

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține elbasvir 50 mg și grazoprevir 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 87,02 mg (sub formă de monohidrat) și sodiu 69,85 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat oval de culoare bej, cu dimensiuni de 21 mm x 10 mm, inscripționat cu „770” pe una dintre fețe și neted pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ZEPATIER este indicat în tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care au greutatea corporală de cel puțin 30 kg (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Pentru activitatea specifică genotipului virusului hepatitic C (VHC) vezi pct. 4.4 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu ZEPATIER trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu HCC.

Doze

Doza recomandată este de un comprimat administrat o dată pe zi.

Schemele terapeutice și duratele recomandate ale tratamentului sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos (vezi pct. 4.4 și 5.1):

Tabelul 1: tratamentul cu ZEPATIER recomandat pentru tratarea hepatitei C cronice la pacienți cu sau fără ciroză hepatică compensată (doar Clasa A conform clasificării Child-Pugh)

Genotip VHC	Tratament și durată
1a	ZEPATIER timp de 12 săptămâni ZEPATIER timp de 16 săptămâni plus ribavirină ^A trebuie luat în considerare la pacienții cu valori ARN VHC inițiale >800000 UI/ml și/sau prezența polimorfismelor NS5A specifice, determinând o reducere de cel puțin 5 ori a activității elbasvir, cu scopul de a minimiza riscul de eșec al tratamentului (vezi pct. 5.1).

Genotip VHC	Tratament și durată
1b	ZEPATIER timp de 12 săptămâni
4	ZEPATIER timp de 12 săptămâni ZEPATIER timp de 16 săptămâni plus ribavirină ^A trebuie luat în considerare la pacienții cu valori ARN VHC inițiale >800000 UI/ml, cu scopul de a minimiza riscul de eșec al tratamentului (vezi pct. 5.1).

^AÎn studiile clinice efectuate la adulți, doza de ribavirină a fost stabilită pe baza greutateii corporale (<66 kg = 800 mg/zi, 66 la 80 kg = 1000 mg/zi, 81 la 105 kg = 1200 mg/zi, >105 kg = 1400 mg/zi) administrată în două prize, împreună cu alimente.

Pentru instrucțiuni specifice referitoare la doza de ribavirină, inclusiv modificarea dozei, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină.

Pacienții trebuie instruiți că în situația în care apar vărsături în decurs de 4 ore de la administrare, un comprimat suplimentar poate fi utilizat cu cel puțin 8 ore înainte de administrarea dozei următoare. Dacă vărsăturile apar la mai mult de 4 ore de la administrare, nu este nevoie de doză suplimentară.

În cazul în care a fost omisă o doză de ZEPATIER și nu au trecut mai mult de 16 ore de la momentul la care ZEPATIER se administrează în mod obișnuit, pacientul trebuie instruit să ia ZEPATIER cât mai repede posibil, urmând ca doza următoare de ZEPATIER să fie administrată la momentul obișnuit. Dacă au trecut mai mult de 16 ore de la momentul la care se administrează de obicei ZEPATIER, pacientul trebuie instruit că doza omisă NU trebuie administrată și trebuie să ia doza următoare conform schemei de tratament obișnuite. Pacienții trebuie instruiți să nu utilizeze o doză dublă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de ZEPATIER la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală și boală renală în stadiu terminal (BRST)

Nu este necesară ajustarea dozei de ZEPATIER la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (incluzând pacienții aflați în hemodializă sau dializă peritoneală) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de ZEPATIER la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A conform clasificării Child-Pugh). ZEPATIER este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Siguranța și eficacitatea ZEPATIER nu au fost stabilite la persoanele care au primit un transplant hepatic.

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei de ZEPATIER la pacienții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care au greutatea corporală de cel puțin 30 kg (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Siguranța și eficacitatea ZEPATIER la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi și pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Clasa B sau C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Administrare concomitentă cu inhibitori ai polipeptidei 1B de transport al anionilor organici (OATP1B), cum sunt rifampicină, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat sau ciclosporină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Administrare concomitentă cu inductori ai citocromului P450 3A (CYP3A) sau glicoproteinei-P (gp-P), cum sunt efavirenz, fenitoină, carbamazepină, bosentan, etravirină, modafinil sau sunătoare (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Creșteri ale valorilor ALT

Rata creșterilor tardive ale valorilor ALT în timpul tratamentului este direct legată de expunerea plasmatică la grazoprevir. Pe durata studiilor clinice cu ZEPATIER administrat sau nu în asociere cu ribavirină, <1% dintre subiecți au prezentat creșteri ale valorilor ALT până la de peste 5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN), (vezi pct. 4.8). Rate mai mari de creșteri tardive ale valorilor ALT au apărut la femei (2% [11/652]), persoane de origine asiatică (2% [4/165]) și subiecți cu vârsta ≥ 65 ani (2% [3/187]) (vezi pct. 4.8 și 5.2). Aceste creșteri tardive ale valorilor ALT au apărut în general la 8 săptămâni de tratament sau ulterior.

Testele de laborator de evaluare a funcției hepatice trebuie efectuate înainte de tratament, la 8 săptămâni de tratament și așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Pentru pacienții cărora li se administrează tratament timp de 16 săptămâni, teste de laborator de evaluare a funcției hepatice suplimentare trebuie efectuate la 12 săptămâni de tratament.

- Pacienții trebuie instruiți să se adreseze fără întârziere profesionistului din domeniul sănătății în cazul în care constată că survin fatigabilitate, slăbiciune, pierderea poftei de mâncare, greață și vărsături, icter sau modificări de culoare ale materiilor fecale.
- Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu ZEPATIER în cazul în care se confirmă valori ale ALT de peste 10 ori mai mari decât LSVN.
- Trebuie întreruptă administrarea ZEPATIER în cazul în care creșterea valorilor ALT este însoțită de semne sau simptome de inflamație hepatică sau de creștere a valorilor bilirubinei conjugate, fosfatazei alcaline sau raportului internațional normalizat (INR).

Activitatea specifică genotipului

Eficacitatea ZEPATIER nu a fost demonstrată în tratamentul infecției cu VHC genotipurile 2, 3, 5 și 6. Nu este recomandată administrarea ZEPATIER la pacienții infectați cu aceste genotipuri.

Reînceperea tratamentului

Nu a fost demonstrată eficacitatea ZEPATIER la pacienții expuși anterior la ZEPATIER sau la medicamente din aceleași clase ca ZEPATIER (inhibitori ai NS5A sau inhibitori ai NS3/4A, alții decât telaprevir, simeprevir, boceprevir) (vezi pct. 5.1).

Interacțiuni medicamentoase

Administrarea concomitentă a ZEPATIER și a inhibitorilor OATP1B este contraindicată deoarece poate determina creșterea semnificativă a concentrațiilor plasmatiche de grazoprevir.

Administrarea concomitentă a ZEPATIER și a inductorilor CYP3A sau gp-P este contraindicată deoarece poate determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de elbasvir și grazoprevir și poate duce la reducerea efectului terapeutic al ZEPATIER (vezi pct. 4.3, 4.5 și 5.2).

Utilizarea concomitentă a ZEPATIER și a inhibitorilor puternici ai CYP3A determină creșterea concentrațiilor plasmatice de elbasvir și grazoprevir, iar administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Infecție concomitentă cu VHC/VHB (virusul hepatitic B)

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Screening-ul pentru VHB trebuie să fie efectuat la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă riscul de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

Utilizarea la pacienții cu diabet

Persoanele cu diabet pot prezenta un control glicemic ameliorat, care poate duce la hipoglicemie simptomatică, după inițierea tratamentului antiviral cu acțiune directă (AAD) pentru VHC. La pacienții cu diabet care încep tratamentul AAD, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar medicația lor pentru diabet trebuie modificată după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pentru diabet a pacientului trebuie informat când se inițiază tratamentul AAD.

Copii și adolescenți

Nu este indicată utilizarea ZEPATIER la copii cu vârsta sub 12 ani.

Excipienți

ZEPATIER conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

ZEPATIER conține 69,85 mg sodiu pe comprimat, echivalent cu 3,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul ca alte medicamente să influențeze ZEPATIER

Grazoprevir este un substrat al OATP1B cu rol în transportul medicamentelor. Administrarea concomitentă a ZEPATIER cu medicamente care inhibă transportorii OATP1B este contraindicată deoarece poate duce la o creștere semnificativă a concentrației plasmatice de grazoprevir (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Elbasvir și grazoprevir sunt substraturi ale CYP3A și gp-P. Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A sau gp-P și ZEPATIER este contraindicată deoarece poate determina scăderea concentrațiilor plasmatice de elbasvir și grazoprevir, ceea ce poate duce la scăderea efectului terapeutic al ZEPATIER (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Administrarea concomitentă a ZEPATIER cu inhibitori puternici ai CYP3A crește concentrațiile plasmatice de elbasvir și grazoprevir, iar administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi Tabelul 2 și pct. 4.4). Este de așteptat ca administrarea concomitentă a ZEPATIER cu inhibitori ai gp-P să aibă un efect minim asupra concentrațiilor plasmatice de ZEPATIER.

Nu poate fi exclus potențialul ca grazoprevir să fie un substrat pentru proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP).

Potențialul ca ZEPATIER să influențeze alte medicamente

Elbasvir și grazoprevir sunt inhibitori ai BCRP cu rol de transportor al medicamentelor la nivel intestinal la om și pot duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale substraturilor BCRP administrate concomitent. Elbasvir nu este un inhibitor al CYP3A *in vitro*, iar grazoprevir este un inhibitor slab al CYP3A la om. Administrarea concomitentă cu grazoprevir nu a determinat creșteri relevante din punct de vedere clinic ale expunerii la substraturile CYP3A. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozelor substraturilor CYP3A în condițiile administrării concomitente cu ZEPATIER.

La om, elbasvir are acțiuni inhibitorie minimă asupra gp-P intestinale și nu determină creșteri relevante din punct de vedere clinic ale concentrațiilor plasmatice de digoxină (un substrat al gp-P), cu o creștere de 11% a ASC plasmatică. Pe baza datelor *in vitro*, grazoprevir nu este un inhibitor al gp-P. La om, elbasvir și grazoprevir nu sunt inhibitori ai OATP1B. Pe baza datelor *in vitro*, nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu ZEPATIER ca inhibitor al altor enzime CYP, UGT1A1, esteraze (CES1, CES2 și CatA), OAT1, OAT3 și OCT2. Pe baza datelor *in vitro*, nu poate fi exclus potențialul ca GZR să inhibe BSEP. Pe baza datelor *in vitro*, este puțin probabil ca administrarea unor doze multiple de elbasvir sau grazoprevir să inducă metabolizarea medicamentelor metabolizate de izoforme CYP.

Pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Este recomandată o monitorizare atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR) din cauza faptului că pot să apară modificări ale funcției hepatice în cursul tratamentului cu ZEPATIER.

Impactul tratamentului AAD asupra medicamentelor metabolizate la nivel hepatic

Inhibarea slabă a CYP3A de către grazoprevir poate crește nivelurile substraturilor CYP3A. În plus, concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care reprezintă substraturi CYP3A pot fi diminuate de îmbunătățirea funcției hepatice în timpul tratamentului AAD, corelat cu clearance-ul VHC. Prin urmare, deoarece concentrațiile plasmatice ale medicamentului se pot modifica (vezi Tabelul 2), în timpul tratamentului poate fi necesară monitorizarea atentă și ajustarea potențială a dozei substraturilor CYP3A cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, inhibitori de calcineurină).

Interacțiunile dintre ZEPATIER și alte medicamente

Tabelul 2 prezintă o listă a interacțiunilor medicamentoase evaluate sau potențiale. O săgeată în sus „↑” sau în jos „↓” reprezintă o modificare a expunerii care necesită monitorizare sau o ajustare a dozei aceluși medicament, sau administrarea concomitentă nu este recomandată sau este contraindicată. O modificare a expunerii care nu este relevantă din punct de vedere clinic este reprezentată printr-o săgeată orizontală „↔”.

Interacțiunile medicamentoase descrise se bazează pe rezultate provenite din studii efectuate fie cu ZEPATIER, fie cu elbasvir (EBR) și grazoprevir (GZR) ca substanțe utilizate individual sau sunt interacțiuni medicamentoase previzibile care ar putea surveni cu elbasvir sau grazoprevir. Tabelul nu include toate posibilitățile de interacțiune.

Tabelul 2: Interacțiuni și recomandări de dozare la utilizarea concomitentă cu alte medicamente

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} , C ₁₂ sau C ₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
MEDICAMENTE ANTIACIDE		
<i>Antagoniști ai receptorului H2</i>		
Famotidină (20 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg doză unică)/ grazoprevir (100 mg doză unică)	↔ Elbasvir ASC 1,05 (0,92; 1,18) C _{max} 1,11 (0,98; 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91; 1,17) ↔ Grazoprevir ASC 1,10 (0,95; 1,28) C _{max} 0,89 (0,71; 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97; 1,30)	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Inhibitori ai pompei de protoni</i>		
Pantoprazol (40 mg o dată pe zi)/ elbasvir (50 mg doză unică)/ grazoprevir (100 mg doză unică)	↔ Elbasvir ASC 1,05 (0,93; 1,18) C _{max} 1,02 (0,92; 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92; 1,17) ↔ Grazoprevir ASC 1,12 (0,96; 1,30) C _{max} 1,10 (0,89; 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02; 1,34)	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Antiacide</i>		
Hidroxid de aluminiu sau de magneziu; carbonat de calciu	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Nu este necesară ajustarea dozei.
ANTIARITMICE		
Digoxină (0,25 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)	↔ Digoxină ASC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (inhibarea gp-P)	Nu este necesară ajustarea dozei.
ANTICOAGULANTE		
Dabigatran etexilat	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↑ Dabigatran (inhibarea gp-P)	Concentrațiile plasmatice ale dabigatran pot crește în condițiile administrării concomitente cu elbasvir, cu o posibilă creștere a riscului de sângerare. Se recomandă monitorizarea clinică și de laborator.
Antagoniști ai vitaminei K	Interacțiunea nu a fost studiată.	Este recomandată monitorizarea atentă a INR în cazul utilizării tuturor antagoniștilor vitaminei K, din cauza modificărilor funcției hepatice în cursul tratamentului cu ZEPATIER.
ANTICONVULSIVANTE		
Carbamazepină Fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (inducția CYP3A sau gp-P)	Administrarea concomitentă este contraindicată.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max}, C₁₂ sau C₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
ANTIFUNGICE		
Ketoconazol		
(400 mg oral o dată pe zi)/ elbasvir (50 mg doză unică)	↔ Elbasvir ASC 1,80 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60)	Administrarea concomitentă nu este recomandată.
(400 mg oral o dată pe zi)/ grazoprevir (100 mg doză unică)	↑ Grazoprevir ASC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (inhibarea CYP3A)	
ANTIMICOBACTERIENE		
Rifampicină		
(600 mg i.v. doză unică)/ elbasvir (50 mg doză unică)	↔ Elbasvir ASC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
(600 mg i.v. doză unică)/ grazoprevir (200 mg doză unică)	↑ Grazoprevir ASC 10,21 (8,68; 12,00) C _{max} 10,94 (8,92; 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40; 2,24) (inhibarea OATP1B)	
(600 mg oral doză unică)/ elbasvir (50 mg doză unică)	↔ Elbasvir ASC 1,17 (0,98; 1,39) C _{max} 1,29 (1,06; 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03; 1,43)	
(600 mg oral doză unică)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	↑ Grazoprevir ASC 8,35 (7,38; 9,45) C _{max} 6,52 (5,16; 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53) (inhibarea OATP1B)	
(600 mg oral o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	↔ Grazoprevir ASC 0,93 (0,75; 1,17) C _{max} 1,16 (0,82; 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07; 0,13) (inhibarea OATP1B și inducția CYP3A)	
MEDICAMENTE ANTI-ASTMATICE		
Montelukast (10 mg doză unică)/ grazoprevir (200 mg doză unică)	↔ Montelukast ASC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	Nu este necesară ajustarea dozei.
ANTAGONIST AL ENDOTELINEI		
Bosentan	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (inducția CYP3A sau gp-P)	Administrarea concomitentă este contraindicată.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max}, C₁₂ sau C₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
MEDICAMENTE ANTIVIRALE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIEI CU VHC		
Sofosbuvir (sofosbuvir 400 mg doză unică) / elbasvir (50 mg o dată pe zi) / grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	↔ Sofosbuvir ASC 2,43 (2,12; 2,79) C _{max} 2,27 (1,72; 2,99) ↔ GS-331007 ASC 1,13 (1,05; 1,21) C _{max} 0,87 (0,78; 0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43; 1,63)	Nu este necesară ajustarea dozei.
SUPLIMENTE PE BAZĂ DE PLANTE		
Sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (inducția CYP3A sau gp-P)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
MEDICAMENTE ANTIVIRALE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIEI CU VHB ȘI HIV: INHIBITORI NUCLEOZIDICI/NUCLEOTIDICI AI REVERSTRANSCRIPTAZEI		
Fumarat de tenofovir disoproxil		
(300 mg o dată pe zi) / elbasvir (50 mg o dată pe zi)	↔ Elbasvir ASC 0,93 (0,82; 1,05) C _{max} 0,88 (0,77; 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18; 1,05) ↔ Tenofovir ASC 1,34 (1,23; 1,47) C _{max} 1,47 (1,32; 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18; 1,41)	Nu este necesară ajustarea dozei.
(300 mg o dată pe zi) / grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	↔ Grazoprevir ASC 0,86 (0,55; 1,12) C _{max} 0,78 (0,51; 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78; 1,01) ↔ Tenofovir ASC 1,18 (1,09; 1,28) C _{max} 1,14 (1,04; 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10; 1,39)	
(300 mg o dată pe zi) / elbasvir (50 mg o dată pe zi) / grazoprevir (100 mg o dată pe zi)	↔ Tenofovir ASC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	
Lamivudină Abacavir Entecavir	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudină ↔ Abacavir ↔ Entecavir	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max}, C₁₂ sau C₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
Emtricitabină (200 mg o dată pe zi)	<p>Interacțiune studiată în condițiile administrării elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (combinație în doză fixă)</p> <p>↔ Emtricitabină ASC 1,07 (1,03; 1,10) C_{max} 0,96 (0,90; 1,02) C₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
MEDICAMENTE ANTIVIRALE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIEI CU HIV: INHIBITORI DE PROTEAZĂ		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg o dată pe zi)/ ritonavir (100 mg o dată pe zi/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)	<p>↑ Elbasvir ASC 4,76 (4,07; 5,56) C_{max} 4,15 (3,46; 4,97) C₂₄ 6,45 (5,51; 7,54)</p> <p>(mecanisme combinate incluzând inhibarea CYP3A)</p> <p>↔ Atazanavir ASC 1,07 (0,98; 1,17) C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) C₂₄ 1,15 (1,02; 1,29)</p>	Administrarea concomitentă este contraindicată.
(300 mg o dată pe zi)/ ritonavir (100 mg o dată pe zi/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↑ Grazoprevir ASC 10,58 (7,78; 14,39) C_{max} 6,24 (4,42; 8,81) C₂₄ 11,64 (7,96; 17,02)</p> <p>(inhibarea combinată a OATP1B și CYP3A)</p> <p>↔ Atazanavir ASC 1,43 (1,30; 1,57) C_{max} 1,12 (1,01; 1,24) C₂₄ 1,23 (1,13; 2,34)</p>	

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} , C ₁₂ sau C ₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
Darunavir/ritonavir		
(600 mg de două ori pe zi)/ ritonavir (100 mg de două ori pe zi/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)	<p>↔ Elbasvir ASC 1,66 (1,35; 2,05) C_{max} 1,67 (1,36; 2,05) C₂₄ 1,82 (1,39; 2,39)</p> <p>↔ Darunavir ASC 0,95 (0,86; 1,06) C_{max} 0,95 (0,85; 1,05) C₁₂ 0,94 (0,85; 1,05)</p>	Administrarea concomitentă este contraindicată.
(600 mg de două ori pe zi)/ ritonavir (100 mg de două ori pe zi/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↑ Grazoprevir ASC 7,50 (5,92; 9,51) C_{max} 5,27 (4,04; 6,86) C₂₄ 8,05 (6,33; 10,24)</p> <p>(inhibarea combinată a OATP1B și CYP3A)</p> <p>↔ Darunavir ASC 1,11 (0,99; 1,24) C_{max} 1,10 (0,96; 1,25) C₁₂ 1,00 (0,85; 1,18)</p>	
Lopinavir/ritonavir		
(400 mg de două ori pe zi)/ ritonavir (100 mg de două ori pe zi/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)	<p>↑ Elbasvir ASC 3,71 (3,05; 4,53) C_{max} 2,87 (2,29; 3,58) C₂₄ 4,58 (3,72; 5,64)</p> <p>(mecanisme combinate incluzând inhibarea CYP3A)</p> <p>↔ Lopinavir ASC 1,02 (0,93; 1,13) C_{max} 1,02 (0,92; 1,13) C₁₂ 1,07 (0,97; 1,18)</p>	Administrarea concomitentă este contraindicată.
(400 mg de două ori pe zi)/ ritonavir (100 mg de două ori pe zi/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↑ Grazoprevir ASC 12,86 (10,25; 16,13) C_{max} 7,31 (5,65; 9,45) C₂₄ 21,70 (12,99; 36,25)</p> <p>(inhibarea combinată a OATP1B și CYP3A)</p> <p>↔ Lopinavir ASC 1,03 (0,96; 1,16) C_{max} 0,97 (0,88; 1,08) C₁₂ 0,97 (0,81; 1,15)</p>	
Saquinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↑ Grazoprevir</p> <p>(mecanisme combinate incluzând inhibarea CYP3A)</p>	Administrarea concomitentă este contraindicată.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} , C ₁₂ sau C ₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
MEDICAMENTE ANTIVIRALE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIEI HIV: INHIBITORI NON-NUCLEOZIDICI AI REVERSTRANSCRIPTAZEI HIV		
Efavirenz		
(600 mg o dată pe zi)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)	↓ Elbasvir ASC 0,46 (0,36; 0,59) C _{max} 0,55 (0,41; 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28; 0,59) (inducția CYP3A sau gp-P) ↔ Efavirenz ASC 0,82 (0,78; 0,86) C _{max} 0,74 (0,67; 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87; 0,96)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
(600 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	↓ Grazoprevir ASC 0,17 (0,13; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (inducția CYP3A sau gp-P) ↔ Efavirenz ASC 1,00 (0,96; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (inducția CYP3A sau gp-P)	Administrarea concomitentă este contraindicată.
Rilpivirină (25 mg o dată pe zi)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	↔ Elbasvir ASC 1,07 (1,00; 1,15) C _{max} 1,07 (0,99; 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98; 1,11) ↔ Grazoprevir ASC 0,98 (0,89; 1,07) C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93; 1,07) ↔ Rilpivirină ASC 1,13 (1,07; 1,20) C _{max} 1,07 (0,97; 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} , C ₁₂ sau C ₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
MEDICAMENTE ANTIVIRALE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIEI HIV: INHIBITORI AI TRANSFERULUI CATENAR AL INTEGRAZEI		
Dolutegravir (50 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↔ Elbasvir ASC 0,98 (0,93; 1,04) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,98 (0,93; 1,03)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 0,81 (0,67; 0,97) C_{max} 0,64 (0,44; 0,93) C₂₄ 0,86 (0,79; 0,93)</p> <p>↔ Dolutegravir ASC 1,16 (1,00; 1,34) C_{max} 1,22 (1,05; 1,40) C₂₄ 1,14 (0,95; 1,36)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
Raltegravir		
(400 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg doză unică)	<p>↔ Elbasvir ASC 0,81 (0,57; 1,17) C_{max} 0,89 (0,61; 1,29) C₂₄ 0,80 (0,55; 1,16)</p> <p>↔ Raltegravir ASC 1,02 (0,81; 1,27) C_{max} 1,09 (0,83; 1,44) C₁₂ 0,99 (0,80; 1,22)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
(400 mg de două ori pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↔ Grazoprevir ASC 0,89 (0,72; 1,09) C_{max} 0,85 (0,62; 1,16) C₂₄ 0,90 (0,82; 0,99)</p> <p>↔ Raltegravir ASC 1,43 (0,89; 2,30) C_{max} 1,46 (0,78; 2,73) C₁₂ 1,47 (1,08; 2,00)</p>	

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} , C ₁₂ sau C ₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
MEDICAMENTE ANTIVIRALE PENTRU TRATAMENTUL INFECȚIEI HIV: ALTELE		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (combinație în doză fixă)		
elvitegravir (150 mg o dată pe zi)/ cobicistat (150 mg o dată pe zi)/ emtricitabină (200 mg o dată pe zi)/ fumarat de tenofovir disoproxil (300 mg o dată pe zi)/elbasvir (50 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (100 mg o dată pe zi)	↑ Elbasvir ASC 2,18 (2,02; 2,35) C _{max} 1,91 (1,77; 2,05) C ₂₄ 2,38 (2,19; 2,60) (inhibarea CYP3A și OATP1B) ↑ Grazoprevir ASC 5,36 (4,48; 6,43) C _{max} 4,59 (3,70; 5,69) C ₂₄ 2,78 (2,48; 3,11) (inhibarea CYP3A și OATP1B) ↔ Elvitegravir ASC 1,10 (1,00; 1,21) C _{max} 1,02 (0,93; 1,11) C ₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ Cobicistat ASC 1,49 (1,42; 1,57) C _{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ Emtricitabină ASC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25) ↔ Tenofovir ASC 1,18 (1,13; 1,24) C _{max} 1,25 (1,14; 1,37) C ₂₄ 1,20 (1,15; 1,26)	Administrarea concomitentă cu ZEPATIER este contraindicată.
INHIBITORI AI HMG-CoA REDUCTAZEI		
Atorvastatină		
(20 mg doză unică)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	↑ Atorvastatină ASC 3,00 (2,42; 3,72) C _{max} 5,66 (3,39; 9,45) (în principal ca urmare a inhibării BCRP la nivel intestinal) ↔ Grazoprevir ASC 1,26 (0,97; 1,64) C _{max} 1,26 (0,83; 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)	În condițiile administrării concomitente cu ZEPATIER, doza zilnică de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg.
(10 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	↑ Atorvastatină ASC 1,94 (1,63; 2,33) C _{max} 4,34 (3,10; 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)	

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} , C ₁₂ sau C ₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
Rosuvastatină		
(10 mg doză unică)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↑ Rosuvastatină ASC 1,59 (1,33; 1,89) C_{max} 4,25 (3,25; 5,56) C₂₄ 0,80 (0,70; 0,91)</p> <p>(inhibarea BCRP la nivel intestinal)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 1,16 (0,94; 1,44) C_{max} 1,13 (0,77; 1,65) C₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)</p>	În condițiile administrării concomitente cu ZEPATIER, doza zilnică de rosuvastatină nu trebuie să depășească 10 mg.
(10 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↑ Rosuvastatină ASC 2,26 (1,89; 2,69) C_{max} 5,49 (4,29; 7,04) C₂₄ 0,98 (0,84; 1,13)</p> <p>(inhibarea BCRP la nivel intestinal)</p> <p>↔ Elbasvir ASC 1,09 (0,98; 1,21) C_{max} 1,11 (0,99; 1,26) C₂₄ 0,96 (0,86; 1,08)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 1,01 (0,79; 1,28) C_{max} 0,97 (0,63; 1,50) C₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)</p>	
Fluvastatină Lovastatină Simvastatină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↑ Fluvastatină (în principal ca urmare a inhibării BCRP la nivel intestinal)</p> <p>↑ Lovastatină (inhibarea CYP3A)</p> <p>↑ Simvastatină (în principal ca urmare a inhibării BCRP la nivel intestinal și a inhibării CYP3A)</p>	În condițiile administrării concomitente cu ZEPATIER, doza zilnică de fluvastatină, lovastatină sau simvastatină nu trebuie să depășească 20 mg.
Pitavastatină (1 mg doză unică)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↔ Pitavastatină ASC 1,11 (0,91; 1,34) C_{max} 1,27 (1,07; 1,52)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 0,81 (0,70; 0,95) C_{max} 0,72 (0,57; 0,92) C₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max}, C₁₂ sau C₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
Pravastatină (40 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↔ Pravastatină ASC 1,33 (1,09; 1,64) C_{max} 1,28 (1,05; 1,55)</p> <p>↔ Elbasvir ASC 0,98 (0,93; 1,02) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,97 (0,92; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 1,24 (1,00; 1,53) C_{max} 1,42 (1,00; 2,03) C₂₄ 1,07 (0,99; 1,16)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
IMUNOSUPRESOARE		
Ciclosporină (400 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↔ Elbasvir ASC 1,98 (1,84; 2,13) C_{max} 1,95 (1,84; 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98; 2,47)</p> <p>↑ Grazoprevir ASC 15,21 (12,83; 18,04) C_{max} 17,00 (12,94; 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82; 4,09)</p> <p>(cauzată parțial de inhibarea OATP1B și CYP3A)</p> <p>↔ Ciclosporină ASC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,90 (0,85; 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)</p>	Administrarea concomitentă este contraindicată.
Micofenolat mofetil (1000 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↔ Elbasvir ASC 1,07 (1,00; 1,14) C_{max} 1,07 (0,98; 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97; 1,14)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 0,74 (0,60; 0,92) C_{max} 0,58 (0,42; 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89; 1,06)</p> <p>↔ Acid micofenolic ASC 0,95 (0,87; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67; 1,07)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C_{max}, C₁₂ sau C₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
Prednison (40 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↔ Elbasvir ASC 1,17 (1,11; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16; 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 1,09 (0,95; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10; 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ Prednison ASC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ Prednisolon ASC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
Tacrolimus (2 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	<p>↔ Elbasvir ASC 0,97 (0,90; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88; 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir ASC 1,12 (0,97; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83; 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87; 1,02)</p> <p>↑ Tacrolimus ASC 1,43 (1,24; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52; 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49; 1,94)</p> <p>(inhibarea CYP3A)</p>	După inițierea administrării concomitente, este recomandată monitorizarea frecvență a concentrațiilor sanguine de tacrolimus, modificărilor funcției renale și evenimentelor adverse asociate tacrolimus. Deoarece concentrațiile plasmatice ale tacrolimus pot scădea corelat cu clearance-ul VHC, în timpul tratamentului poate fi necesară monitorizarea atentă și ajustarea potențială a dozei de tacrolimus.
INHIBITOR DE KINAZĂ		
Sunitinib	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↑ sunitinib</p> <p>(posibil ca urmare a inhibării BCRP la nivel intestinal)</p>	Administrarea concomitentă a ZEPATIER cu sunitinib poate crește concentrațiile plasmatice de sunitinib, ceea ce conduce la un risc crescut de evenimente adverse asociate cu sunitinib. A se utiliza cu precauție; poate fi necesară ajustarea dozei de sunitinib.

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} , C ₁₂ sau C ₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
TRATAMENT DE SUBSTITUȚIE CU OPIOIDE		
Buprenorfină/naloxonă		
(8 mg/2 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg doză unică)	↔ Elbasvir ASC 1,22 (0,98; 1,52) C _{max} 1,13 (0,87; 1,46) C ₂₄ 1,22 (0,99; 1,51) ↔ Buprenorfină ASC 0,98 (0,89; 1,08) C _{max} 0,94 (0,82; 1,08) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↔ Naloxonă ASC 0,88 (0,76; 1,02) C _{max} 0,85 (0,66; 1,09)	Nu este necesară ajustarea dozei.
(8-24 mg/2-6 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	↔ Grazoprevir ASC 0,80 (0,53; 1,22) C _{max} 0,76 (0,40; 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54; 0,88) ↔ Buprenorfină ASC 0,98 (0,81; 1,19) C _{max} 0,90 (0,76; 1,07)	
Metadonă		
(20-120 mg o dată pe zi)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)	↔ R-metadonă ASC 1,03 (0,92; 1,15) C _{max} 1,07 (0,95; 1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96; 1,26) ↔ S-metadonă ASC 1,09 (0,94; 1,26) C _{max} 1,09 (0,95; 1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)	Nu este necesară ajustarea dozei.
(20-150 mg o dată pe zi)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	↔ R-metadonă ASC 1,09 (1,02; 1,17) C _{max} 1,03 (0,96; 1,11) ↔ S-metadonă ASC 1,23 (1,12; 1,35) C _{max} 1,15 (1,07; 1,25)	
CONTRACEPTIVE ORALE		
Etinilestradiol (EE) / Levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG doză unică)/ elbasvir (50 mg o dată pe zi)	↔ EE ASC 1,01 (0,97; 1,05) C _{max} 1,10 (1,05; 1,16) ↔ LNG ASC 1,14 (1,04; 1,24) C _{max} 1,02 (0,95; 1,08)	Nu este necesară ajustarea dozei.
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG doză unică)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	↔ EE ASC 1,10 (1,05; 1,14) C _{max} 1,05 (0,98; 1,12) ↔ LNG ASC 1,23 (1,15; 1,32) C _{max} 0,93 (0,84; 1,03)	

Medicament în funcție de aria terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului. Raport mediu (interval de încredere 90%) pentru ASC, C _{max} , C ₁₂ sau C ₂₄ (mecanism de interacțiune potențial)	Recomandare privind administrarea concomitentă cu ZEPATIER
CHELATORI DE FOSFAT		
Acetat de calciu (2668 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg doză unică)/ grazoprevir (100 mg doză unică)	↔ Elbasvir ASC 0,92 (0,75; 1,14) C _{max} 0,86 (0,71; 1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70; 1,09) ↔ Grazoprevir ASC 0,79 (0,68; 0,91) C _{max} 0,57 (0,40; 0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61; 0,99)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Carbonat de sevelamer (2400 mg doză unică)/ elbasvir (50 mg doză unică)/ grazoprevir (100 mg doză unică)	↔ Elbasvir ASC 1,13 (0,94; 1,37) C _{max} 1,07 (0,88; 1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02; 1,45) ↔ Grazoprevir ASC 0,82 (0,68; 0,99) C _{max} 0,53 (0,37; 0,76) C ₂₄ 0,84 (0,71; 0,99)	
SEDATIVE		
Midazolam (2 mg doză unică)/ grazoprevir (200 mg o dată pe zi)	↔ Midazolam ASC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Nu este necesară ajustarea dozei.
STIMULENTE		
Modafinil	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Este de așteptat:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (inducția CYP3A sau gp-P)	Administrarea concomitentă este contraindicată.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Dacă ZEPATIER se administrează concomitent cu ribavirină, acestei scheme de tratament combinat i se aplică informațiile privind contracepția, testele de sarcină, sarcina, alăptarea și fertilitatea corespunzătoare ribavirinei (pentru informații suplimentare, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul administrat concomitent).

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Atunci când ZEPATIER este utilizat în asociere cu ribavirină, femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii de sex masculin ai acestora trebuie să utilizeze o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și pentru o perioadă de timp după încheierea acestuia.

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate efectuate cu ZEPATIER la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere. Deoarece studiile la animale privind funcția de reproducere nu sunt întotdeauna predictive în ceea ce

privește răspunsul la om, ZEPATIER trebuie utilizat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă elbasvir sau grazoprevir și metaboliții acestora se excretă în laptele uman. Datele de farmacocinetică disponibile la animale au evidențiat excreția elbasvir și grazoprevir în lapte.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ZEPATIER având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul elbasvir și grazoprevir asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale elbasvir sau grazoprevir asupra fertilității, la niveluri de expunere la elbasvir și grazoprevir mai mari decât expunerea obținută la om în urma utilizării dozei recomandate clinic (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este de așteptat ca ZEPATIER (administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină) să aibă un efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie să fie informați că s-a observat apariția fatigabilității în timpul tratamentului cu ZEPATIER (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța tratamentului cu ZEPATIER a fost evaluată pe baza a 3 studii placebo-controlate și a 7 studii clinice de fază 2 și 3 fără grup de control efectuate la aproximativ 2000 subiecți cu hepatită C cronică și boală hepatică compensată (cu sau fără ciroză hepatică).

În cadrul studiilor clinice, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (mai mult de 10%) au fost fatigabilitatea și cefaleea. Mai puțin de 1% dintre subiecții tratați cu ZEPATIER în asociere sau nu cu ribavirină au prezentat reacții adverse grave (durere abdominală, atac ischemic tranzitor și anemie). Mai puțin de 1% dintre subiecții tratați cu ZEPATIER în asociere sau nu cu ribavirină au întrerupt permanent tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Frecvența reacțiilor adverse grave și întreruperile tratamentului din cauza reacțiilor adverse la subiecții cu ciroză hepatică compensată au fost comparabile cu cele observate la subiecții fără ciroză hepatică.

Atunci când elbasvir/grazoprevir a fost studiat în asociere cu ribavirină, cele mai frecvente reacții adverse în cazul tratamentului combinat cu elbasvir/grazoprevir + ribavirină au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al ribavirinei.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost identificate la pacienții cărora li s-a administrat ZEPATIER fără asociere cu ribavirină timp de 12 săptămâni. Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) sau foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 3: Reacții adverse identificate în timpul utilizării ZEPATIER*

Frecvență	Reacții adverse
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	
Frecvente	scădere a apetitului
<i>Tulburări psihice:</i>	
Frecvente	insomnie, anxietate, depresie

Frecvență	Reacții adverse
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Foarte frecvente	cefalee
Frecvente	amețeli
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	
Frecvente	greață, diaree, constipație, durere la nivelul etajului abdominal superior, durere abdominală, xerostomie, vărsături
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente	prurit, alopecie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Frecvente	artralgie, mialgie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Foarte frecvente	fatigabilitate
Frecvente	astenie, iritabilitate

*Pe baza datelor colectate de la pacienții tratați cu ZEPATIER timp de 12 săptămâni fără asociere cu ribavirină

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Modificări ale valorilor testelor de laborator

Modificările parametrilor de laborator selectați sunt descrise în Tabelul 4.

Tabelul 4: Modificări ale valorilor testelor de laborator selectate, apărute în timpul tratamentului

Parametrii de laborator	ZEPATIER* N=834 n (%)
ALT (UI/l)	
5,1-10,0 × LSVN [†] (Gradul 3)	6 (0,7%)
>10,0 × LSVN (Gradul 4)	6 (0,7%)
Bilirubină totală (mg/dl)	
2,6-5,0 × LSVN (Gradul 3)	3 (0,4%)
>5,0 × LSVN (Gradul 4)	0

*Pe baza datelor colectate de la pacienții tratați cu ZEPATIER timp de 12 săptămâni fără asociere cu ribavirină

[†]LSVN: Limita superioară a valorilor normale în funcție de laboratorul de testare.

Creșterile tardive ale valorilor serice ALT

În timpul studiilor clinice efectuate cu ZEPATIER în asociere sau nu cu ribavirină, indiferent de durata tratamentului, <1% (13/1690) dintre subiecți au prezentat creșteri ale valorilor ALT până la de peste 5 ori mai mari decât LSVN, în general la 8 săptămâni de tratament sau ulterior (timp mediu de debut 10 săptămâni, interval 6-12 săptămâni). Aceste creșteri tardive ale valorilor ALT au fost de obicei asimptomatice. Cele mai multe cazuri de creșteri tardive ale valorilor ALT s-au remis în condițiile continuării tratamentului cu ZEPATIER sau după încheierea acestuia (vezi pct. 4.4). Frecvența creșterii tardive a valorilor ALT a fost mai mare la subiecții cu concentrații plasmatice mai mari de grazoprevir (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2). Incidența creșterii tardive a valorilor ALT nu a fost influențată de durata tratamentului. Ciroza hepatică nu a fost un factor de risc pentru creșterea tardivă a valorilor ALT. Mai puțin de 1% dintre subiecții tratați cu ZEPATIER în asociere sau nu cu ribavirină au prezentat în timpul tratamentului creșteri ale valorilor ALT >2,5-5 ori mai mari decât LSVN; nu au existat întreruperi ale tratamentului din cauza acestor creșteri ale valorilor ALT.

Copii și adolescenți

Evaluarea privind siguranța administrării ZEPATIER la pacienți adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste se bazează pe datele dintr-un studiu clinic de fază 2b, deschis, care a înrolat 22 pacienți care au

fost tratați cu ZEPATIER timp de 12 săptămâni. Reacțiile adverse observate au fost în concordanță cu cele observate în cadrul studiilor clinice efectuate cu ZEPATIER la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Există experiență limitată privind supradozajul cu ZEPATIER la om. Cea mai mare doză de elbasvir a fost de 200 mg o dată pe zi timp de 10 zile și o doză unică de 800 mg. Cea mai mare doză de grazoprevir a fost de 1000 mg o dată pe zi timp de 10 zile și o doză unică de 1600 mg. În aceste studii la voluntari sănătoși, reacțiile adverse au fost similare ca frecvență și severitate cu cele raportate în grupurile placebo.

În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și instituit tratament simptomatic corespunzător.

Hemodializa nu elimină elbasvir sau grazoprevir. Nu este de așteptat ca elbasvir și grazoprevir să fie eliminate prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru utilizare sistemică, antivirale cu acțiune directă, antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu VHC, codul ATC: J05AP54.

Mecanism de acțiune

ZEPATIER combină două medicamente antivirale cu acțiune directă, cu mecanisme de acțiune distincte și profiluri de rezistență care nu se suprapun, pentru a acționa țintit asupra VHC în etape multiple ale ciclului viral de viață.

Elbasvir este un inhibitor al NS5A a VHC, care este esențială pentru replicarea ARN viral și pentru asamblarea virionului.

Grazoprevir este un inhibitor al proteazei NS3/4A a VHC, care este necesară pentru clivajul proteolitic al poliproteinei codificate de VHC (în formele mature ale proteinelor NS3, NS4A, NS4B, NS5A și NS5B) și este esențială pentru replicarea virală. Într-o analiză biochimică, grazoprevir a inhibat activitatea proteolitică a enzimelor proteazei NS3/4A recombinante din VHC genotipurile 1a, 1b, 3 și 4a, valorile concentrației inhibitorii (CI_{50}) variind de la 4 la 690 pM.

Activitate antivirală

Valorile concentrației eficiente 50% (CE_{50}) a elbasvir și grazoprevir împotriva repliconilor cu lungime completă sau himerici care codifică secvențe NS5A sau NS3 de la nivelul secvențelor de referință și tulpinilor clinice sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Activitățile elbasvir și grazoprevir la nivelul secvențelor de referință și tulpinilor clinice GT1a, GT1b și GT4 în celulele repliconului

	Elbasvir	Grazoprevir
Referință	CE₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Tulpini clinice	Valoarea mediană a CE₅₀ (interval) 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) ^c
GT4	0,0007 (0,0002 – 34) ^c	0,2 (0,11 – 0,33) ^a
Număr de tulpini izolate testate: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Rezistență

În culturi celulare

Repliconii VHC cu sensibilitate redusă la elbasvir și grazoprevir au fost selectați în culturi celulare pentru genotipurile 1a, 1b și 4.

Pentru elbasvir, în repliconii VHC genotipul 1a, substituțiile unice Q30D/E/H/R, L31M/V și Y93C/H/N de la nivelul NS5A au redus activitatea antivirală a elbasvir de 6-2000 ori. În repliconii genotipului 1b, substituțiile unice L31F și Y93H de la nivelul NS5A au redus activitatea antivirală a elbasvir de 17 ori. În repliconii genotipului 4, substituțiile unice L30S, M31V și Y93H de la nivelul NS5A au redus activitatea antivirală a elbasvir de 3-23 ori. În general, în cazul VHC genotipul 1a, 1b sau 4, combinațiile de substituții asociate rezistenței la elbasvir au redus suplimentar activitatea antivirală a elbasvir.

Pentru grazoprevir, în repliconii VHC genotipul 1a, substituțiile unice D168A/E/G/S/V de la nivelul NS3 au redus activitatea antivirală a grazoprevir de 2-81 ori. În repliconii genotipului 1b, substituțiile unice F43S, A156S/T/V și D168A/G/V de la nivelul NS3 au redus activitatea antivirală a grazoprevir de 3-375 ori. În repliconii genotipului 4, substituțiile unice D168A/V de la nivelul NS3 au redus activitatea antivirală a grazoprevir de 110-320 ori. În general, în repliconii VHC genotipul 1a, 1b sau 4, combinațiile de substituții asociate rezistenței la grazoprevir au redus suplimentar activitatea antivirală a grazoprevir.

În studii clinice

Într-o analiză cumulată a subiecților tratați cu scheme de tratament care conțineau elbasvir/grazoprevir sau elbasvir + grazoprevir în asociere sau nu cu ribavirină în studii clinice de fază 2 și 3, analizele privind rezistența au fost efectuate pentru 50 subiecți care au prezentat eșec virusologic și pentru care au fost disponibile date privind secvențierea (6 cu eșec virusologic în timpul tratamentului, 44 cu recidivă după terminarea tratamentului).

Substituțiile apărute în timpul tratamentului observate în populațiile virale ale acestor subiecți în funcție de genotipuri sunt prezentate în Tabelul 6. Substituțiile apărute în timpul tratamentului au fost detectate la nivelul ambelor ținte din componența VHC asupra cărora acționează medicamentul la 23/37 (62%) subiecți cu genotipul 1a, 1/8 (13%) subiecți cu genotipul 1b și 2/5 (40%) subiecți cu genotipul 4.

Tabelul 6: Substituțiile de aminoacizi apărute în timpul tratamentului, observate în analiza cumulată a schemelor de tratament cu ZEPATIER în asociere sau nu cu ribavirină, în cadrul studiilor clinice de fază 2 și fază 3

Țintă	Substituții de aminoacizi apărute	Genotipul 1a N=37 % (n)	Genotipul 1b N=8 % (n)	Genotipul 4 N=5 % (n)
NS5A	Oricare dintre următoarele substituții la nivelul NS5A: M/L28A/G/T/S* Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81% (30)	88% (7)	100% (5)
	M/L28A/G/T/S	19% (7)	13% (1)	60% (3)
	Q30H/K/Y	14% (5)	--	--
	Q30R	46% (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V†	11% (4)	25% (2)	40% (2)
	H/P58D‡	5% (3)	--	20% (1)
	Y93H/N/S	14% (5)	63% (5)	20% (1)
NS3	Oricare dintre următoarele substituții la nivelul NS3: V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78% (29)	25% (2)	40% (2)
	V36L/M	11% (4)	--	--
	Y56F/H	14% (5)	13% (1)	--
	V107I	3% (1)	13% (1)	--
	R155I/K	5% (2)	--	--
	A156T	27% (10)	13% (1)	20% (1)
	A156G/V/M	8% (3)	--	60% (3)
	V158A	5% (2)	--	--
	D168A	35% (13)	--	20% (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	14% (5)	--	20% (1)
	V170I	--	--	20% (1)

*Secvențe de referință pentru NS5A la aminoacidul 28 sunt M (genotipul 1a) și L (genotipul 1b și genotipul 4a și 4d).

†Secvențe de referință pentru NS5A la aminoacidul 31 sunt L (genotipul 1a și genotipul 1b) și M (genotipul 4a și 4d).

‡Secvențe de referință pentru NS5A la aminoacidul 58 sunt H (genotipul 1a) și P (genotipul 1b și genotipul 4a și 4d).

Rezistență încrucișată

Elbasvir este activ *in vitro* împotriva substituțiilor M28V și Q30L de la nivelul NS5A în cazul genotipului 1a, a substituțiilor L28M/V, R30Q, L31V, Y93C în cazul genotipului 1b și a substituției M31V în cazul genotipului 4, care conferă rezistență la alți inhibitori ai NS5A. În general, alte substituții de la nivelul NS5A care conferă rezistență la inhibitori ai NS5A pot conferi, de asemenea,

rezistență la elbasvir. Substituțiile de la nivelul NS5A care conferă rezistență la elbasvir pot reduce activitatea antivirală a altor inhibitori ai NS5A.

Grazoprevir este activ *in vitro* împotriva următoarelor substituții de la nivelul NS3 în cazul genotipului 1a, care conferă rezistență la alți inhibitori ai proteazei NS3/4A: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Grazoprevir este activ *in vitro* împotriva următoarelor substituții de la nivelul NS3 în cazul genotipului 1b, care conferă rezistență la alți inhibitori ai proteazei NS3/4A: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Unele substituții la nivelul A156 și D168 al NS3 scad activitatea antivirală a grazoprevir, precum și a altor inhibitori ai proteazei NS3/4A.

Substituțiile asociate cu rezistența la inhibitori ai NS5B nu afectează activitatea elbasvir sau grazoprevir.

Persistența substituțiilor asociate cu rezistența

Persistența substituțiilor de aminoacizi la nivelul NS5A și respectiv al NS3, apărute în timpul tratamentului cu elbasvir și grazoprevir, a fost evaluată în studii de fază 2 și 3 efectuate la subiecți infectați cu genotipul 1 în cazul cărora virusul a prezentat substituție asociată cu rezistența, apărută în timpul tratamentului, la nivelul țintei asupra căreia acționează medicamentul și pentru care au existat date disponibile pe o perioadă de cel puțin 24 săptămâni după terminarea tratamentului, utilizând secvențierea populațională (sau Sanger).

Populațiile virale cu substituții la nivelul NS5A asociate cu rezistența, apărute în timpul tratamentului, au fost, în general, mai persistente decât cele cu substituții la nivelul NS3 asociate cu rezistența. În rândul subiecților infectați cu genotipul 1a, substituțiile la nivelul NS5A asociate cu rezistența au persistat la niveluri detectabile la 95% (35/37) dintre subiecți la săptămâna 12 a monitorizării și la 100% (9/9) dintre subiecții cu date disponibile la săptămâna 24 a monitorizării. În rândul subiecților infectați cu genotipul 1b, substituțiile la nivelul NS5A asociate cu rezistența au persistat la niveluri detectabile la 100% (7/7) dintre subiecți la săptămâna 12 a monitorizării și la 100% (3/3) dintre subiecții cu date disponibile la săptămâna 24 a monitorizării.

În rândul subiecților infectați cu genotipul 1a, substituțiile la nivelul NS3 asociate cu rezistența au persistat la niveluri detectabile la 31% (4/13) dintre subiecți la săptămâna 24 a monitorizării. În rândul subiecților infectați cu genotipul 1b, substituțiile la nivelul NS3 asociate cu rezistența au persistat la niveluri detectabile la 50% (1/2) dintre subiecți la săptămâna 24 a monitorizării.

Din cauza numărului limitat de subiecți infectați cu genotipul 4 cu substituții la nivelul NS5A și NS3 asociate cu rezistența, apărute în timpul tratamentului, nu au putut fi stabilite tendințele privind persistența substituțiilor apărute în timpul tratamentului în cazul acestui genotip.

Nu este cunoscut impactul clinic pe termen lung al apariției sau persistenței virusului conținând substituții asociate cu rezistența la ZEPATIER.

Efectul polimorfismelor VHC de la momentul inițial asupra răspunsului la tratament

În analizele cumulate ale subiecților care au obținut RVS12 sau au îndeplinit criteriile pentru eșec virusologic, au fost evaluate prevalența și impactul polimorfismelor NS5A (incluzând M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D și Y93C/H/N) și polimorfismelor NS3 (substituții în pozițiile 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 și 175) care conferă reducerea de peste 5 ori a activității antivirale a elbasvir și respectiv grazoprevir *in vitro*. Diferențele răspunsului la tratament observate la grupe specifice de pacienți, în funcție de schema de tratament, în prezența sau absența la momentul inițial a polimorfismelor NS5A sau NS3 sunt prezentate pe scurt în Tabelul 7.

Tabelul 7: RVS la subiecții infectați cu GT1a, GT1b sau la cei infectați cu GT4 tratați anterior, care prezintă polimorfisme NS5A sau NS3 la momentul inițial

	RVS12 în funcție de schema de tratament			
	ZEPATIER, 12 săptămâni		ZEPATIER + RBV, 16 săptămâni	
Grupe de pacienți	Subiecți fără polimorfisme NS5A la momentul inițial* % (n/N)	Subiecți cu polimorfisme NS5A la momentul inițial* % (n/N)	Subiecți fără polimorfisme NS5A la momentul inițial* % (n/N)	Subiecți cu polimorfisme NS5A la momentul inițial* % (n/N)
GT1a[†]	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
GT1b[‡]	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Subiecți fără polimorfisme NS3 la momentul inițial [¶] % (n/N)	Subiecți cu polimorfisme NS3 la momentul inițial [¶] % (n/N)		
GT4 (tratați anterior)[#]	86% (25/29)	100% (7/7)		

*Polimorfismele NS5A (care conferă >5 ori pierdere a eficacității elbasvir) au inclus M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D și Y93C/H/N
[†]În analizele cumulate, prevalența globală a subiecților infectați cu GT1a cu polimorfisme NS5A prezente la momentul inițial a fost de 7% (55/825)
[‡]În analizele cumulate, prevalența globală a subiecților infectați cu GT1b cu polimorfisme NS5A prezente la momentul inițial a fost de 14% (74/540)
[¶]Polimorfismele NS3 luate în considerare au fost orice substituții de aminoacizi în pozițiile 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 și 175.
[#]În analizele cumulate, prevalența globală a subiecților infectați cu GT4 cu polimorfisme NS3 prezente la momentul inițial a fost de 19% (7/36)

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea elbasvir/grazoprevir (administrat concomitent sub forma unei combinații în doză fixă; EBR/GZR) sau elbasvir + grazoprevir (administrat concomitent ca agenți individuali; EBR + GZR) au fost evaluate în 8 studii clinice la adulți și 1 studiu clinic la adolescenți, efectuate la aproximativ 2000 subiecți (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8: Studii efectuate cu ZEPATIER

Studiu	Populație	Brațele de tratament din studiu și durata (Număr de subiecți tratați)	Detalii suplimentare din studiu
C-EDGE TN (dublu-orb)	GT 1, 4, 6 NTA cu sau fără ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR* timp de 12 săptămâni (N=316) • Placebo timp de 12 săptămâni (N=105) 	Studiu placebo-controlat în cadrul căruia subiecții au fost randomizați într-un raport 3:1 pentru a li se administra: EBR/GZR timp de 12 săptămâni (grupul de tratament imediat [GTI]) sau placebo timp de 12 săptămâni urmat de tratament deschis cu EBR/GZR timp de 12 săptămâni (grupul de tratament amânat [GTA])
C-EDGE COINFECTION (deschis)	GT 1, 4, 6 NTA cu sau fără ciroză hepatică Infecție concomitentă cu VHC/HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR timp de 12 săptămâni (N=218) 	
C-SURFER (dublu-orb)	GT 1 NTA sau TA cu sau fără ciroză hepatică Boală renală cronică	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* timp de 12 săptămâni (N=122) • Placebo timp de 12 săptămâni (N=113) 	Studiu placebo-controlat efectuat la subiecți cu boală renală cronică (BRC) în stadiul 4 (RFGe 15-29 ml/min/1,73 m ²) sau în stadiul 5 (RFGe <15 ml/min/1,73 m ²), inclusiv subiecți în program de hemodializă. Subiecții au fost randomizați într-un raport 1:1 în unul dintre următoarele grupuri de tratament: EBR + GZR timp de 12 săptămâni (GTI) sau placebo timp de 12 săptămâni urmat de tratament deschis cu EBR/GZR timp de 12 săptămâni (GTA). În plus, la 11 subiecți s-a administrat tratament deschis cu EBR + GZR timp de 12 săptămâni (brațul de evaluare intensivă a profilului farmacocinetic [FC]).

Studiu	Populație	Brațele de tratament din studiu și durata (Număr de subiecți tratați)	Detalii suplimentare din studiu
C-WORTHY (deschis)	GT 1, 3 NTA cu sau fără ciroză hepatică TA fără răspuns la tratament, cu sau fără ciroză hepatică NTA cu infecție concomitentă cu VHC/HIV-1 fără ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* timp de 8, 12 sau 18 săptămâni (N=31, 136 și respectiv 63) • EBR* + GZR* + RBV† timp de 8, 12 sau 18 săptămâni (N=60, 152 și respectiv 65) 	Studiu cu mai multe brațe de tratament, cu mai multe etape. Subiecții cu infecție cu GT 1b fără ciroză hepatică au fost randomizați într-un raport 1:1 pentru a li se administra EBR + GZR în asociere sau nu cu RBV timp de 8 săptămâni. Subiecții NTA cu infecție cu GT 3 fără ciroză hepatică au fost randomizați pentru a li se administra EBR + GZR și RBV timp de 12 sau 18 săptămâni. Subiecții NTA cu infecție cu GT 1, cu sau fără ciroză hepatică (cu sau fără infecție concomitentă cu VHC/HIV-1) sau care nu au răspuns la tratamentul cu peg-IFN + RBV, au fost randomizați pentru a li se administra EBR + GZR în asociere sau nu cu RBV timp de 8, 12 sau 18 săptămâni.
C-SCAPE (deschis)	GT 4, 6 NTA fără ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* timp de 12 săptămâni (N=14) • EBR* + GZR* + RBV† timp de 12 săptămâni (N=14) 	Subiecții au fost randomizați într-un raport 1:1 în brațele studiului.
C-EDGE TE (deschis)	GT 1, 4, 6 TA cu sau fără ciroză hepatică și cu sau fără infecție concomitentă cu VHC/HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR timp de 12 sau 16 săptămâni (N=105 și respectiv 105) • EBR/GZR + RBV† timp de 12 sau 16 săptămâni (N=104 și respectiv 106) 	Subiecții au fost randomizați într-un raport 1:1:1:1 în brațele studiului.
C-SALVAGE (deschis)	GT 1 TA cu schemă de tratament incluzând inhibitor al proteazei VHC‡ cu sau fără ciroză hepatică	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* + RBV† timp de 12 săptămâni (N=79) 	Subiecților cu eșec la tratamentul anterior cu boceprevir, simeprevir sau telaprevir în combinație cu peg-IFN + RBV li s-a administrat EBR + GZR în asociere cu RBV timp de 12 săptămâni.

Studiu	Populație	Brațele de tratament din studiu și durata (Număr de subiecți tratați)	Detalii suplimentare din studiu
C-EDGE COSTAR (dublu-orb)	GT 1, 4, 6 NTA cu sau fără ciroză hepatică Tratament cu agonist opioid	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR timp de 12 săptămâni (N=201) • Placebo timp de 12 săptămâni (N=100) 	Studiu placebo-controlat în cadrul căruia subiecții au fost randomizați într-un raport 2:1 pentru a li se administra EBR/GZR timp de 12 săptămâni (GTI) sau placebo timp de 12 săptămâni urmat de tratament deschis cu EBR/GZR timp de 12 săptămâni (GTA). Subiecții nu au fost excluși sau retrași din studiu pe baza unui rezultat pozitiv la testele privind prezența medicamentului în urină.
MK-5172A-079 (deschis)	GT 1, 4 subiecți adolescenți NTA sau TA	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR timp de 12 săptămâni (N=22) 	Studiu non-randomizat, cu un singur braț, deschis, efectuat la subiecți adolescenți netratați anterior sau tratați anterior, incluzând 22 subiecți cu vârsta de 12 ani până la mai puțin de 18 ani, cu hepatită C cronică (HCC) cu infecție cu GT 1 sau 4, fără ciroză hepatică, cărora li s-a administrat EBR/GZR timp de 12 săptămâni.

GT = Genotip

NTA = Netratați anterior

TA = Tratați anterior (cu eșec la tratamentul anterior cu interferon [IFN] sau peginterferon alfa [peg-IFN] în asociere sau nu cu ribavirină (RBV) sau cu intoleranță la tratamentul anterior)

*EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = administrate concomitent sub forma unei combinații în doză fixă; EBR + GZR = administrate concomitent ca agenți individuali separați

†RBV a fost administrată în doză zilnică totală de 800 mg până la 1400 mg în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.2)

‡ Cu eșec la tratamentul anterior cu boceprevir, telaprevir sau simeprevir în combinație cu peg-IFN + RBV

Răspunsul virusologic susținut (RVS) a fost criteriul final principal în toate studiile și a fost definit ca valori ale ARN VHC sub limita inferioară de detectabilitate (LID: ARN VHC 15 UI/ml cu excepția C-WORTHY și C-SCAPE [ARN VHC 25 UI/ml]) la 12 săptămâni după întreruperea tratamentului (RVS12).

În rândul subiecților infectați cu genotipul 1b/1 alte subtipuri, vârsta mediană a fost de 55 ani (interval: 22 până la 82); 61% au fost bărbați; 60% au fost caucazieni; 20% au fost de rasă neagră sau afro-americieni; 6% au fost de origine hispanică sau latino; 82% au fost subiecți netratați anterior; 18% au fost subiecți tratați anterior; valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de 26 kg/m²; 64% au avut valori ale ARN VHC inițiale de peste 800000 UI/ml; 22% au avut ciroză hepatică; 71% au avut alele non-C/C IL28B (CT sau TT); 18% au avut infecție concomitentă cu VHC/HIV-1.

Rezultatele tratamentului la subiecții infectați cu genotipul 1b tratați cu elbasvir/grazoprevir timp de 12 săptămâni sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: RVS la subiecții[¶] infectați cu genotipul 1b[†]

Caracteristici inițiale	RVS
	EBR în asociere cu GZR timp de 12 săptămâni (N=312)
RVS total	96% (301/312)
Rezultat pentru subiecții fără RVS	
Eșec virusologic în timpul tratamentului*	0% (0/312)
Recidivă	1% (4/312)
Altul [‡]	2% (7/312)
RVS în funcție de existența cirozei hepatice	
Fără ciroză hepatică	95% (232/243)
Cu ciroză hepatică	100% (69/69)

[†]Include patru subiecți infectați cu subtipuri ale genotipului 1 diferite de 1a sau 1b.

[¶]Include subiecți din C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY și C-SURFER.

*Include subiecți cu recădere virusologică.

[‡]Altul include subiecți care au întrerupt participarea la studiu din cauza unui eveniment advers, a pierderii din urmărire sau a retragerii voluntare din studiu.

În rândul subiecților infectați cu genotipul 1a, vârsta mediană a fost de 54 ani (interval: 19 până la 76); 71% au fost bărbați; 71% au fost caucazieni; 22% au fost de rasă neagră sau afro-americani; 9% au fost de origine hispanică sau latino; 74% au fost subiecți netratați anterior; 26% au fost subiecți tratați anterior; valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de 27 kg/m²; 75% au avut valori ale ARN VHC inițiale de peste 800000 UI/ml; 23% au avut ciroză hepatică; 72% au avut alele non-C/C IL28B (CT sau TT); 30% au avut infecție concomitentă cu VHC/HIV-1.

Rezultatele tratamentului la subiecții infectați cu genotipul 1a, tratați cu elbasvir/grazoprevir timp de 12 săptămâni sau cu elbasvir/grazoprevir în asociere cu ribavirină timp de 16 săptămâni sunt prezentate în Tabelul 10.

Tabelul 10: RVS la subiecții[¶] infectați cu genotipul 1a

Caracteristici inițiale	RVS	
	EBR în asociere cu GZR 12 săptămâni N=519	EBR în asociere cu GZR + RBV 16 săptămâni N=58
RVS total	93% (483/519)	95% (55/58)
Rezultat pentru subiecții fără RVS		
Eșec virusologic în timpul tratamentului*	1% (3/519)	0% (0/58)
Recidivă	4% (23/519)	0% (0/58)
Altul [‡]	2% (10/519)	5% (3/58)
RVS în funcție de existența cirozei hepatice		
Fără ciroză hepatică	93% (379/408)	92% (33/36)
Cu ciroză hepatică	94% (104/111)	100% (22/22)
RVS în funcție de prezența la momentul inițial a polimorfismelor NS5A asociate cu rezistența ^{†, §}		
Absente	97% (464/476)	100% (51/51)
Prezente	53% (16/30)	100% (4/4)
RVS în funcție de valorile ARN VHC inițiale		
≤800000 UI/ml	98% (135/138)	100% (9/9)
>800000 UI/ml	91% (348/381)	94% (46/49)

[¶]Include subiecți din C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY și C-SURFER.

*Include subiecți cu recădere virusologică.

[‡]Altul include subiecți care au întrerupt participarea la studiu din cauza unui eveniment advers, a pierderii din urmărire sau a retragerii voluntare din studiu.

[†]Include subiecți cu date privind secvențierea disponibile la momentul inițial și care fie au obținut RVS12, fie au îndeplinit criteriile pentru eșec virusologic.

[§]Polimorfisme NS5A în cazul GT1a: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D și Y93C/H/N.

În rândul subiecților infectați cu genotipul 4, vârsta mediană a fost de 51 ani (interval: 28 până la 75); 66% au fost bărbați; 88% au fost caucazieni; 8% au fost de rasă neagră sau afro-americani; 11% au fost de origine hispanică sau latino; 77% au fost subiecți netratați anterior; 23% au fost subiecți tratați anterior; valoarea medie a indicelui de masă corporală a fost de 25 kg/m²; 56% au avut valori ale ARN VHC inițiale de peste 800000 UI/ml; 22% au avut ciroză hepatică; 73% au avut alele non-C/C IL28B (CT sau TT); 40% au avut infecție concomitentă cu VHC/HIV-1.

Rezultatele tratamentului la subiecții infectați cu genotipul 4, tratați cu elbasvir/grazoprevir timp de 12 săptămâni sau cu elbasvir/grazoprevir în asociere cu ribavirină timp de 16 săptămâni sunt prezentate în Tabelul 11.

Tabelul 11: RVS la subiecții[¶] infectați cu genotipul 4

Caracteristici inițiale	RVS	
	EBR în asociere cu GZR 12 săptămâni N=65	EBR în asociere cu GZR + RBV 16 săptămâni N=8
RVS total	94% (61/65)	100% (8/8)
Rezultat pentru subiecții fără RVS		
Eșec virusologic în timpul tratamentului*	0% (0/65)	0% (0/8)
Recidivă [†]	3% (2/65)	0% (0/8)
Altul [‡]	3% (2/65)	0% (0/8)
RVS în funcție de existența cirozei hepatice		
Fără ciroză hepatică [§]	96% (51/53)	100% (4/4)
Cu ciroză hepatică	83% (10/12)	100% (4/4)
RVS în funcție de valorile ARN VHC inițiale		
≤800000 UI/ml [‡]	93% (27/29)	100% (3/3)
>800000 UI/ml [†]	94% (34/36)	100% (5/5)

[¶]Incluce subiecți din C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE și C-SCAPE.

*Incluce subiecți cu recădere virusologică.

[†]Ambel cazuri de recidivă au avut valori ale ARN VHC inițiale >800000 UI/ml.

[‡]Ambii subiecți care nu au reușit să obțină RVS din alte motive decât eșecul virusologic au avut valori ale ARN VHC inițiale ≤800000 UI/ml.

[§]Incluce 1 subiect cu existența cirozei hepatice „necunoscută” în studiul C-SCAPE.

Studiu clinic efectuat la subiecți cu HCC cu genotipul 1, cu boală renală cronică în stadiu avansat
În studiul C-SURFER, RVS total a fost obținut la 94% (115/122) dintre subiecții cărora li s-a administrat EBR + GZR timp de 12 săptămâni.

Copii și adolescenți

Eficacitatea ZEPATIER a fost evaluată într-un studiu clinic deschis efectuat la 22 subiecți adolescenți cu vârsta de 12 ani până la mai puțin de 18 ani, cărora li s-a administrat ZEPATIER timp de 12 săptămâni. Subiecții infectați cu VHC GT1a cu una sau mai multe substituții la nivelul NS5A asociate cu rezistența, prezente la momentul inițial, au fost excluși de la participarea la studiu. În cadrul acestui studiu, subiecți netratați anterior sau tratați anterior, cu vârsta de 12 ani până la mai puțin de 18 ani, cu HCC cu genotipul 1 sau 4, fără ciroză hepatică, au fost tratați cu ZEPATIER timp de 12 săptămâni. Vârsta mediană a fost de 13,5 ani (interval: 12 până la 17); 50% au fost de sex feminin; 95% au fost caucazieni; intervalul de greutate corporală a fost de 28,1 kg până la 96,5 kg; 95,5% au avut genotipul 1 și 4,5% au avut genotipul 4; 63,6% au fost netratați anterior, 36,4% au fost tratați anterior; 45,5% au avut valori ale ARN VHC inițiale de peste 800000 UI/ml. Rata globală RVS12 a fost de 100% (22/22). Siguranța, datele farmacocinetice și eficacitatea observate în acest studiu au fost comparabile cu cele observate la adulți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea elbasvir/grazoprevir la subiecți infectați cu VHC, concentrațiile plasmatice maxime de elbasvir survin după o durată mediană a T_{max} de 3 ore (interval de 3 până la 6 ore); concentrațiile plasmatice maxime de grazoprevir survin după o durată mediană a T_{max} de 2 ore (interval de 30 minute până la 3 ore). Pentru elbasvir, biodisponibilitatea absolută este estimată a fi de

32%. Pentru grazoprevir, biodisponibilitatea absolută după administrarea unei doze unice de 200 mg a variat între 15-27%, iar după administrarea unor doze repetate de 200 mg a variat între 20-40%.

Raportat la administrarea în condiții de repaus alimentar, administrarea unei doze unice de elbasvir/grazoprevir cu o masă cu un conținut ridicat de grăsimi (900 kcal, 500 kcal din grăsimi) la subiecți sănătoși a determinat scăderi de aproximativ 11% și respectiv 15% ale ASC_{0-inf} și C_{max} pentru elbasvir și creșteri de aproximativ 1,5 și respectiv 2,8 ori ale ASC_{0-inf} și C_{max} pentru grazoprevir. Aceste diferențe asociate expunerii la elbasvir și grazoprevir nu sunt relevante din punct de vedere clinic; prin urmare, elbasvir/grazoprevir poate fi administrat indiferent de orarul meselor.

Proprietățile farmacocinetice ale elbasvir sunt similare la subiecții sănătoși și la subiecții infectați cu VHC. Nivelurile de expunere la grazoprevir administrat oral sunt de aproximativ 2 ori mai mari la subiecții infectați cu VHC comparativ cu subiecții sănătoși. Pe baza modelului de farmacocinetică populațională efectuat la subiecți infectați cu VHC, fără ciroză hepatică, media geometrică a valorilor ASC_{0-24} și C_{max} pentru elbasvir utilizat în doză de 50 mg, la starea de echilibru, a fost de 2180 nM•oră și respectiv 137 nM, iar media geometrică a valorilor ASC_{0-24} și C_{max} pentru grazoprevir utilizat în doză de 100 mg, la starea de echilibru, a fost de 1860 nM•oră și respectiv 220 nM. După administrarea elbasvir/grazoprevir o dată pe zi la subiecți infectați cu VHC, concentrațiile plasmatice de elbasvir și grazoprevir la starea de echilibru au fost atinse în interval de aproximativ 6 zile.

Distribuție

Elbasvir și grazoprevir se leagă în proporție mare (>99,9% și respectiv 98,8%) de proteinele plasmatice umane. Atât elbasvir, cât și grazoprevir se leagă de albumina serică umană și de glicoproteina acidă α_1 . Legarea de proteina plasmatică nu este modificată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Eliminare

La subiecții infectați cu VHC, media geometrică a timpului aparent de înjumătățire prin eliminare (media geometrică % pentru coeficientul de variație) este de aproximativ 24 (24%) ore pentru elbasvir în doză de 50 mg și de aproximativ 31 (34%) ore pentru grazoprevir în doză de 100 mg.

Metabolizare

Elbasvir și grazoprevir sunt eliminate parțial prin metabolizare oxidativă, în principal pe calea CYP3A. În plasma umană nu au fost identificați metaboliți circulanți ai elbasvir sau grazoprevir.

Excreție

Calea principală de eliminare a elbasvir și grazoprevir este prin materiile fecale, doza radiomarcată fiind recuperată în materiile fecale aproape în totalitate (>90%), comparativ cu <1% în urină.

Liniaritate/Non-liniaritate

Parametrii farmacocinetici ai elbasvir au fost aproximativ proporționali cu doza pentru intervalul de doze 5-100 mg administrate o dată pe zi. Parametrii farmacocinetici ai grazoprevir au crescut mai mult decât proporțional cu doza pentru intervalul de doze 10-800 mg administrate o dată pe zi la subiecți infectați cu VHC.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La subiecții neinfecțați cu VHC cu insuficiență renală severă (RFGe <30 ml/min/1,73 m²), care nu se aflau în program de dializă, valorile ASC pentru elbasvir și grazoprevir au fost crescute cu 86% și respectiv 65% comparativ cu subiecții neinfecțați cu VHC cu funcție renală normală (RFGe >80 ml/min/1,73 m²). La subiecții neinfecțați cu VHC cu insuficiență renală severă, dependenți

de dializă, valorile ASC pentru elbasvir și grazoprevir nu au fost modificate comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Concentrațiile de elbasvir nu au fost cuantificabile în probele de dializat. În cadrul unei ședințe de dializă cu durata de 4 ore, mai puțin de 0,5% grazoprevir a fost recuperat în dializat.

În analiza de farmacocinetică populațională efectuată la pacienți infectați cu VHC, ASC pentru elbasvir și grazoprevir au fost cu 25% și respectiv 10% mai mari la pacienții dependenți de dializă și cu 46% și respectiv 40% mai mari la pacienții independenți de dializă cu insuficiență renală severă comparativ cu ASC pentru elbasvir și grazoprevir la pacienții fără insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

La subiecții neinfecțați cu VHC cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A conform clasificării Child-Pugh [CP-A], scor 5-6), ASC_{0-inf} pentru elbasvir a fost scăzută cu 40% și ASC_{0-24} pentru grazoprevir la starea de echilibru a fost crescută cu 70% comparativ cu subiecții sănătoși similari.

La subiecții neinfecțați cu VHC cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh [CP-B], scor 7-9) și insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh [CP-C], scor 10-15), ASC pentru elbasvir a scăzut cu 28% și respectiv 12%, în timp ce ASC_{0-24} pentru grazoprevir la starea de echilibru a fost crescută de 5 ori și respectiv 12 ori, comparativ cu subiecții sănătoși similari (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Analizele de farmacocinetică populațională efectuate la pacienți infectați cu VHC din cadrul studiilor de fază 2 și 3 au demonstrat că ASC_{0-24} pentru grazoprevir la starea de echilibru a crescut cu aproximativ 65% la pacienții infectați cu VHC cu ciroză hepatică compensată (toți cu CP-A) comparativ cu pacienții infectați cu VHC fără ciroză hepatică, în timp ce ASC pentru elbasvir la starea de echilibru a fost similară (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice pentru elbasvir și grazoprevir au fost evaluate la 22 subiecți adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cărora li s-a administrat o doză zilnică de ZEPATIER (elbasvir 50 mg/grazoprevir 100 mg). Nivelurile de expunere la elbasvir și grazoprevir la subiecții adolescenți au fost comparabile cu cele observate la adulți.

La subiecții adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, media geometrică a valorilor ASC_{0-24} și C_{max} pentru elbasvir utilizat în doză de 50 mg, la starea de echilibru, a fost de 2410 nM•oră și respectiv 190 nM, iar media geometrică a valorilor ASC_{0-24} și C_{max} pentru grazoprevir utilizat în doză de 100 mg, la starea de echilibru, a fost de 1450 nM•oră și respectiv 246 nM.

Vârșnici

În analizele de farmacocinetică populațională, se estimează că valorile ASC pentru elbasvir și grazoprevir sunt cu 16% și respectiv 45% mai mari la subiecții cu vârsta ≥ 65 ani comparativ cu subiecții cu vârsta mai mică de 65 ani. Aceste modificări nu sunt relevante din punct de vedere clinic; prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei de elbasvir/grazoprevir în funcție de vârstă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Sex

În analizele de farmacocinetică populațională, se estimează că valorile ASC pentru elbasvir și grazoprevir sunt cu 50% și respectiv 30% mai mari la femei comparativ cu bărbați. Aceste modificări nu sunt relevante din punct de vedere clinic; prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei de elbasvir/grazoprevir în funcție de sex (vezi pct. 4.4).

Greutate corporală/Indice de masă corporală (IMC)

În analizele de farmacocinetică populațională, nu a existat niciun efect al greutății corporale asupra profilului farmacocinetic al elbasvir. Se estimează că valoarea ASC pentru grazoprevir este cu 15% mai mare la un subiect cu greutatea de 53 kg comparativ cu un subiect cu greutatea de 77 kg. Această modificare nu este relevantă din punct de vedere clinic pentru grazoprevir. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei de elbasvir/grazoprevir în funcție de greutate corporală/IMC (vezi pct. 4.4).

Rasă/origine etnică

În analizele de farmacocinetică populațională, se estimează că valorile ASC pentru elbasvir și grazoprevir sunt cu 15% și respectiv 50% mai mari la persoanele de origine asiatică comparativ cu cele de rasă caucaziană. Estimările de farmacocinetică populațională ale expunerii la elbasvir și grazoprevir au fost comparabile între persoanele de rasă caucaziană și cele de rasă neagră/afro-americani. Aceste modificări nu sunt relevante din punct de vedere clinic; prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei de elbasvir/grazoprevir în funcție de rasă/origine etnică (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării efectuate cu grazoprevir sau elbasvir. În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic. Nu au fost efectuate studii de evaluare a carcinogenității pentru grazoprevir și elbasvir.

Dezvoltare embrio-fetală și post-natală

Elbasvir

Elbasvir a fost administrat la șobolani și iepuri, fără a provoca efecte adverse asupra dezvoltării embrio-fetale sau post-natale în doze de până la doza maximă testată (la șobolani și iepuri expunerea a fost de aproximativ 9 ori și respectiv 17 ori mai mare decât nivelul de expunere la om). S-a demonstrat că elbasvir traversează placenta la șobolani și iepuri. Elbasvir a fost excretat în laptele femelelor de șobolani care alăptau în concentrații de 4 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice materne.

Grazoprevir

Grazoprevir a fost administrat la șobolani și iepuri, fără a provoca efecte adverse asupra dezvoltării embrio-fetale sau post-natale în doze de până la doza maximă testată (la șobolani și iepuri expunerea a fost de aproximativ 79 ori și respectiv 39 ori mai mare decât nivelul de expunere la om). S-a demonstrat că grazoprevir traversează placenta la șobolani și iepuri. Grazoprevir a fost excretat în laptele femelelor de șobolani care alăptau în concentrații <1 ori mai mici decât concentrațiile plasmatice materne.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Laurilsulfat de sodiu
Vitamina E - polietilenglicol succinat
Copovidonă
Hipromeloză
Celuloză microcristalină
Manitol (E421)
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Clorură de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Filmul

Lactoză monohidrat
Hipromeloză
Dioxid de titan

Triacetină
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Ceară Carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original până la utilizare pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele sunt ambalate într-o cutie care conține două (2) carduri din carton, fiecare card conținând (2) blistere din aluminiu cu 7 comprimate sigilate într-un card de carton, numărul total fiind de 28 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1119/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 iulie 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 06 mai 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie exterioară

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimate filmate
elbasvir/grazoprevir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține elbasvir 50 mg și grazoprevir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și sodiu.
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1119/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZEPATIER

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

Pliant interior

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimate filmate
elbasvir/grazoprevir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține elbasvir 50 mg și grazoprevir 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză și sodiu.
A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat
14 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
LU
MA
MI
JO
VI
SB
DU

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD + logo

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1119/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ZEPATIER

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER LIPIT ÎN PLIANTUL INTERIOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ZEPATIER

elbasvir/grazoprevir

elbasvirum/grazoprevirum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Logo MSD

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimate filmate elbasvir/grazoprevir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ZEPATIER și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați ZEPATIER
3. Cum să luați ZEPATIER
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ZEPATIER
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ZEPATIER și pentru ce se utilizează

Ce este ZEPATIER

ZEPATIER este un medicament antiviral care conține substanțele active elbasvir și grazoprevir.

Pentru ce se utilizează ZEPATIER

ZEPATIER este utilizat pentru tratamentul hepatitei C care persistă de mult timp la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care au greutatea corporală de cel puțin 30 kilograme.

Cum acționează ZEPATIER

Hepatita C este produsă de un virus care infectează ficatul. Substanțele active din componența medicamentului acționează împreună prin blocarea a două proteine diferite de care virusul hepatitic C are nevoie pentru a se dezvolta și a se reproduce. Acest lucru permite eliminarea definitivă a infecției din corp.

ZEPATIER este luat uneori cu un alt medicament, ribavirină.

Este foarte important să citiți și prospectele celorlalte medicamente pe care le veți lua împreună cu ZEPATIER. Dacă aveți orice întrebări referitoare la medicamentele dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați ZEPATIER

Nu luați ZEPATIER dacă:

- sunteți alergic la elbasvir, grazoprevir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6)
- aveți anumite probleme moderate sau grave ale ficatului
- luați oricare dintre următoarele medicamente:
 - rifampicină, administrată de obicei pentru tratamentul tuberculozei
 - inhibitori ai proteazei HIV cum sunt atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir sau tipranavir
 - efavirenz sau etravirină pentru tratamentul infecției cu HIV

- elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă pentru tratamentul infecției cu HIV
- ciclosporină pentru a împiedica respingerea organului transplantat sau pentru a trata bolile inflamatorii grave ale ochilor, rinichilor, articulațiilor sau pielii
- bosentan pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare
- carbamazepină sau fenitoină, utilizate în principal pentru tratamentul epilepsiei și al crizelor convulsive
- modafinil pentru a ajuta persoanele care nu reușesc să rămână treze
- sunătoare (*Hypericum perforatum*, un medicament din plante) pentru tratamentul depresiei sau al altor probleme

Dacă luați ZEPATIER împreună cu ribavirină, vă rugăm să vă asigurați că citiți pct. „Nu luați” al prospectului pentru ribavirină. Dacă nu sunteți sigur cu privire la oricare dintre informațiile din prospect, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Atenționări și precauții

Înainte să luați ZEPATIER, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți o infecție curentă sau anterioară cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape
- ați luat vreodată vreun medicament pentru hepatita C
- aveți orice probleme cu ficatul, altele decât hepatita C
- vi s-a efectuat un transplant de ficat
- aveți diabet. Este posibil să aveți nevoie de o monitorizare mai atentă a valorilor glucozei din sânge și/sau de ajustarea medicamentelor pentru diabet după ce începeți să luați ZEPATIER. Unii pacienți cu diabet au prezentat valori reduse ale glucozei din sânge (hipoglicemie) după începerea tratamentului cu medicamente ca ZEPATIER
- aveți orice alte afecțiuni medicale.

Analize de sânge

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte, în timpul și după încheierea tratamentului dumneavoastră cu ZEPATIER. Astfel, medicul dumneavoastră poate:

- decide dacă trebuie să luați ZEPATIER și pentru cât timp
- decide ce alte medicamente trebuie să luați împreună cu ZEPATIER și pentru cât timp
- verifica dacă există reacții adverse
- verifica dacă tratamentul dumneavoastră a avut rezultate și dacă nu mai aveți hepatită C
- verifica modul în care funcționează ficatul dumneavoastră - spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele semne ale problemelor ficatului: pierdere a poftei de mâncare; greață sau vărsături; senzație de oboseală sau slăbiciune; îngălbenire a pielii sau a albului ochilor; modificări de culoare ale scaunelor. În cazul în care apar oricare dintre aceste simptome, este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă efectueze analize de sânge pentru a verifica cum funcționează ficatul dumneavoastră.

Copii

ZEPATIER nu este destinat utilizării la copii cu vârsta mai mică de 12 ani.

ZEPATIER împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamentele din plante și medicamentele obținute fără prescripție medicală. Faceți o listă a medicamentelor pe care le luați și arătați-o medicului dumneavoastră și farmacistului atunci când vi se prescrie un nou medicament.

Există unele medicamente pe care **nu trebuie să le luați** împreună cu ZEPATIER. Vezi lista de la punctul „Nu luați ZEPATIER dacă luați oricare dintre următoarele medicamente”.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- ketoconazol oral pentru tratamentul infecțiilor fungice
- tacrolimus pentru a preveni respingerea organului transplantat
- dabigatran pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge
- rosuvastatină, atorvastatină, fluvastatină, simvastatină sau lovastatină pentru scăderea nivelului colesterolului din sânge
- sunitinib pentru a trata anumite tipuri de cancer
- warfarină și alte medicamente similare, denumite antagoniști ai vitaminei K, utilizate pentru subțierea (reducerea vâscozității) sângelui. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să mărească frecvența efectuării analizelor de sânge, pentru a verifica cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră.

Funcția ficatului dumneavoastră se poate îmbunătăți odată cu tratamentul hepatitei C și, prin urmare, poate afecta alte medicamente care sunt metabolizate la nivelul ficatului. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze cu atenție aceste alte medicamente pe care le luați și să facă ajustări în timpul tratamentului cu ZEPATIER.

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă schimbe medicamentele sau să modifice doza medicamentelor dumneavoastră.

Dacă oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua ZEPATIER.

Sarcina și contracepția

Efectele ZEPATIER în timpul sarcinii nu sunt cunoscute. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

ZEPATIER împreună cu ribavirină

- Nu trebuie să rămâneți gravidă în cazul în care luați ZEPATIER împreună cu ribavirină. Ribavirina poate avea efecte foarte dăunătoare asupra copilului nenăscut. Aceasta înseamnă că dumneavoastră și partenerul/partenera dumneavoastră trebuie să luați măsuri speciale de precauție în activitatea sexuală dacă există posibilitatea ca dumneavoastră sau partenera dumneavoastră să rămâneți/rămână gravidă.
- Dumneavoastră sau partenerul/partenera dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului cu ZEPATIER împreună cu ribavirină și pentru un anumit interval de timp după aceea. Discutați cu medicul dumneavoastră despre diferite metode de contracepție care sunt potrivite pentru dumneavoastră.
- Dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră rămâneți/rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ZEPATIER împreună cu ribavirină sau în lunile următoare, informați imediat medicul dumneavoastră.
- Este foarte important să citiți cu foarte mare atenție informațiile referitoare la sarcină și contracepție din prospectul pentru ribavirină. Este important ca atât bărbații, cât și femeile să citească aceste informații.

Alăptarea

Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua ZEPATIER. Nu se cunoaște dacă cele două medicamente din componența ZEPATIER trec în laptele matern uman.

Dacă luați ZEPATIER împreună cu ribavirină, asigurați-vă că citiți și informațiile de la punctele referitoare la sarcină și alăptare din prospectul acestui medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă vă simțiți obosit după ce ați luat medicamentul.

ZEPATIER conține lactoză

ZEPATIER conține lactoză monohidrat. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

ZEPATIER conține sodiu

Acest medicament conține 69,85 mg sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) în fiecare comprimat. Aceasta este echivalentă cu 3,5% din aportul alimentar zilnic maxim de sodiu recomandat pentru un adult.

3. Cum să luați ZEPATIER

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua ZEPATIER dacă ați luat vreodată orice medicamente pentru tratamentul hepatitei C sau dacă suferiți de orice altă problemă medicală.

Cât de mult să luați

Doza recomandată este de **un comprimat o dată pe zi** cu sau fără alimente. Medicul dumneavoastră vă va spune timp de câte săptămâni trebuie să luați ZEPATIER.

Înghițiți comprimatul întreg, cu sau fără alimente. Nu mestecați, nu zdrobiți sau nu divizați comprimatul. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți dificultăți la înghițirea comprimatelor.

Dacă luați mai mult ZEPATIER decât trebuie

Dacă luați mai mult ZEPATIER decât trebuie, adresați-vă imediat unui medic. Luați cutia medicamentului cu dumneavoastră pentru a-i putea arăta medicului ce ați luat.

Dacă uitați să luați ZEPATIER

Este important să nu uitați să luați nicio doză din acest medicament. Dacă totuși uitați să luați o doză, încercați să vă dați seama cât timp a trecut de când ar fi trebuit să luați ZEPATIER:

- Dacă au trecut mai puțin de 16 ore de când ar fi trebuit să luați doza, luați cât mai repede posibil doza uitată. Apoi luați doza următoare la momentul la care o luați în mod obișnuit.
- Dacă au trecut mai mult de 16 ore de când ar fi trebuit să luați doza, nu luați doza uitată. Așteptați și luați doza următoare la momentul la care o luați în mod obișnuit.
- Nu luați o doză dublă (două doze împreună) pentru a compensa doza uitată.

Nu încetați să luați ZEPATIER

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Este foarte important să terminați întregul ciclu de tratament. Astfel veți avea cea mai bună șansă ca medicamentul să trateze hepatita C.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot apărea în cazul tratamentului cu acest medicament:

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului în cazul în care observați oricare dintre următoarele reacții adverse.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- senzație de oboseală extremă (fatigabilitate)

- durere de cap

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- senzație de rău (greață)
- senzație de slăbiciune sau de lipsă de energie (astenie)
- mâncărimi
- diaree
- tulburări de somn (insomnie)
- dureri de articulații sau articulații dureroase, umflate
- constipație
- senzație de amețelă
- pierdere a poftei de mâncare
- senzație de iritabilitate
- dureri musculare
- durere de stomac
- cădere sau subțiere neobișnuită a părului
- senzație de nervozitate (anxietate)
- depresie
- gură uscată
- stare de rău (vărsături)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- modificări ale valorilor testelor de laborator privind funcția hepatică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ZEPATIER

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original până la utilizare pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ZEPATIER

- **Substanțele active sunt:** elbasvir și grazoprevir. Fiecare comprimat filmat conține elbasvir 50 mg și grazoprevir 100 mg.

- **Celelalte componente sunt:**

Nucleul comprimatului:

Laurilsulfat de sodiu, vitamina E - polietilenglicol succinat, copovidonă, hipromeloză, celuloză microcristalină, manitol (E421), lactoză monohidrat, croscarmeloză sodică, clorură de sodiu, dioxid de siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu

Filmul:

Lactoză monohidrat, hipromeloză, dioxid de titan, triacetină, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid negru de fer (E172), ceară Carnauba

Cum arată ZEPATIER și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt de culoare bej, ovale, inscripționate cu „770” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față. Comprimatul are lungimea de 21 mm și lățimea de 10 mm.

Comprimatele sunt ambalate într-o cutie care conține două carduri din carton, fiecare card conținând două blistere din aluminiu cu 7 comprimate. Fiecare cutie conține un număr total de 28 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

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

DE

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

NO

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

EE

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

AT

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.