasviiri või grasopreviiri kahjulikku toimet fertiilsusele elbasviiri või grasopreviiri ekspositsiooni väärtuste puhul, mis on suuremad inimestele soovitatava kliinilise annuse manustamisel saavutatavatest väärtustest (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ZEPATIER (manustatuna üks või kombinatsioonis ribaviriiniga) tõenäoliselt ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et ZEPATIERi ravi ajal on teatatud väsimusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

ZEPATIERi ohutust hinnati 3 platseebokontrolliga ja 7 kontrollita II ja III faasi kliinilise uuringu põhjal, kus osales ligikaudu 2000 kroonilise C-hepatiidi ja kompenseeritud maksahaigusega (maksatsirroosiga või –tsirroosita) isikut.

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini (rohkem kui 10%) teatatud kõrvaltoimeteks väsimus ja peavalu. Tõsisemaid kõrvaltoimeid (kõhuvalu, transitoorse isheemia hoog ja aneemia) esines vähem kui 1% ZEPATIERiga (ribaviriiniga ja ilma) ravitud isikutest. Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi jäädavalt vähem kui 1% ZEPATIERiga (ribaviriiniga ja ilma) ravitud isikutest. Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus ja kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamised olid kompenseeritud maksatsirroosiga isikute puhul võrreldavad ilma maksatsirroosita isikutel täheldatuga.

Elbasviiri/grasopreviiri ja ribaviriini uuringus olid elbasviir/grasopreviir + ribaviriin kombinatsiooni kasutamisel esinenud kõige sagedasemad kõrvaltoimed kooskõlas ribaviriini teadaoleva ohutusprofiiliga.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmised kõrvaltoimed tuvastati patsientidel, kes said ravi ZEPATIERiga, ilma ribaviriinita 12 nädala jooksul. Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 3: ZEPATIERi puhul tuvastatud kõrvaltoimed*

Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Sage	söögiisu vähenemine
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	
Sage	unetus, ärevus, depressioon
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage	peavalu
Sage	pearinglus
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Sage	iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, ülakõhuvalu, kõhuvalu,

	suukuivus, oksendamise
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Sage	kihelus, alopeetsia
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	
Sage	liigesevalu, lihasvalu
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Väga sage	väsimus
Sage	asteenia, ärrituvus

*12 nädala jooksul ZEPATIERiga, ilma ribaviriinita ravitud patsientide koondandmete alusel

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Laboratoorsed kõrvalekalded

Laboratoorsete näitajate muutusi on kirjeldatud tabelis 4.

Tabel 4: Valitud ravitekked laboratoorsed kõrvalekalded

Laboratoorne näitaja	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALAT (RÜ/l)	
5,1...10,0 x ULN [†] (3. aste)	6 (0,7%)
> 10,0 x ULN (4. aste)	6 (0,7%)
Üldbilirubiin (mg/dl)	
2,6...5,0 x ULN (3. aste)	3 (0,4%)
> 5,0 x ULN (4. aste)	0

*Põhineb 12 nädalat ZEPATIERiga, ilma ribaviriinita ravitud patsientide koondandmetel

[†]ULN: Analüüsi teostava labori normi ülempiir.

Hiline ALATi aktiivsuse suurenemine seerumis

Kliinilistes uuringutes, kus ZEPATIERi kasutati koos ribaviriiniga või ilma, ilmnes ravi kestusest sõltumata < 1%-l (13/1690) isikutest ALATi aktiivsuse suurenemine normiväärtustest kuni normivahemiku ülempiirist üle 5 korra suuremate väärtusteni, üldjuhul 8. ravinädalal või pärast seda (keskmine avaldumise aeg 10 nädalat, vahemik 6...12 nädalat). Selline hiline ALATi aktiivsuse suurenemine oli tüüpiliselt asümptomaatiline. Enamik hilise ALATi tõusu juhtusid taandus ZEPATIERiga ravi jätkamisel või pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4). Hilise ALATi aktiivsuse suurenemise esinemine oli sagedasem grasopreviiri suurema plasmakontsentratsiooniga isikutel (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2). Hilise ALATi aktiivsuse suurenemise esinemissagedust ei mõjutanud ravi kestus. Maksatsirroos ei olnud hilise ALATi aktiivsuse suurenemise riskitegur. Vähem kui 1% isikutest, kes said ravi ZEPATIERiga koos ribaviriiniga või ilma, esines ravi ajal ALATi aktiivsuse suurenemist >2,5...5 korda üle normi ülemise piiri; mainitud ALATi aktiivsuse suurenemiste tõttu ravi katkestamisi ei esinenud.

Lapsed

ZEPATIERi ohutuse hindamine 12-aastastel ja vanematel lastel põhineb IIB faasi avatud kliinilisest uuringust saadud andmetel. Uuringus osales 22 patsienti, kes said 12 nädala jooksul ravi ZEPATIERiga. Esinenud kõrvaltoimed olid kooskõlas nendega, mida täheldati ZEPATIERi kliinilistes uuringutes täiskasvanutel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Inimestel on ZEPATIERi üleannustamise kogemus piiratud. Suurim elbasviiri annus oli 200 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul ja suurim ühekordne annus oli 800 mg. Suurim grasopreviiri annus oli 1000 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul ja suurim ühekordne annus oli 1600 mg. Neis uuringutes tervete vabatahtlikega olid kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste sarnased platseeborühmades täheldatuga.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida patsienti kõrvaltoimete nähtude või sümptomite suhtes ja alustada sobivat sümptomaatilist ravi.

Hemodialüüsi abil ei saa elbasviiri ja grasopreviiri organismist eemaldada. Eeldatavasti ei saa elbasviiri ja grasopreviiri organismist eemaldada ka peritoneaaldialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, otsese toimega viirusvastased ained, viirusvastased ained HCV-infektsiooni raviks, ATC-kood: J05AP54.

Toimemehhanism

ZEPATIER sisaldab kahte otsese toimega viirusvastast ainet, millel on erinev toimemehhanism ja mittekattuv resistentsusprofiil, et toimida HCV elutsükli erinevatele etappidele.

Elbasviir inhibeerib NS5A-d, mis on vajalik viiruse RNA replikatsiooniks ja virioni moodustumiseks.

Grasopreviir inhibeerib NS3/4A proteaasi, mis on vajalik HCV kodeeritud polüproteiini proteolüütiliseks lõhustamiseks (mille tulemusena tekivad NS3, NS4A, NS4B, NS5A ja NS5B valkude küpsed vormid) ning viiruse replikatsiooniks. Biokeemilises analüüsis inhibeeris grasopreviir HCV genotüüpide 1a, 1b, 3 ja 4 rekombinantsete NS3/4A proteaasensüümide proteolüütilist aktiivsust IC₅₀ väärtustega vahemikus 4...690 pM.

Viirusvastane toime

Tabelis 5 on esitatud elbasviiri ja grasopreviiri 50% efektiivse kontsentratsiooni (EC₅₀) määrad võrreldes NS5A või NS3 järjestusi kodeerivate täispikkade või kimäärsete replikonidega referentsjärjestuste ja kliiniliste isolaatide järgi.

Tabel 5: Elbasviiri ja grasopreviiri aktiivsus vastavalt GT1a, GT1b ja GT4 referentsjärjestustele ja kliinilistele isolaatidele replikoni rakkudes

	Elbasviir	Grasopreviir
Referents	EC₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Kliinilised isolaadid	EC₅₀ mediaan (vahemik) nM	
GT1a	0,005 (0,003...0,009) ^a	0,8 (0,4...5,1) ^d
GT1b	0,009 (0,005...0,01) ^b	0,3 (0,2...5,9) ^e
GT4	0,0007 (0,0002...34) ^c	0,2 (0,11...0,33) ^a
Testitud isolaatide arv: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Resistentsus

Rakukultuuris

Genotüüpide 1a, 1b ja 4 rakukultuurides selekteerusid välja HCV replikonid, millel on vähenenud tundlikkus elbasviiri ja grasopreviiri suhtes.

Elbasviiri puhul vähendasid üksikud NS5A asendused Q30D/E/H/R, L31M/V ja Y93C/H/N HCV genotüüp 1a replikonides elbasviiri viirusvastast toimet 6...2000 korda. Genotüüp 1b replikonides vähendasid üksikud NS5A asendused L31F ja Y93H elbasviiri viirusvastast toimet 17 korda. Genotüüp 4 replikonides vähendasid üksikud NS5A asendused L30S, M31V ja Y93H elbasviiri viirusvastast toimet 3...23 korda. Üldiselt vähendasid elbasviirresistentsusega seotud asenduste kombinatsioonid HCV genotüüp 1a, 1b või 4 replikonides veelgi elbasviiri viirusvastast toimet.

Grasopreviiri puhul vähendasid üksikud NS3 asendused D168A/E/G/S/V HCV genotüüp 1a replikonides grasopreviiri viirusvastast toimet 2...81 korda. Genotüüp 1b replikonides vähendasid üksikud NS3 asendused F43S, A156S/T/V ja D168A/G/V grasopreviiri viirusvastast toimet 3...375 korda. Genotüüp 4 replikonides vähendasid üksikud NS3 asendused D168A/V grasopreviiri viirusvastast toimet 110...320 korda. Üldiselt vähendasid grasopreviirresistentsusega seotud asenduste kombinatsioonid HCV genotüüp 1a, 1b või 4 replikonides veelgi grasopreviiri viirusvastast toimet.

Kliinilistes uuringutes

II ja III faasi kliinilistes uuringutes elbasviiri/grasopreviiri või elbasviiri + grasopreviiri koos ribaviriiniga või ilma sisaldanud raviskeeme saanud isikute koondanalüüsi puhul tehti resistentsusanalüüsid 50-le isikule, kellel tekkis viirusvastase ravi ebaõnnestumine ja kelle kohta olid olemas järjestusandmed (6 raviagekse viirusvastase ravi ebaõnnestumise ja 44 ravijärgse relapsiga isikut).

Tabelis 6 on toodud nende isikute viiruspopulatsioonides täheldatud ravist tingitud asendused genotüüpide põhjal. Ravist tingitud asendused tuvastati mõlemas HCV ravimsihtmärgis 62%-l (23/37) 1a genotüübiga, 13%-l (1/8) 1b genotüübiga ja 40%-l (2/5) 4. genotüübiga isikutest.

Tabel 6: Ravist tingitud aminohappeasendused II ja III faasi kliinilistes uuringutes ZEPATIERi koos ribaviriiniga või ilma saanud isikute koondanalüüsi põhjal

Sihtmärk	Ravist tingitud aminohappeasendused	Genotüüp 1a N = 37 % (n)	Genotüüp 1b N = 8 % (n)	Genotüüp 4 N = 5 % (n)
NS5A	Ükskõik milline järgmistest NS5A asendustest: 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	Ükskõik milline järgmistest NS3 asendustest: 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)

*NS5A referentsjärjestused aminohappe positsioonis 28 on M (genotüüp 1a) ja L (genotüüp 1b ja genotüübid 4a ja 4d).

[†]NS5A referentsjärjestused aminohappe positsioonis 31 on L (genotüüp 1a ja genotüüp 1b) ja M (genotüübid 4a ja 4d).

[‡]NS5A referentsjärjestused aminohappe positsioonis 58 on H (genotüüp 1a) ja P (genotüüp 1b ja genotüübid 4a ja 4d).

Ristresistentsus

Elbasviir toimib *in vitro* genotüüp 1a NS5A asenduste M28V ja Q30L, genotüüp 1b asenduste L28M/V, R30Q, L31V, Y93C ja genotüüp 4 asenduse M31V vastu, mis põhjustavad resistentsust teiste NS5A inhibiitorite suhtes. Üldiselt võivad teised NS5A asendused, mis põhjustavad resistentsust NS5A inhibiitorite suhtes, põhjustada resistentsust ka elbasviiri suhtes. Elbasviiri suhtes resistentsust põhjustavad NS5A asendused võivad vähendada teiste NS5A inhibiitorite viirusvastast toimet.

Grasopreviir toimib *in vitro* järgmiste genotüüp 1a NS3 asenduste vastu, mis põhjustavad resistentsust teiste NS3/4A proteaasi inhibiitorite suhtes: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Grasopreviir toimib *in vitro* järgmiste genotüüp 1b NS3 asenduste vastu, mis põhjustavad resistentsust teiste NS3/4A proteaasi inhibiitorite suhtes: 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. Mõned NS3 asendused positsioonides A156 ja D168 põhjustavad grasopreviiri ja ka teiste NS3/4A proteaasi inhibiitorite viirusvastase toime vähenemist.

Asendused, mis on seotud resistentsusega NS5B inhibiitorite suhtes, ei mõjuta elbasviiri või grasopreviiri aktiivsust.

Resistentsusega seotud asenduste püsimine

Elbasviir- ja grasopreviirravist tingitud NS5A ja NS3 aminohappeasenduste püsimumist hinnati II ja III faasi uuringutes osalenud 1. genotüübiga isikutel, kelle viiruses oli ravist tingitud resistentsusega seotud asendus ravimisihmargis ja kelle kohta olid olemas vähemalt 24. ravijärgse nädala andmed, kasutades populatsiooni (või Sanger'i) sekveneerimist.

Ravist tingitud NS5A resistentsusega seotud asendustega viirusepopulatsioonid olid üldiselt palju püsivamad kui NS3 resistentsusega seotud asendused. NS5A resistentsusega seotud asendused püsisid 1a genotüübiga isikutel määrataval tasemel jälgimisperioodi 12. nädalal 95% isikutest (35/37) ja jälgimisperioodi 24. nädala andmetel 100% (9/9) isikutest. 1b genotüübiga isikutel püsisid NS5A resistentsusega seotud asendused määrataval tasemel jälgimisperioodi 12. nädalal 100% isikutest (7/7) ja jälgimisperioodi 24. nädala andmetel 100% (3/3) isikutest.

1a genotüübiga isikutel püsisid NS3 resistentsusega seotud asendused määrataval tasemel jälgimisperioodi 24. nädalal 31% (4/13) isikutest. 1b genotüübiga isikutel püsisid NS3 resistentsusega seotud asendused määrataval tasemel jälgimisperioodi 24. nädalal 50% (1/2) isikutest.

Ravist tingitud NS5A ja NS3 resistentsusega seotud asendustega 4. genotüübiga isikute piiratud arvu tõttu ei õnnestunud kindlaks teha ravist tingitud asenduste püsimumise tendentse selle genotüübiga isikutel.

ZEPATIERi resistentsusega seotud asendusi sisaldavate viiruste ilmumise või püsimumise kliinilised kaugmõjud on teadmata.

Ravieelsete HCV polümorfismide mõju ravivastusele

SVR12 saavutanud või viroloogilise ebaõnnestumise kriteeriumitele vastanud isikute koondanalüüsis hinnati NS5A polümorfismide (sh M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D ja Y93C/H/N) ja NS3 polümorfismide (asendused positsioonidel 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 ja 175), mis *in vitro* põhjustavad vastavalt elbasviiri ja grasopreviiri viirusvastase aktiivsuse rohkem kui 5-kordset vähenemist, esinemust ja mõju. Täheldatud erinevused ravivastustes vastavalt raviskeemidele spetsiifilistes patsiendirühmades ravieelsete NS5A või NS3 polümorfismide olemasolul ja puudumisel on kokku võetud tabelis 7.

Tabel 7: SVR määrad 1a genotüübiga, 1b genotüübiga või ravikogenud 4. genotüübiga isikutel, kellel ravieelselt esinesid NS5A või NS3 polümorfismid

	SVR12 sõltuvalt raviskeemist			
	ZEPATIER, 12 nädalat		ZEPATIER + RBV, 16 nädalat	
Patsiendi-populatsioon	Ilma ravieelsete NS5A polümorfismideta isikud,* % (n/N)	Ravieelsete NS5A polümorfismidega isikud,* % (n/N)	Ilma ravieelsete NS5A polümorfismideta isikud,* % (n/N)	Ravieelsete NS5A polümorfismidega isikud,* % (n/N)
1a genotüüp [†]	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
1b genotüüp [‡]	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Ilma ravieelsete NS3 polümorfismideta isikud,[¶] % (n/N)	Ravieelsete NS3 polümorfismidega isikud,[¶] % (n/N)		
4. genotüüp (ravikogenud) [#]	86% (25/29)	100% (7/7)		

*NS5A polümorfismid (põhjastavad elbasviiri toime > 5-kordset nõrgenemist), sh M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D ja Y93C/H/N
[†]Ravieelsete NS5A polümorfismidega 1a genotüübiga isikute esinemus koondanalüüsis oli 7% (55/825)
[‡]Ravieelsete NS5A polümorfismidega 1b genotüübiga isikute esinemus koondanalüüsis oli 14% (74/540)
[¶]NS3 polümorfismideks loeti kõik juhud, kui esines mis tahes aminohappe asendus positsioonidel 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 ja 175
[#] Ravieelsete NS3 polümorfismidega 4. genotüübiga isikute esinemus koondanalüüsis oli 19% (7/36)

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Elbasviiri/grasopreviiri (manustatud samaaegselt fikseeritud annusekombinatsioonina; EBR/GZR) või elbasviiri + grasopreviiri (manustatud samaaegselt eraldi toimeainetena; EBR + GZR) ohutust ja efektiivsust on hinnatud 8 kliinilises uuringus täiskasvanutel ja 1 kliinilises uuringus lastel; neis kokku osales ligikaudu 2000 isikut (vt tabel 8).

Tabel 8: ZEPATIERiga läbi viidud uuringud

Uuring	Populatsioon	Uuringurühmad ja kestus (ravitud isikute arv)	Täiendavad andmed uuringu kohta
C-EDGE TN (topelt-pimendatud)	GT 1, 4, 6 TN maksatsirroosi ga või ilma	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR* 12 nädala jooksul (N=316) Platseebo 12 nädala jooksul (N=105) 	Platseebokontrolliga uuring, milles isikud randomiseeriti vahekorras 3:1 saama EBR/GZR 12 nädala jooksul (kohese ravi rühm (ITG, <i>immediate treatment group</i>)) või platseebot 12 nädala jooksul, millele järgnes avatud ravi EBR/GZR-ga 12 nädala jooksul (edasilükatud ravi rühm (DTG, <i>deferred treatment group</i>)).
C-EDGE COINFECTION (avatud)	GT 1, 4, 6 TN maksatsirroosi ga või ilma HCV/HIV-1 koinfektsioon	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR 12 nädala jooksul (N=218) 	

Uuring	Populatsioon	Uuringurühmad ja kestus (ravitud isikute arv)	Täiendavad andmed uuringu kohta
C-SURFER (topelt-pimendatud)	GT 1 TN või TE maksatsirroosi ga või ilma Krooniline neeruhaigus	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* 12 nädala jooksul (N=122) Platseebo 12 nädala jooksul (N=113) 	Platseebokontrolliga uuring 4. staadiumi (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m ²) või 5. staadiumi (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²) kroonilise neeruhaigusega isikutel (sh hemodialüüsi saavad isikud). Isikud randomiseeriti vahekorras 1:1 ühte järgmistest ravirühmadest: EBR + GZR 12 nädala jooksul (ITG) või platseebo 12 nädala jooksul, millele järgnes avatud EBR/GZR ravi 12 nädala jooksul (DTG). Lisaks said 11 isikut avatud EBR + GZR ravi 12 nädala jooksul (intensiivse farmakokineetika rühm).
C-WORTHY (avatud)	GT 1, 3 TN maksatsirroosi ga või ilma TE ilma ravivastuseta, maksatsirroosi ga või ilma TN HCV/HIV-1 koinfektsioon ilma maksatsirroosi ta	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* 8, 12 või 18 nädala jooksul (vastavalt N=31, 136 ja 63) EBR* + GZR* + RBV[†] 8, 12 või 18 nädala jooksul (vastavalt N=60, 152 ja 65) 	<p>Mitme uuringurühmaga mitmeastmeline uuring.</p> <p>GT 1b infektsiooniga ja ilma maksatsirroosita isikud randomiseeriti vahekorras 1:1 saama EBR + GZR ravi koos RBV-ga või ilma 8 nädala jooksul.</p> <p>GT 3 infektsiooniga ja ilma maksatsirroosita ravinaivsed isikud randomiseeriti saama EBR + GZR koos RBV-ga 12 või 18 nädala jooksul.</p> <p>GT 1 infektsiooniga ja maksatsirroosiga või -tsirroosita ravinaivsed isikud (kellel esines HCV/HIV-1 koinfektsioon või mitte) või peg-IFN + RBV kasutamisel ravivastust mittesaavutanud isikud randomiseeriti saama EBR + GZR koos RBV-ga või ilma 8, 12 või 18 nädala jooksul.</p>
C-SCAPE (avatud)	GT 4, 6 TN ilma maksatsirroosi ta	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* 12 nädala jooksul (N=14) EBR* + GZR* + RBV[†] 12 nädala jooksul (N=14) 	Isikud randomiseeriti ravirühmadesse vahekorras 1:1.
C-EDGE TE (avatud)	GT 1, 4, 6 TE maksatsirroosi ga või ilma ning HCV/HIV-1 ko-infektsiooniga või ilma	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR 12 või 16 nädala jooksul (vastavalt N=105 ja 105) EBR/GZR + RBV[†] 12 või 16 nädala jooksul (vastavalt N=104 ja 106) 	Isikud randomiseeriti ravirühmadesse vahekorras 1:1:1:1.

Uuring	Populatsioon	Uuringurühmad ja kestus (ravitud isikute arv)	Täiendavad andmed uuringu kohta
C-SALVAGE (avatud)	GT 1 TE HCV proteaasi inhibiitorit sisaldava raviskeemiga [‡] , maksatsirroosi ga või ilma	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* + RBV[†] 12 nädala jooksul (N=79) 	Isikud, kellel oli ebaõnnestunud eelnev ravi botsepreviiri, simepreviiri või telapreviiriga kombinatsioonis peg-IFN + RBV-ga, said EBR + GZR ja RBV-ga ravi 12 nädala jooksul.
C-EDGE COSTAR (topelt-pimendatud)	GT 1, 4, 6 TN maksatsirroosi ga või ilma Ravi opiaadi agonistiga	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR 12 nädala jooksul (N=201) Platseebo 12 nädala jooksul (N=100) 	Platseebokontrolliga uuring, milles isikud randomiseeriti vahekorras 2:1 saama EBR/GZR 12 nädala jooksul (ITG) või platseebot 12 nädala jooksul koos sellele järgneva avatud raviga EBR/GZR-ga 12 nädala jooksul (DTG). Isikuid ei välistatud ega kõrvaldatud uuringust uriini narkotestide positiivse vastuse alusel.
MK-5172A-079 (avatud)	GT 1, 4 TN või TE lapsed	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR 12 nädala jooksul (N=22) 	Randomiseerimata üheharuline avatud uuring eelnevalt ravimata või eelnevalt ravitud lastel, milles osales 22 last vanuses 12 aastat kuni < 18 aastat, kellel oli krooniline C-hepatiidi GT 1 või 4 infektsioon ilma maksatsirroosita ja kes said EBR/GZR 12 nädala jooksul.

GT = genotüüp

TN = ravinaiivne ehk varem ravimata

TE = ravikogenud ehk varem ravi saanud (ebaõnnestunud eelnev ravi interferooni [IFN] või alfa-peginterferooniga [peg-IFN] koos ribaviriiniga [RBV] või ilma või eelneva ravi talumatus)

* EBR = elbasviir 50 mg; GZR = grasopreviir 100 mg; EBR/GZR = koosmanustamine fikseeritud annusekombinatsioonina; EBR + GZR = eraldi ravimite koosmanustamine

[†]RBV-d manustati ööpäevases koguanuses 800...1400 mg lähtuvalt kehakaalust (vt lõik 4.2)

[‡]Ebaõnnestunud eelnev ravi botsepreviiri, telapreviiri või simepreviiriga kombinatsioonis peg-IFN-i + RBV-ga

Kõikides uuringutes oli esmane tulemusnäitaja püsiv viirusvastus (SVR), mida defineeriti kui HCV RNA taset allpool kvantitatiivse määramise alampiiri (*lower limit of quantification*, LLOQ: 15 HCV RNA RÜ/ml, välja arvatud uuringutes C-WORTHY ja C-SCAPE [25 HCV RNA RÜ/ml]) 12. ravijärgsel nädalal (SVR12).

1b/1 muu genotüübiga isikute mediaanvanus oli 55 aastat (vahemik: 22 kuni 82); 61% olid meessoost; 60% olid valged; 20% olid mustanahalised või afroameerika päritolu; 6% olid hispaania või latiino päritolu; 82% olid ravinaiivsed; 18% olid ravikogenud; kehamassi indeksi mediaan oli 26 kg/m²; 64%-l oli ravieelne HCV RNA tase üle 800 000 IU/ml; 22%-l oli maksatsirroos; 71%-l olid mitte-C/C IL28B alleelid (CT või TT); 18%-l oli HCV/HIV-1 koinfektsioon.

Ravitulemused 1b genotüübiga isikutel, kes said 12 nädala jooksul ravi elbasviiri/grasopreviiriga, on esitatud tabelis 9.

Tabel 9: SVR 1b[†] genotüübiga isikutel[¶]

Ravieelsed parameetrid	SVR
	EBR ja GZR 12 nädalat (N = 312)
SVR	96% (301/312)
Tulemus ilma SVR-ta isikutel	
Raviaegne ebaõnnestumine*	0% (0/312)
Relaps	1% (4/312)
Muu [‡]	2% (7/312)
SVR maksatsirroosi staatuse järgi	
Maksatsirroosita	95% (232/243)
Maksatsirroosiga	100% (69/69)

[†]Hõlmab nelja isikut, kellel oli 1. genotüübi alatüüp, mis ei olnud 1a ega 1b.

[¶]Hõlmab uuringutes C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY ja C-SURFER osalenud isikuid.

*Hõlmab virooloogilise läbimurdega isikuid.

[‡]Muu hõlmab isikuid, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu, kelle jälgimine katkes või kes lahkusid uuringust.

1a genotüübiga isikute mediaanvanus oli 54 aastat (vahemik: 19 kuni 76); 71% olid meessoost; 71% olid valged; 22% olid mustanahalised või afroameerika päritolu; 9% olid hispaania või latiino päritolu; 74% olid ravinaiivsed; 26% olid ravikogenud; kehamassi indeksi mediaan oli 27 kg/m²; 75%-l oli ravieelne HCV RNA tase üle 800 000 IU/ml; 23%-l oli maksatsirroos; 72%-l olid mitte-C/C IL28B alleelid (CT või TT); 30%-l oli HCV/HIV-1 koinfektsioon.

Ravitulemused 1a genotüübiga isikutel, kes said 12 nädala jooksul ravi elbasviiri/grasopreviiriga või 16 nädala jooksul elbasviiri/grasopreviiri ja ribaviriiniga, on esitatud tabelis 10.

Tabel 10: SVR 1a genotüübiga isikutel[¶]

Ravieelsed parameetrid	SVR	
	EBR ja GZR 12 nädalat N=519	EBR ja GZR + RBV 16 nädalat N=58
SVR	93% (483/519)	95% (55/58)
Tulemus ilma SVR-ta isikutel		
Raviaegne ebaõnnestumine*	1% (3/519)	0% (0/58)
Relaps	4% (23/519)	0% (0/58)
Muu [‡]	2% (10/519)	5% (3/58)
SVR maksatsirroosi staatuse järgi		
Maksatsirroosita	93% (379/408)	92% (33/36)
Maksatsirroosiga	94% (104/111)	100% (22/22)
SVR ravieelsete NS5A resistentusega seotud polümorfismide olemasolu järgi ^{†, §}		
...Puuduvad	97% (464/476)	100% (51/51)
...Olemas	53% (16/30)	100% (4/4)
SVR ravieelse HCV RNA taseme järgi		
<=800 000 IU/ml	98% (135/138)	100% (9/9)
...>800 000 IU/ml	91% (348/381)	94% (46/49)

[¶]Hõlmab uuringutes C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY ja C-SURFER osalenud isikuid.

*Hõlmab virooloogilise läbimurdega isikuid.

[‡]Muu hõlmab isikuid, kes katkestasid ravi kõrvaltoimete tõttu, kelle jälgimine katkes või kes lahkusid uuringust.

[†]Hõlmab isikuid, kelle kohta olid olemas ravieelsed sekvencerimise andmed ning kes kas saavutasid SVR12 või vastasid virooloogilise ebaõnnestumise kriteeriumitele.

[§]GT1a N5SA polümorfismid: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D ja Y93C/H/N.

4. genotüübiga isikute mediaanvanus oli 51 aastat (vahemik: 28 kuni 75); 66% olid meessoost; 88% olid valged; 8% olid mustanahalised või afroameerika päritolu; 11% olid hispaania või latiino päritolu; 77% olid ravinaiivsed; 23% olid ravikogenud; kehamassi indeksi mediaan oli 25 kg/m²; 56%-l oli

ravieelne HCV RNA tase üle 800 000 IU/ml; 22%-l oli maksatsirroos; 73%-l olid mitte-C/C IL28B alleelid (CT või TT); 40%-l oli HCV/HIV-1 koinfektsioon.

Ravitulemused 4. genotüübiga isikutel, kes said 12 nädala jooksul ravi elbasviiri/grasopreviiriga või 16 nädala jooksul elbasviiri/grasopreviiri ja ribaviriiniga, on esitatud tabelis 11.

Tabel 11: SVR 4. genotüübiga isikutel[¶]

Ravieelsed parameetrid	SVR	
	EBR ja GZR 12 nädalat N=65	EBR ja GZR + RBV 16 nädalat N=8
SVR	94% (61/65)	100% (8/8)
Tulemus ilma SVR-ta isikutel		
Raviaegne ebaõnnestumine*	0% (0/65)	0% (0/8)
Relaps [†]	3% (2/65)	0% (0/8)
Muu [‡]	3% (2/65)	0% (0/8)
SVR maksatsirroosi staatuse järgi		
Maksatsirroosita [§]	96% (51/53)	100% (4/4)
Maksatsirroosiga	83% (10/12)	100% (4/4)
SVR ravieelse HCV RNA taseme järgi		
<=800 000 IU/ml [‡]	93% (27/29)	100% (3/3)
...>800 000 IU/ml [‡]	94% (34/36)	100% (5/5)

[¶]Hõlmab uuringutes C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE ja C-SCAPE osalenud isikuid.

*Hõlmab viroloogilise läbimurdega isikuid.

[†]Mõlemal relapsiga isikul oli ravieelne HCV RNA tase >800 000 IU/ml

[‡]Mõlemal isikul, kes ei saavutanud SVR muul põhjusel kui viroloogiline ebaõnnestumine, oli ravieelne HCV RNA tase <=800 000 IU/ml.

[§]Hõlmab 1 isikut, kelle maksatsirroosi staatus uuringus C-SCAPE oli „teadmata“.

Kliiniline uuring 1. genotüübi kroonilise C-hepatiidiga ja kauglearenenud kroonilise neeruhaigusega isikutel

Uuringus C-SURFER saavutas SVR 94% (115/122) isikutest, kes said 12 nädala jooksul EBR + GZR.

Lapsed

ZEPATIERi efektiivsust hinnati avatud kliinilises uuringus 22 lapsel vanuses 12 aastat kuni < 18 aastat, kellele manustati ZEPATIERi 12 nädala jooksul. Uuringus osalemisest välistati HCV GT1a infektsiooniga isikud, kellel esines üks või enam ravieelset NS5A resistentsusega seotud asendust.

Eelnevalt ravimata või eelnevalt ravitud patsiendid vanuses 12 aastat kuni < 18 aastat, kellel esines 1. või 4. genotüübi krooniline C-hepatiit ilma maksatsirroosita, said selles uuringus ravi ZEPATIERiga 12 nädala jooksul. Vanuse mediaan oli 13,5 aastat (vahemik: 12...17); 50% olid naissoost; 95% olid valgest rassist; kehakaal oli vahemikus 28,1 kg kuni 96,5 kg; 95,5%-l oli genotüüp 1 ja 4,5%-l oli genotüüp 4; 63,6% ei olnud varem ravi saanud, 36,4% olid varem ravitud; 45,5%-l olid ravieelsed HCV RNA tasemed üle 800 000 RÜ/ml. Üldine SVR12 määr oli 100% (22/22). Ohutus, farmakokineetika ja efektiivsus olid selles uuringus võrreldavad täiskasvanutel täheldatutega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast elbasviiri/grasopreviiri manustamist HCV-infektsiooniga isikutele on elbasviiri maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja (T_{max}) mediaan 3 tundi (vahemik 3...6 tundi); grasopreviiri maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja (T_{max}) mediaan 2 tundi (vahemik 30 minutit kuni 3 tundi). Hinnanguline elbasviiri absoluutne biosaadavus on 32%. Pärast 200 mg üksikannuse

manustamist oli grasopreviiri absoluutne biosaadavus vahemikus 15...27% ja pärast 200 mg annuse korduvat manustamist vahemikus 20...40%.

Võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga, viis elbasviiri/grasopreviiri üksikannuse manustamine tervetele isikutele koos suure rasvasisaldusega einega (900 kcal, sellest 500 kcal rasvast) elbasviiri AUC_{0-inf} ja C_{max} väärtuste vähenemiseni ligikaudu 11% ja 15% võrra ning grasopreviiri AUC_{0-inf} ja C_{max} väärtuste ligikaudu 1,5- ja 2,8-kordse suurenemiseni. Need elbasviiri ja grasopreviiri ekspositsiooni erinevused ei ole kliiniliselt olulised, seetõttu võib elbasviiri/grasopreviiri manustada koos toiduga või ilma.

Elbasviiri farmakokineetika on sarnane tervetel isikutel ja HCV-infektsiooniga isikutel. Grasopreviiri suukaudse ekspositsiooni väärtused on HCV-infektsiooniga isikutel ligikaudu 2 korda suuremad kui tervetel isikutel.

Populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise põhjal ilma maksatsirroosita HCV-infektsiooniga isikutel olid elbasviiri geomeetrilised keskmised tasakaaluseisundi AUC_{0-24} ja C_{max} väärtused 50 mg manustamisel vastavalt 2180 nM•h ja 137 nM ning grasopreviiri geomeetrilised keskmised tasakaaluseisundi AUC_{0-24} ja C_{max} väärtused 100 mg manustamisel vastavalt 1860 nM•h ja 220 nM. Pärast elbasviiri/grasopreviiri üks kord ööpäevas manustamist HCV-infektsiooniga isikutele saabusid elbasviiri ja grasopreviiri tasakaaluseisundid ligikaudu 6 päeva jooksul.

Jaotumine

Elbasviir ja grasopreviir seonduvad ulatuslikult (vastavalt > 99,9% ja 98,8% ulatuses) inimese plasmavalkudega. Nii elbasviir kui grasopreviir seonduvad inimese seerumi albumiini ja α 1-happelise glükoproteiiniga. Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole seonduvus plasmavalkudega märkimisväärselt muutunud.

Eliminatsioon

Geomeetiline keskmine näiline terminaalne poolväärtusaeg (% geomeetiline keskmine variatsioonikordaja) on 50 mg elbasviiri manustamisel ligikaudu 24 (24%) tundi ja 100 mg grasopreviiri manustamisel HCV-infektsiooniga isikutele ligikaudu 31 (34%) tundi.

Biotransformatsioon

Elbasviiri ja grasopreviiri eliminatsioon toimub osaliselt oksüdatiivse metabolismi teel, peamiselt CYP3A vahendusel. Inimese plasmas ei ole elbasviiri või grasopreviiri tsirkuleerivaid metaboliite tuvastatud.

Eritumine

Elbasviiri ja grasopreviiri põhiline eliminatsioonitee on roojaga; peaaegu kogu (> 90%) radioloogiliselt märgistatud annus eritus roojaga ja < 1% annusest uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Elbasviiri farmakokineetika oli ligikaudu proportsionaalne annusega vahemikus 5...100 mg üks kord ööpäevas. Grasopreviiri farmakokineetika suurenes enam kui proportsionaalselt annusega vahemiku 10...800 mg manustamisel üks kord ööpäevas HCV-infektsiooniga isikutele.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Neerukahjustus

Ilma HCV-infektsioonita raske neerukahjustusega ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) isikutel, kes ei saanud dialüüsi, suurenesid elbasviiri ja grasopreviiri AUC väärtused vastavalt 86% ja 65% võrra võrreldes ilma HCV-infektsioonita ja normaalse neerufunktsiooniga ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²) isikutega. Ilma HCV-infektsioonita dialüüsisist sõltuva raske neerukahjustusega isikutel ei muutunud elbasviiri ja

grasopreviiri AUC väärtused normaalse neerufunktsiooniga isikutega võrreldes. Elbasviiri kontsentratsioonid ei olnud dialüsaadis kvantitatiivselt määratavad. 4 tundi kestnud dialüüsi jooksul leiti dialüsaadis vähem kui 0,5% grasopreviirist.

HCV-infektsiooniga patsientide populatsiooni farmakokineetilises analüüsis olid elbasviiri ja grasopreviiri AUC väärtused vastavalt 25% ja 10% suuremad dialüüsist sõltuvatel ning vastavalt 46% ja 40% suuremad dialüüsist mittesõltuvatel raske neerukahjustusega isikutel võrreldes elbasviiri ja grasopreviiri AUC väärtustega, mida täheldati ilma raske neerukahjustuseta isikutel.

Maksakahjustus

Ilma HCV-infektsioonita kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A [CP-A], skoor 5...6) isikutel vähenesid elbasviiri AUC_{0-inf} väärtused 40% ja grasopreviiri tasakaaluseisundi AUC_{0-24} väärtused suurenesid 70% võrreldes sobitatud taustaga tervete isikutega.

Ilma HCV-infektsioonita mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B [CP-B], skoor 7...9) ja raske maksakahjustusega (Child-Pugh C [CP-C], skoor 10...15) isikutel vähenesid elbasviiri AUC väärtused vastavalt 28% ja 12%, samas kui grasopreviiri tasakaaluseisundi AUC_{0-24} väärtused suurenesid vastavalt 5 korda ja 12 korda võrreldes sobitatud taustaga tervete isikutega (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

II ja III faasi uuringutes osalenud HCV-infektsiooniga patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüs näitasid grasopreviiri tasakaaluseisundi AUC_{0-24} väärtuste suurenemist ligikaudu 65% kompenseeritud maksatsirroosiga HCV-infektsiooniga patsientidel (kõik CP-A), võrreldes ilma maksatsirroosita HCV-infektsiooniga patsientidega, samas kui elbasviiri tasakaaluseisundi AUC väärtused olid sarnased (vt lõik 4.2).

Lapsed

Elbasviiri ja grasopreviiri farmakokineetikat on hinnatud 22 lapsel vanuses 12 või enam aastat, kellele manustati ZEPATIERi ööpäevane annus (50 mg elbasviiri/100 mg grasopreviiri). Elbasviiri ja grasopreviiri ekspositsioonid lastel olid võrreldavad täiskasvanutel täheldatutega.

12-aastastel ja vanematel lastel olid elbasviiri geomeetrilised keskmised tasakaaluseisundi $AUC_{0...24}$ ja C_{max} 50 mg annuse puhul vastavalt 2410 nM•h ja 190 nM ning grasopreviiri geomeetrilised keskmised tasakaaluseisundi $AUC_{0...24}$ ja C_{max} 100 mg annuse puhul vastavalt 1450 nM•h ja 246 nM.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal on elbasviiri ja grasopreviiri AUC väärtused ≥ 65 -aastastel isikutel hinnanguliselt vastavalt 16% ja 45% suuremad kui alla 65-aastastel isikutel. Need muutused ei ole kliiniliselt olulised, seetõttu ei ole soovitatav elbasviiri/grasopreviiri annuse kohandamine vanuse põhjal (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Sugu

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal on elbasviiri ja grasopreviiri AUC väärtused naistel hinnanguliselt vastavalt 50% ja 30% suuremad kui meestel. Need muutused ei ole kliiniliselt olulised, seetõttu ei ole soovitatav elbasviiri/grasopreviiri annuse kohandamine soo põhjal (vt lõik 4.4).

Kehakaal/KMI

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal puudus kehakaalu mõju elbasviiri farmakokineetikale. Grasopreviiri AUC väärtused on hinnanguliselt 15% suuremad 53 kg kehakaaluga isikutel võrreldes 77 kg kehakaaluga isikutega. See muutus ei ole grasopreviiri puhul kliiniliselt oluline. Seetõttu ei ole soovitatav elbasviiri/grasopreviiri annuse kohandamine kehakaalu/KMI põhjal (vt lõik 4.4).

Rass/etniline kuuluvus

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal on elbasviiri ja grasopreviiri AUC väärtused asiaatidel hinnanguliselt vastavalt 15% ja 50% suuremad kui valge rassi esindajatel. Elbasviiri ja grasopreviiri ekspositsiooni populatsiooni farmakokineetilised näitajad olid võrreldavad valge rassi

esindajatel ja mustanahalistel/afroameeriklastel. Need muutused ei ole kliiniliselt olulised, seetõttu ei ole soovitatav elbasviiri/grasopreviiri annuse kohandamine rassi/etnilise kuuluvuse põhjal (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Grasopreviiri ja elbasviiri farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid üksnes ekspositsioonide juures, mis ületasid piisavalt maksimaalseid ekspositsioone inimestel, mis tähendab, et nende tähendus kliinilisel kasutamisel on ebaoluline. Grasopreviiri ja elbasviiriga ei ole läbi viidud kartsinogeensuse uuringuid.

Embrüofetaalne ja postnataalne areng

Elbasviir

Elbasviiri manustati rottidele ja küülikutele, ilma et see oleks kahjustanud embrüofetaalset või postnataalset arengut, kuni suurimate testitud annusteni (mis rottidel ja küülikutel ületasid inimese ekspositsiooni vastavalt ligikaudu 9- ja 17-kordselt). On tõestatud, et elbasviir läbib rottide ja küülikute platsentaarbarjääri. Elbasviir eritus lakteerivate rottide piima 4-kordses kontsentratsioonis võrreldes emaslooma plasmakontsentratsiooniga.

Grasopreviir

Grasopreviiri manustati rottidele ja küülikutele, ilma et see oleks kahjustanud embrüofetaalset või postnataalset arengut, kuni suurimate testitud annusteni (mis rottidel ja küülikutel ületasid inimese ekspositsiooni vastavalt ligikaudu 79- ja 39-kordselt). On tõestatud, et grasopreviir läbib rottide ja küülikute platsentaarbarjääri. Grasopreviir eritus lakteerivate rottide piima < 1-kordses kontsentratsioonis võrreldes emaslooma plasmakontsentratsiooniga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Natriumlaurüülsulfaat
Vitamiin E polüetüleenglükoolosuksinaat
Kopovidoon
Hüpromelloos
Mikrokristalliline tselluloos
Mannitool (E421)
Laktoosmonohüdraat
Natriumkroskarmelloos
Natriumkloriid
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos
Titaandioksiid
Triatsetiin
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud pappkarpi, mis sisaldab kahte (2) papist ümbrikut, millest kumbki sisaldab kahte (2) 7 tabletiga alumiiniumblitrit; kokku on karbis 28 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1119/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. juuli 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 6. mai 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZEPATIER 50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
elbasviir/grasopreviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg elbasviiri ja 100 mg grasopreviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja naatriumi.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1119/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ZEPATIER

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Sisetasku

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZEPATIER 50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
elbasviir/grasopreviir

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg elbasviiri ja 100 mg grasopreviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja naatriumi.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
14 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

E
T
K
N
R
L
P

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

MSD + logo

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1119/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ZEPATIER

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER, MIS ON LIIMITUD SISETASKUSSE**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ZEPATIER
elbasviir/grasopreviir
elbasvirum/grazoprevirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MSD logo

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ZEPATIER 50 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid elbasviir/grasopreviir

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ZEPATIER ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ZEPATIERi võtmist
3. Kuidas ZEPATIERi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ZEPATIERi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ZEPATIER ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on ZEPATIER

ZEPATIER on viirusvastane ravim, mis sisaldab kahte toimeainet – elbasviiri ja grasopreviiri.

Milleks ZEPATIERi kasutatakse

ZEPATIERi kasutatakse kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanutel ja lastel alates 12 aasta vanusest, kehakaaluga vähemalt 30 kg.

Kuidas ZEPATIER toimib

C-hepatiit on C-viiruse poolt põhjustatud maksapõletik. Ravimis sisalduvad toimeained toimivad koos, blokeerides kaht erinevat valku, mida C-hepatiidi viirus vajab kasvamiseks ja paljunemiseks. Ravim võimaldab C-hepatiidi viiruse püsivalt organismist eemaldada.

ZEPATIERi võetakse mõnikord koos teise ravimi – ribaviiriniga.

On väga tähtis, et te loeksite läbi ka koos ZEPATIERiga võetavate teiste ravimite pakendi infolehed. Kui teil on küsimusi oma ravimite kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

2. Mida on vaja teada enne ZEPATIERi võtmist

ZEPATIERi ei tohi võtta

- kui olete elbasviiri, grasopreviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui teil on teatud mõõdukaid või raskeid probleeme maksaga
- kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:
 - rifampitsiini, mida tavaliselt antakse tuberkuloosi raviks
 - HIV proteaasi inhibiitoreid, nt atasnaviiri, darunaviiri, lopinaviiri, sakvinaaviiri või tipranaviiri
 - efavirensi või etraviriini HIV raviks
 - elvitegraviiri/kobitsistaati/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraati või elvitegraviiri/kobitsistaati/emtritsitabiini/tenofoviiralafenamiidi HIV raviks

- tsüklosporiini siirdatud organi äratõukereaktsiooni peatamiseks või silmade, neerude, liigeste või naha tõsiste põletikuliste haiguste raviks
- bosentaani kopsuarteri hüpertensiooni raviks
- karbamasepiini või fenütoiini, mida peamiselt kasutatakse epilepsia ja krampide raviks
- modafiniili, mis aitab inimesi, kes ei suuda ärkvel püsida
- liht-naistepuna ürtil (taimne ravim *Hypericum perforatum*) depressiooni või muude probleemide raviks

Kui te võtate ZEPATIERi koos ribaviriiniga, palun lugege kindlasti lõiku „Ärge võtke“ ribaviriini pakendi infolehes. Kui te ei ole kindel pakendi infolehes sisalduvas teabes, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ZEPATIERi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on praegu või on varem olnud B-hepatiidi viirusinfektsioon, sest teie arst soovib teid sel juhul hoolikamalt jälgida
- te olete kunagi võtnud mõnda C-hepatiidi ravimit
- teil on muid probleeme maksaga peale C-hepatiidi
- teile on siirdatud maks
- teil on diabeet. Kui olete alustanud ravi ZEPATIERiga, võite vajada vere glükoosisisalduse põhjalikumalt jälgimist ja/või diabeediravi kohandamist. Mõnel diabeediga patsiendil on pärast ravi alustamist selliste ravimitega nagu ZEPATIER tekkinud hüpoglükeemia (vere glükoosisisalduse vähenemine)
- teil on mõni muu haigusseisund.

Vereanalüüsid

Arst teeb teile vereanalüüse enne ZEPATIERiga ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi. See on vajalik, et teie arst saaks:

- otsustada, kas ja kui kaua te peaksite ZEPATIERi võtma
- otsustada, milliseid teisi ravimeid peaksite koos ZEPATIERiga võtma ja kui kaua
- kontrollida teid kõrvaltoimete suhtes
- kontrollida, kas teie ravi on toimunud ja kas olete C-hepatiidist vabanenud
- kontrollida teie maksatalitlust – teavitage otsekohe oma arsti sellest, kui teil esineb mõni järgmistest nähtudest: isutus, iiveldus või oksendamine, väsimuse või nõrkuse tunne, naha või silmavalgete kollasus, rooja värvuse muutus. Nende sümptomite ilmnemisel võib arst teha teile vereanalüüsi maksatalitluse kontrollimiseks.

Lapsed

ZEPATIER ei ole mõeldud kasutamiseks alla 12-aastastel lastel.

Muud ravimid ja ZEPATIER

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka taimsete ravimite ja ilma retseptita ostetud ravimite kohta. Koostage kasutatavate ravimite nimekiri ning näidake seda arstile või apteekrile, kui saate uue ravimi.

Teatud ravimeid **ei tohi võtta** koos ZEPATIERiga. Vaadake loetelu lõigus „Ärge võtke ZEPATIERi, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest“.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- suukaudne ketokonasool seeninfektsioonide raviks
- takroliimus siirdatud organi äratõukereaktsiooni ärahoidmiseks
- dabigatraan verehüüvete ärahoidmiseks
- rosuvastatiin, atorvastatiin, fluvastatiin, simvastatiin või lovastatiin vere kolesteroolitaseme langetamiseks
- sunitiniib, teatud tüüpi vähktõve raviks

- varfariin ja K-vitamiini antagonistide hulka kuuluvad teised sarnased ravimid, mida kasutatakse trombivastaseks raviks (vere vedeldamiseks). Teie arstil võib olla vajalik suurendada vereproovide tegemise sagedust, et kontrollida teie verehüübimist.

C-hepatiidi ravi ajal võib teie maksafunktsioon paraneda ja see võib mõjutada teisi ravimeid, mida töödeldakse maksas. Teie arst peab hoolikalt jälgima teisi ravimeid, mida te võtate, ning kohandama nende ravimite kasutamist ZEPATIERi ravi ajal.

Võimalik, et arst peab vahetama teie ravimeid või muutma teie ravimite annuseid.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne ZEPATIERi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja rasestumisvastane kaitse

ZEPATIERi toime rasedusele on teadmata. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

ZEPATIER koos ribaviriiniga

- Te ei tohi jääda rasedaks ajal, mil võtate ZEPATIERi koos ribaviriiniga. Ribaviriin võib tõsiselt kahjustada veel sündimata last. See tähendab, et teie ja teie partner peate rakendama erilisi ettevaatusabinõusid raseduse vältimiseks, kui esineb väikseimgi võimalus, et teie või teie partner võite rasestuda.
- Teie või teie partner peate kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ZEPATIERi ja ribaviriini kasutamise ajal ning teatud aja jooksul pärast seda. Rääkige oma arstiga erinevatest rasestumisvastastest meetoditest, mis teile sobivad.
- Kui teie või teie partner rasestub ZEPATIERi ja ribaviriini võtmise ajal või järgnevate kuude jooksul, teavitage sellest otsekohe oma arsti.
- Väga tähtis on äärmiselt hoolikalt läbi lugeda rasedust ja rasestumisvastast kaitset puudutav teave ribaviriini pakendi infolehes. Selle teabe peavad kindlasti läbi lugema nii mehed kui naised.

Imetamine

Pidage nõu oma arstiga enne ZEPATIERi võtmist imetamise ajal. Ei ole teada, kas ZEPATIERis sisalduvad kaks ravimit erituvad inimese rinnapiima.

Kui võtate ZEPATIERi koos ribaviriiniga, lugege kindlasti ka selle ravimi pakendi infolehes sisalduvaid lõike raseduse ja imetamise kohta.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui tunnete pärast ravimi võtmist väsimust.

ZEPATIER sisaldab laktoosi

ZEPATIER sisaldab laktoosmonohüdraati. Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

ZEPATIER sisaldab naatriumi.

Ravim sisaldab 69,85 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes tablettis. See on võrdne 3,5%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas ZEPATIERi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Pidage enne ZEPATIERi võtmist nõu oma arsti või apteekriga, kui olete kunagi võtnud ükskõik milliseid C-hepatiidi ravimeid või kui teil esineb ükskõik milline muu haigus.

Kui palju ravimit võtta

Soovitav annus on **üks tablett üks kord ööpäevas** koos toiduga või ilma. Arst ütleb teile, mitme nädala jooksul peate ZEPATIERi võtma.

Neelake tablett tervelt, koos toiduga või ilma. Tabletti ei tohi närida, purustada ega poolitada. Kui teil on probleeme tablettide neelamisega, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Kui te võtate ZEPATIERi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate ZEPATIERi rohkem, kui ette nähtud, pöörduge otsekohe arsti poole. Võtke ravimi pakend endaga kaasa, et saaksite arstile näidata, millist ravimit olete võtnud.

Kui te unustate ZEPATIERi võtta

Tähtis on mitte unustada selle ravimi annust võtmata. Kui annus siiski ununeb võtmata, arvestage välja, kui palju aega on möödunud ZEPATIERi võtmiseks ettenähtud ajast:

- Kui annuse võtmiseks ettenähtud ajast on möödunud vähem kui 16 tundi, võtke unustatud annus sisse niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Kui annuse võtmiseks ettenähtud ajast on möödunud rohkem kui 16 tundi, jätke unustatud annus võtmata. Oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust (kahte annust korraga), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage ZEPATIERi võtmist

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud. Väga tähtis on võtta ravikuuri lõpuni. See tagab parima võimaluse C-hepatiidi viirusest vabanemiseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Teavitage oma arsti või apteekrit, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage: võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st

- tugev väsimus (kurnatus)
- peavalu

Sage: võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st

- iiveldus
- nõrkustunne või energiapuudus (asteenia)
- sügelus
- kõhulahtisus
- unehäired (unetus)
- liigesevalu või valulikud paistes liigesed
- kõhukinnisus
- pearinglustunne
- isukaotus
- ärrituvus
- lihasvalud
- maovalu
- ebatavaline juuste väljalangemine või hõrenemine
- närvilisus (ärevus)
- depressioon
- suukuivus
- oksendamine

Aeg-ajalt: võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st

- kõrvalekalded maksafunktsiooni laboratoorseset analüüsides

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitamissüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ZEPATIERi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida kuni kasutamiseni originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ZEPATIER sisaldab

- **Toimeained on** elbasviir ja grasopreviir. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg elbasviiri ja 100 mg grasopreviiri.

- **Teised koostisosad on:**

Tableti tuum:

naatriumlaurüülsulfaat, vitamiin E polüetüleenglükoolsuktsinaat, kopovidoon, hüpromelloos, mikrokristalliline tselluloos, mannitool (E421), laktoosmonohüdraat, naatriumkroskarmelloos, naatriumkloriid, koloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.

Tableti kate:

laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, titaandioksiid, triatsetiin, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), karnaubavaha.

Kuidas ZEPATIER välja näeb ja pakendi sisu

Beežid ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „770” ja mille teine külg on sile. Tablett on 21 mm pikk ja 10 mm lai.

Tabletid on pakendatud pappkarpi, mis sisaldab kahte papist ümbrikut, millest kumbki sisaldab kahte 7 tabletiga alumiiniumblitrit. Igas karbis on kokku 28 tabletti.

Müügiloa hoidja

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

Tootja

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

BE/LU

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

BG

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

CZ

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

DK

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

DE

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

EE

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

EL

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

ES

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

FR

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

HR

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

IE

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

LT

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

MT

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

NL

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 99 99 000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

NO

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

AT

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

PL

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

PT

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

RO

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

SI

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

CY

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

LV

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

FI

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804 650
info@msd.fi

SE

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

UK (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.