

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZEPATIER 50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg elbasvir και 100 mg grazoprevir.

### Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 87,02 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική) και 69,85 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Μπεζ χρώματος, ωοειδές δισκίο διαστάσεων 21 mm x 10 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «770» στη μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το ZEPATIER ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (CHC) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που ζυγίζουν τουλάχιστον 30 kg (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

Για τη δραστηριότητα ανά γονότυπο του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το ZEPATIER θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από έναν γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με CHC.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο άπαξ ημερησίως.

Τα συνιστώμενα σχήματα και διάρκειες θεραπείας παρέχονται στον Πίνακα 1 παρακάτω (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):

**Πίνακας 1: Συνιστώμενη αγωγή με ZEPATIER για τη θεραπεία της λοίμωξης από χρόνια ηπατίτιδα C σε ασθενείς με ή χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση (Child-Pugh A μόνο)**

Γονότυπος HCV	Θεραπεία και διάρκεια
1a	ZEPATIER για 12 εβδομάδες  ZEPATIER για 16 εβδομάδες συν ριμπαβιρίνη <sup>Α</sup> θα πρέπει να κριθεί σκόπιμη σε ασθενείς με αρχικό επίπεδο HCV RNA >800.000 IU/ml και/ή με παρουσία συγκεκριμένων NS5A πολυμορφισμών που προκαλούν μείωση της δραστηριότητας του elbasvir κατά τουλάχιστον 5 φορές, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αποτυχίας της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).
1b	ZEPATIER για 12 εβδομάδες
4	ZEPATIER για 12 εβδομάδες  ZEPATIER για 16 εβδομάδες συν ριμπαβιρίνη <sup>Α</sup> θα πρέπει να κριθεί σκόπιμη σε ασθενείς με αρχικό επίπεδο HCV RNA >800.000 IU/ml, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αποτυχίας της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

<sup>Α</sup> Στις κλινικές μελέτες για ενήλικες, η δόση ριμπαβιρίνης ήταν βασισμένη στο σωματικό βάρος (< 66 kg = 800 mg/ημέρα, 66 έως 80 kg = 1.000 mg/ημέρα, 81 έως 105 kg = 1.200 mg/ημέρα, > 105 kg = 1.400 mg/ημέρα) χορηγούμενη σε δύο διαιρεμένες δόσεις μαζί με τροφή.

Για συγκεκριμένες δοσολογικές οδηγίες για τη ριμπαβιρίνη, συμπεριλαμβανομένης της τροποποίησης της δόσης, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της ριμπαβιρίνης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι, σε περίπτωση εμέτου εντός 4 ωρών από τη λήψη της δόσης, μπορεί να ληφθεί ένα επιπλέον δισκίο έως 8 ώρες πριν την επόμενη δόση. Σε περίπτωση εμέτου περισσότερες από 4 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, δεν είναι αναγκαία η λήψη επιπλέον δόσης.

Σε περίπτωση που παραλειφθεί μία δόση του ZEPATIER και έχουν παρέλθει λιγότερες από 16 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται το ZEPATIER, ο ασθενής θα πρέπει να καθοδηγείται να λάβει το ZEPATIER το συντομότερο δυνατόν και έπειτα να λάβει την επόμενη δόση του ZEPATIER τη συνήθη ώρα. Εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 16 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται το ZEPATIER, τότε ο ασθενής θα πρέπει να καθοδηγείται να ΜΗ λάβει την παραλειπόμενη δόση και να λάβει την επόμενη δόση σύμφωνα με το σύνηθες δοσολογικό πρόγραμμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να μη λαμβάνουν διπλή δόση.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του ZEPATIER για ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία και νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του ZEPATIER σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (συμπεριλαμβανομένων ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση ή περιτοναιοδιύλιση) (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του ZEPATIER σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A). Το ZEPATIER αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C) (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ZEPATIER δεν έχουν τεκμηριωθεί σε λήπτες ηπατικού μοσχεύματος.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας του ZEPATIER σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που ζυγίζουν τουλάχιστον 30 kg (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ZEPATIER σε παιδιά κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

#### Τρόπος χορήγησης

Για χρήση από στόματος.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B (OATP1B), όπως ριφαμπικίνη, αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, λοπιναβίρη, σακουίναβίρη, τιπραναβίρη, cobicistat ή κυκλοσπορίνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A (CYP3A) ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), όπως εφαιβιρένζη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, βοσεντάνη, ετραβιρίνη, μοδαφινίλη ή St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αυξήσεις της ALT

Το ποσοστό των όψιμων αυξήσεων της ALT κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι άμεσα σχετιζόμενο με την έκθεση σε grazoprevir στο πλάσμα. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με το ZEPATIER, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, σε < 1 % των ατόμων εμφανίστηκαν αυξήσεις της ALT από τα φυσιολογικά επίπεδα σε περισσότερο από 5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) (βλ. παράγραφο 4.8). Υψηλότερα ποσοστά όψιμων αυξήσεων της ALT εμφανίστηκαν σε γυναίκες (2 % [11/652]), Ασιάτες (2 % [4/165]) και άτομα ηλικίας  $\geq 65$  ετών (2 % [3/187]) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2). Αυτές οι όψιμες αυξήσεις της ALT εμφανίστηκαν γενικά την ή μετά την εβδομάδα θεραπείας 8.

Ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν τη θεραπεία, την εβδομάδα θεραπείας 8 και όπως ενδείκνυται κλινικά. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία 16 εβδομάδων, επιπλέον ηπατικές εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται την εβδομάδα θεραπείας 12.

- Οι ασθενείς θα πρέπει να καθοδηγούνται να συμβουλευτούν τον επαγγελματία υγείας τους χωρίς καθυστέρηση, εάν εμφανίσουν κόπωση, αδυναμία, έλλειψη όρεξης, ναυτία και έμετο, ίκτερο ή αποχρωματισμένα κόπρανα.
- Το ενδεχόμενο διακοπής του ZEPATIER θα πρέπει να εξετάζεται εάν έχει επιβεβαιωθεί ότι τα επίπεδα ALT είναι περισσότερο από 10 φορές υψηλότερα από το ULN.

- Η χορήγηση του ZEPATIER θα πρέπει να διακοπεί εάν η αύξηση της ALT συνοδεύεται από σημεία ή συμπτώματα ηπατικής φλεγμονής ή αυξανόμενης συζευγμένης χολερυθρίνης, αλκαλικής φωσφατάσης ή διεθνούς ομαλοποιημένης σχέσης (INR).

#### Δραστηκότητα ανά γονότυπο

Η αποτελεσματικότητα του ZEPATIER δεν έχει αποδειχθεί στους HCV γονότυπους 2, 3, 5 και 6. Το ZEPATIER δεν συνιστάται σε ασθενείς με λοίμωξη από αυτούς τους γονότυπους.

#### Επαναθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα του ZEPATIER σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί στο παρελθόν στο ZEPATIER ή σε φαρμακευτικά προϊόντα της ίδιας κατηγορίας με το ZEPATIER (NS5A αναστολείς ή NS3/4A αναστολείς, εκτός τελαπρεβίρης, σιμεπρεβίρης, μοσεπρεβίρης) δεν έχει αποδειχθεί (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Η ταυτόχρονη χορήγηση ZEPATIER και αναστολέων του OATP1B αντενδείκνυται επειδή μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του grazoprevir στο πλάσμα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ZEPATIER και επαγωγέων του CYP3A ή της P-gp αντενδείκνυται επειδή μπορεί να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του elbasvir και του grazoprevir στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική δράση του ZEPATIER (βλ. παραγράφους 4.3, 4.5 και 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση ZEPATIER και ισχυρών αναστολέων του CYP3A αυξάνει τις συγκεντρώσεις του elbasvir και του grazoprevir και η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Συν-λοίμωξη HCV/HBV (ιός ηπατίτιδας B)

Περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας B (HBV), μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αντιικούς παράγοντες άμεσης δράσης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV/HCV λοίμωξη διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης της HBV και κατά συνέπεια θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

#### Χρήση σε διαβητικούς ασθενείς

Μετά την έναρξη της θεραπείας της HCV (με αντιικά άμεσης δράσης / DAA), οι διαβητικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν βελτιωμένο έλεγχο της γλυκόζης, με πιθανότητα εμφάνισης συμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Τα επίπεδα γλυκόζης των διαβητικών ασθενών οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία (με αντιικά άμεσης δράσης / DAA) πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδίως τους πρώτους 3 μήνες, και, αν χρειαστεί, να τροποποιείται η αντιδιαβητική θεραπευτική τους αγωγή. Ο ιατρός που έχει αναλάβει την αντιδιαβητική θεραπεία του ασθενούς πρέπει να ενημερώνεται για την έναρξη της θεραπείας (με αντιικά άμεσης δράσης / DAA).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το ZEPATIER δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών.

## Έκδοχα

Το ZEPATIER περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης, ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το ZEPATIER περιέχει 69,85 mg νατρίου ανά δισκίο, ισοδύναμο με το 3,5 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης του ΠΟΥ των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Πιθανότητα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν το ZEPATIER

Το grazoprevir είναι υπόστρωμα των μεταφορέων φαρμάκων OATP1B. Η ταυτόχρονη χορήγηση ZEPATIER με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τους μεταφορείς OATP1B αντενδείκνυται επειδή μπορεί να προκαλέσει σημαντική αύξηση της συγκεντρώσεως του grazoprevir στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Το elbasvir και το grazoprevir είναι υποστρώματα του CYP3A και της P-gr. Η ταυτόχρονη χορήγηση επαγωγέων του CYP3A ή της P-gr με ZEPATIER αντενδείκνυται επειδή μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις του elbasvir και του grazoprevir στο πλάσμα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική δράση του ZEPATIER (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Η ταυτόχρονη χορήγηση ZEPATIER με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A αυξάνει τις συγκεντρώσεις του elbasvir και του grazoprevir στο πλάσμα και η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται (βλ. Πίνακα 2 και παράγραφο 4.4). Η ταυτόχρονη χορήγηση ZEPATIER με αναστολείς της P-gr αναμένεται να έχει ελάχιστη επίδραση στις συγκεντρώσεις του ZEPATIER στο πλάσμα.

Η πιθανότητα το grazoprevir να είναι υπόστρωμα της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP) δεν μπορεί να αποκλειστεί.

#### Πιθανότητα το ZEPATIER να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το elbasvir και το grazoprevir είναι αναστολείς του μεταφορέα φαρμάκων BCRP στο επίπεδο του εντέρου στον άνθρωπο και μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των ταυτόχρονα χορηγούμενων υποστρωμάτων της BCRP στο πλάσμα. Το elbasvir δεν είναι αναστολέας του CYP3A *in vitro* και το grazoprevir είναι ασθενής αναστολέας του CYP3A στον άνθρωπο. Η ταυτόχρονη χορήγηση με grazoprevir δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές αυξήσεις των εκθέσεων σε υποστρώματα του CYP3A. Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τα υποστρώματα του CYP3A, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με το ZEPATIER.

Το elbasvir επιδεικνύει ελάχιστη αναστολή της εντερικής P-gr στον άνθρωπο και δεν προκαλεί κλινικά σημαντικές αυξήσεις των συγκεντρώσεων διγοξίνης (ένα υπόστρωμα της P-gr), με 11% αύξηση της AUC στο πλάσμα. Το grazoprevir δεν είναι αναστολέας της P-gr, με βάση *in vitro* δεδομένα. Το elbasvir και το grazoprevir δεν είναι αναστολείς του OATP1B στον άνθρωπο. Με βάση *in vitro* δεδομένα, δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με το ZEPATIER ως αναστολέα άλλων CYP ενζύμων, του UGT1A1, εστερασών (CES1, CES2 και CatA), του OAT1, του OAT3 και του OCT2. Με βάση *in vitro* δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλειστεί δυναμική αναστολή της αντλίας εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP) από το GZR. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων elbasvir ή grazoprevir δεν είναι πιθανό να προκαλέσει επαγωγή του μεταβολισμού φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από CYP ισομορφές, με βάση *in vitro* δεδομένα.

#### Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ZEPATIER.

### Αντίκτυπος της θεραπείας με αντιικά άμεσης δράσης σε φάρμακα που μεταβολίζονται από το ήπαρ

Η ασθενής αναστολή του CYP3A από το Grazoprevir μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα υποστρωμάτων του CYP3A. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα του CYP3A μπορεί να μειωθούν με την βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιικά άμεσης δράσης, οι οποίες σχετίζονται με την κάθαρση του ιού HCV. Συνεπώς, στενή παρακολούθηση και πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης των υποστρωμάτων του CYP3A με μικρό θεραπευτικό δείκτη (π.χ., αναστολείς της καλσινευρίνης) ενδέχεται να απαιτηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς τα επίπεδα του φαρμάκου μπορεί να διαφοροποιηθούν (βλ. Πίνακα 2).

### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του ZEPATIER και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Ο Πίνακας 2 παρέχει έναν κατάλογο αξιολογημένων ή δυνητικών αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων. Το πάνω «↑» ή κάτω «↓» βέλος συμβολίζει μια μεταβολή στην έκθεση που απαιτεί παρακολούθηση ή προσαρμογή της δόσης εκείνου του φαρμάκου, ή ότι η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται ή αντενδείκνυται. Η μη κλινικά σημαντική μεταβολή στην έκθεση συμβολίζεται με ένα οριζόντιο βέλος «↔».

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που περιγράφονται βασίζονται σε αποτελέσματα από μελέτες που διεξάχθηκαν είτε με το ZEPATIER είτε με το elbasvir (EBR) και το grazoprevir (GZR) ως μεμονωμένους παράγοντες ή είναι προβλεπόμενες αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να υπάρξουν με το elbasvir ή το grazoprevir. Ο πίνακας δεν περιλαμβάνει όλες τις περιπτώσεις.

### **Πίνακας 2: Αλληλεπιδράσεις και δοσολογικές συστάσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα**

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> ή C<sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER</b>
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΟΞΕΩΝ</b>		
<i>Ανταγωνιστές Η2-υποδοχέων</i>		
Φαμοτιδίνη (20 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg εφάπαξ δόση)/ grazoprevir (100 mg εφάπαξ δόση)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,92, 1,18) C <sub>max</sub> 1,11 (0,98, 1,26) C <sub>24</sub> 1,03 (0,91, 1,17)  ↔ Grazoprevir AUC 1,10 (0,95, 1,28) C <sub>max</sub> 0,89 (0,71, 1,11) C <sub>24</sub> 1,12 (0,97, 1,30)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<i>Αναστολείς αντλίας πρωτονίων</i>		
Παντοπραζόλη (40 mg άπαξ ημερησίως)/ elbasvir (50 mg εφάπαξ δόση)/ grazoprevir (100 mg εφάπαξ δόση)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,93, 1,18) C <sub>max</sub> 1,02 (0,92, 1,14) C <sub>24</sub> 1,03 (0,92, 1,17)  ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,96, 1,30) C <sub>max</sub> 1,10 (0,89, 1,37) C <sub>24</sub> 1,17 (1,02, 1,34)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> ή C<sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER</b>
<i>Αντιόξινα</i>		
Υδροξείδιο αργιλίου ή μαγνησίου, ανθρακικό ασβέστιο	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>		
Διγοξίνη (0,25 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Διγοξίνη AUC 1,11 (1,02, 1,22) C <sub>max</sub> 1,47 (1,25, 1,73)  (αναστολή του P-gp)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ</b>		
Dabigatran etexilate	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ Dabigatran  (αναστολή του P-gp)	Οι συγκεντρώσεις του dabigatran μπορεί να αυξηθούν όταν χορηγείται ταυτόχρονα με elbasvir, με πιθανό αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Συνιστάται κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.
Ανταγωνιστές της βιταμίνης K	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της INR με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ZEPATIER.
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Καρβαμαζεπίνη Φαινυτοΐνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (επαγωγή του CYP3A ή της P-gp)	Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται.
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>		
Κετοконаζόλη		
(400 mg από στόματος άπαξ ημερησίως)/ elbasvir (50 mg εφάπαξ δόση)	↔ Elbasvir AUC 1,80 (1,41, 2,29) C <sub>max</sub> 1,29 (1,00, 1,66) C <sub>24</sub> 1,89 (1,37, 2,60)	Η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται.
(400 mg από στόματος άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (100 mg εφάπαξ δόση)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42, 3,76) C <sub>max</sub> 1,13 (0,77, 1,67)  (αναστολή του CYP3A)	
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ</b>		
Ριφαμπικίνη		
(600 mg ενδοφλέβια εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg εφάπαξ δόση)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06, 1,40) C <sub>max</sub> 1,41 (1,18, 1,68) C <sub>24</sub> 1,31 (1,12, 1,53)	Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται.



<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> ή C<sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER</b>
(600 mg ενδοφλέβια εφάπαξ δόση)/ grazoprevir (200 mg εφάπαξ δόση)	↑ Grazoprevir AUC 10,21 (8,68, 12,00) C <sub>max</sub> 10,94 (8,92, 13,43) C <sub>24</sub> 1,77 (1,40, 2,24)  (αναστολή του OATP1B)	
(600 mg από στόματος εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg εφάπαξ δόση)	↔ Elbasvir AUC 1,17 (0,98, 1,39) C <sub>max</sub> 1,29 (1,06, 1,58) C <sub>24</sub> 1,21 (1,03, 1,43)	
(600 mg από στόματος εφάπαξ δόση)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	↑ Grazoprevir AUC 8,35 (7,38, 9,45) C <sub>max</sub> 6,52 (5,16, 8,24) C <sub>24</sub> 1,31 (1,12, 1,53)  (αναστολή του OATP1B)	
(600 mg από στόματος άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Grazoprevir AUC 0,93 (0,75, 1,17) C <sub>max</sub> 1,16 (0,82, 1,65) C <sub>24</sub> 0,10 (0,07, 0,13)  (αναστολή του OATP1B και επαγωγή του CYP3A)	
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΣΘΜΑΤΟΣ</b>		
Μοντελουκάστη (10 mg εφάπαξ δόση)/ grazoprevir (200 mg εφάπαξ δόση)	↔ Μοντελουκάστη AUC 1,11 (1,01, 1,20) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81, 1,06) C <sub>24</sub> 1,39 (1,25, 1,56)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ</b>		
Βοσεντάνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (επαγωγή του CYP3A ή της P-gp)	Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται.
<b>HCV ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</b>		
Sofosbuvir (400 mg εφάπαξ δόση sofosbuvir)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Sofosbuvir AUC 2,43 (2,12, 2,79) C <sub>max</sub> 2,27 (1,72, 2,99)  ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05, 1,21) C <sub>max</sub> 0,87 (0,78, 0,96) C <sub>24</sub> 1,53 (1,43, 1,63)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΦΥΤΙΚΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ</b>		
St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (επαγωγή του CYP3A ή της P-gp)	Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ή C <sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)	Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER
<b>HBV ΚΑΙ HIV ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΟΙ(ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΚΟΙ) ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ</b>		
Φουμαρική τενοφοβίρη δισπροξίλη		
(300 mg άπαξ ημερησίως)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Elbasvir AUC 0,93 (0,82, 1,05) C <sub>max</sub> 0,88 (0,77, 1,00) C <sub>24</sub> 0,92 (0,18, 1,05)  ↔ Τενοφοβίρη AUC 1,34 (1,23, 1,47) C <sub>max</sub> 1,47 (1,32, 1,63) C <sub>24</sub> 1,29 (1,18, 1,41)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
(300 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Grazoprevir AUC 0,86 (0,55, 1,12) C <sub>max</sub> 0,78 (0,51, 1,18) C <sub>24</sub> 0,89 (0,78, 1,01)  ↔ Τενοφοβίρη AUC 1,18 (1,09, 1,28) C <sub>max</sub> 1,14 (1,04, 1,25) C <sub>24</sub> 1,24 (1,10, 1,39)	
(300 mg άπαξ ημερησίως)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (100 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Τενοφοβίρη AUC 1,27 (1,20, 1,35) C <sub>max</sub> 1,14 (0,95, 1,36) C <sub>24</sub> 1,23 (1,09, 1,40)	
Λαμβουδίνη Αβακαβίρη Εντεκαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Λαμβουδίνη ↔ Αβακαβίρη ↔ Εντεκαβίρη	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Εμτρισιταβίνη (200 mg άπαξ ημερησίως)/	Η αλληλεπίδραση έχει μελετηθεί με elvitegravir/cobicistat/εμτρισιταβίνη/φουμαρική τενοφοβίρη δισπροξίλη (συνδυασμός σταθερής δόσης)  ↔ Εμτρισιταβίνη AUC 1,07 (1,03, 1,10) C <sub>max</sub> 0,96 (0,90, 1,02) C <sub>24</sub> 1,19 (1,13, 1,25)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>HIV ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΠΡΩΤΕΑΣΗΣ</b>		
Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ή C <sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)	Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER
(300 mg άπαξ ημερησίως)/ ριτοναβίρη (100 mg άπαξ ημερησίως)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07, 5,56) C<sub>max</sub> 4,15 (3,46, 4,97) C<sub>24</sub> 6,45 (5,51, 7,54)</p> <p>(συνδυασμός μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης αναστολής του CYP3A)</p> <p>↔ Αταζαναβίρη AUC 1,07 (0,98, 1,17) C<sub>max</sub> 1,02 (0,96, 1,08) C<sub>24</sub> 1,15 (1,02, 1,29)</p>	Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται.
(300 mg άπαξ ημερησίως)/ ριτοναβίρη (100 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78, 14,39) C<sub>max</sub> 6,24 (4,42, 8,81) C<sub>24</sub> 11,64 (7,96, 17,02)</p> <p>(συνδυασμός αναστολής του OATP1B και του CYP3A)</p> <p>↔ Αταζαναβίρη AUC 1,43 (1,30, 1,57) C<sub>max</sub> 1,12 (1,01, 1,24) C<sub>24</sub> 1,23 (1,13, 2,34)</p>	
<b>Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη</b>		
(600 mg δις ημερησίως)/ ριτοναβίρη (100 mg δις ημερησίως)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,66 (1,35, 2,05) C<sub>max</sub> 1,67 (1,36, 2,05) C<sub>24</sub> 1,82 (1,39, 2,39)</p> <p>↔ Δαρουναβίρη AUC 0,95 (0,86, 1,06) C<sub>max</sub> 0,95 (0,85, 1,05) C<sub>12</sub> 0,94 (0,85, 1,05)</p>	Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται.
(600 mg δις ημερησίως)/ ριτοναβίρη (100 mg δις ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92, 9,51) C<sub>max</sub> 5,27 (4,04, 6,86) C<sub>24</sub> 8,05 (6,33, 10,24)</p> <p>(συνδυασμός αναστολής του OATP1B και του CYP3A)</p> <p>↔ Δαρουναβίρη AUC 1,11 (0,99, 1,24) C<sub>max</sub> 1,10 (0,96, 1,25) C<sub>12</sub> 1,00 (0,85, 1,18)</p>	
<b>Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη</b>		

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ή C <sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)	Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER
(400 mg δις ημερησίως)/ ριτοναβίρη (100 mg δις ημερησίως)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↑ Elbasvir AUC 3,71 (3,05, 4,53) C<sub>max</sub> 2,87 (2,29, 3,58) C<sub>24</sub> 4,58 (3,72, 5,64)</p> <p>(συνδυασμός μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης αναστολής του CYP3A)</p> <p>↔ Λοπιναβίρη AUC 1,02 (0,93, 1,13) C<sub>max</sub> 1,02 (0,92, 1,13) C<sub>12</sub> 1,07 (0,97, 1,18)</p>	Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται.
(400 mg δις ημερησίως)/ ριτοναβίρη (100 mg δις ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↑ Grazoprevir AUC 12,86 (10,25, 16,13) C<sub>max</sub> 7,31 (5,65, 9,45) C<sub>24</sub> 21,70 (12,99, 36,25)</p> <p>(συνδυασμός αναστολής του OATP1B και του CYP3A)</p> <p>↔ Λοπιναβίρη AUC 1,03 (0,96, 1,16) C<sub>max</sub> 0,97 (0,88, 1,08) C<sub>12</sub> 0,97 (0,81, 1,15)</p>	
Σακουΐναβίρη/ριτοναβίρη Τιπραναβίρη/ριτοναβίρη Αταζαναβίρη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↑ Grazoprevir</p> <p>(συνδυασμός μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης αναστολής του CYP3A)</p>	Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται.
<b><i>HIV ANTIHKOI ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΜΗ ΝΟΥΚΛΕΟΣΙΔΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΡΟΦΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΑΣΗΣ ΤΟΥ HIV</i></b>		
Εφαβιρένζη		
(600 mg άπαξ ημερησίως)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36, 0,59) C<sub>max</sub> 0,55 (0,41, 0,73) C<sub>24</sub> 0,41 (0,28, 0,59)</p> <p>(επαγωγή του CYP3A ή της P-gp)</p> <p>↔ Εφαβιρένζη AUC 0,82 (0,78, 0,86) C<sub>max</sub> 0,74 (0,67, 0,82) C<sub>24</sub> 0,91 (0,87, 0,96)</p>	Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ή C <sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)	Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER
(600 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	↓ Grazoprevir AUC 0,17 (0,13, 0,24) C <sub>max</sub> 0,13 (0,09, 0,19) C <sub>24</sub> 0,31 (0,25, 0,38)  (επαγωγή του CYP3A ή της P-gp)  ↔ Εφαβιρένζη AUC 1,00 (0,96, 1,05) C <sub>max</sub> 1,03 (0,99, 1,08) C <sub>24</sub> 0,93 (0,88, 0,98)	
Ετραβιρίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>Αναμένεται:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (επαγωγή του CYP3A ή της P-gp)	Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται.
Ριλπιβιρίνη (25 mg άπαξ ημερησίως)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00, 1,15) C <sub>max</sub> 1,07 (0,99, 1,16) C <sub>24</sub> 1,04 (0,98, 1,11)  ↔ Grazoprevir AUC 0,98 (0,89, 1,07) C <sub>max</sub> 0,97 (0,83, 1,14) C <sub>24</sub> 1,00 (0,93, 1,07)  ↔ Ριλπιβιρίνη AUC 1,13 (1,07, 1,20) C <sub>max</sub> 1,07 (0,97, 1,17) C <sub>24</sub> 1,16 (1,09, 1,23)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>HIV ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΑΛΥΣΙΔΑΣ ΜΕΣΩ ΙΝΤΕΓΚΡΑΣΗΣ</b>		
Dolutegravir (50 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93, 1,04) C <sub>max</sub> 0,97 (0,89, 1,05) C <sub>24</sub> 0,98 (0,93, 1,03)  ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67, 0,97) C <sub>max</sub> 0,64 (0,44, 0,93) C <sub>24</sub> 0,86 (0,79, 0,93)  ↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00, 1,34) C <sub>max</sub> 1,22 (1,05, 1,40) C <sub>24</sub> 1,14 (0,95, 1,36)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ή C <sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)	Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER
<b>Ραλτεγκραβίρη</b>		
(400 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg εφάπαξ δόση)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,81 (0,57, 1,17) C<sub>max</sub> 0,89 (0,61, 1,29) C<sub>24</sub> 0,80 (0,55, 1,16)</p> <p>↔ Ραλτεγκραβίρη AUC 1,02 (0,81, 1,27) C<sub>max</sub> 1,09 (0,83, 1,44) C<sub>12</sub> 0,99 (0,80, 1,22)</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
(400 mg δις ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↔ Grazoprevir AUC 0,89 (0,72, 1,09) C<sub>max</sub> 0,85 (0,62, 1,16) C<sub>24</sub> 0,90 (0,82, 0,99)</p> <p>↔ Ραλτεγκραβίρη AUC 1,43 (0,89, 2,30) C<sub>max</sub> 1,46 (0,78, 2,73) C<sub>12</sub> 1,47 (1,08, 2,00)</p>	
<b>HIV ANTIHKOI ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΑΛΛΟΙ</b>		
Elvitegravir/cobicistat/εμτρισιταβίνη/φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη (συνδυασμός σταθερής δόσης)		
elvitegravir (150 mg άπαξ ημερησίως)/ cobicistat (150 mg άπαξ ημερησίως)/ εμτρισιταβίνη (200 mg άπαξ ημερησίως)/ φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη (300 mg άπαξ ημερησίως)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (100 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↑ Elbasvir AUC 2,18 (2,02, 2,35) C<sub>max</sub> 1,91 (1,77, 2,05) C<sub>24</sub> 2,38 (2,19, 2,60)</p> <p>(αναστολή του CYP3A και του OATP1B)</p> <p>↑ Grazoprevir AUC 5,36 (4,48, 6,43) C<sub>max</sub> 4,59 (3,70, 5,69) C<sub>24</sub> 2,78 (2,48, 3,11)</p> <p>(αναστολή του CYP3A και του OATP1B)</p> <p>↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00, 1,21) C<sub>max</sub> 1,02 (0,93, 1,11) C<sub>24</sub> 1,31 (1,11, 1,55)</p> <p>↔ Cobicistat AUC 1,49 (1,42, 1,57) C<sub>max</sub> 1,39 (1,29, 1,50)</p> <p>↔ Εμτρισιταβίνη AUC 1,07 (1,03, 1,10) C<sub>max</sub> 0,96 (0,90, 1,02) C<sub>24</sub> 1,19 (1,13, 1,25)</p> <p>↔ Τενοφοβίρη AUC 1,18 (1,13, 1,24) C<sub>max</sub> 1,25 (1,14, 1,37) C<sub>24</sub> 1,20 (1,15, 1,26)</p>	Η ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER αντενδείκνυται.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ή C <sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)	Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΗΜG-CoA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>		
Ατορβαστατίνη		
(20 mg εφάπαξ δόση)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↑ Ατορβαστατίνη AUC 3,00 (2,42, 3,72) C<sub>max</sub> 5,66 (3,39, 9,45)</p> <p>(πρωτίστως λόγω αναστολής της εντερικής BCRP)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97, 1,64) C<sub>max</sub> 1,26 (0,83, 1,90) C<sub>24</sub> 1,11 (1,00, 1,23)</p>	Η δόση ατορβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει μια ημερήσια δόση των 20 mg όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ZEPATIER.
(10 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↑ Ατορβαστατίνη AUC 1,94 (1,63, 2,33) C<sub>max</sub> 4,34 (3,10, 6,07) C<sub>24</sub> 0,21 (0,17, 0,26)</p>	
Ροσουβαστατίνη		
(10 mg εφάπαξ δόση)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↑ Ροσουβαστατίνη AUC 1,59 (1,33, 1,89) C<sub>max</sub> 4,25 (3,25, 5,56) C<sub>24</sub> 0,80 (0,70, 0,91)</p> <p>(αναστολή της εντερικής BCRP)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94, 1,44) C<sub>max</sub> 1,13 (0,77, 1,65) C<sub>24</sub> 0,93 (0,84, 1,03)</p>	Η δόση ροσουβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει μια ημερήσια δόση των 10 mg όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ZEPATIER.
(10 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↑ Ροσουβαστατίνη AUC 2,26 (1,89, 2,69) C<sub>max</sub> 5,49 (4,29, 7,04) C<sub>24</sub> 0,98 (0,84, 1,13)</p> <p>(αναστολή της εντερικής BCRP)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 1,09 (0,98, 1,21) C<sub>max</sub> 1,11 (0,99, 1,26) C<sub>24</sub> 0,96 (0,86, 1,08)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,01 (0,79, 1,28) C<sub>max</sub> 0,97 (0,63, 1,50) C<sub>24</sub> 0,95 (0,87, 1,04)</p>	

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ή C <sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)	Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER
Φλουβαστατίνη Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p><i>Αναμένεται:</i></p> <p>↑ Φλουβαστατίνη (πρωτίστως λόγω αναστολής της εντερικής BCRP)</p> <p>↑ Λοβαστατίνη (αναστολή του CYP3A)</p> <p>↑ Σιμβαστατίνη (πρωτίστως λόγω αναστολής της εντερικής BCRP και αναστολής του CYP3A)</p>	Η δόση φλουβαστατίνης, λοβαστατίνης ή σιμβαστατίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει μια ημερήσια δόση των 20 mg όταν χορηγείται ταυτόχρονα με ZEPATIER.
Πιταβαστατίνη (1 mg εφάπαξ δόση)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↔ Πιταβαστατίνη AUC 1,11 (0,91, 1,34) C<sub>max</sub> 1,27 (1,07, 1,52)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,70, 0,95) C<sub>max</sub> 0,72 (0,57, 0,92) C<sub>24</sub> 0,91 (0,82, 1,01)</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Πραβαστατίνη (40 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 άπαξ ημερησίως)	<p>↔ Πραβαστατίνη AUC 1,33 (1,09, 1,64) C<sub>max</sub> 1,28 (1,05, 1,55)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93, 1,02) C<sub>max</sub> 0,97 (0,89, 1,05) C<sub>24</sub> 0,97 (0,92, 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00, 1,53) C<sub>max</sub> 1,42 (1,00, 2,03) C<sub>24</sub> 1,07 (0,99, 1,16)</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ</b>		
Κυκλοσπορίνη (400 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84, 2,13) C<sub>max</sub> 1,95 (1,84, 2,07) C<sub>24</sub> 2,21 (1,98, 2,47)</p> <p>↑ Grazoprevir AUC 15,21 (12,83, 18,04) C<sub>max</sub> 17,00 (12,94, 22,34) C<sub>24</sub> 3,39 (2,82, 4,09)</p> <p>(εν μέρει λόγω της αναστολής του OATP1B και του CYP3A)</p> <p>↔ Κυκλοσπορίνη AUC 0,96 (0,90, 1,02) C<sub>max</sub> 0,90 (0,85, 0,97) C<sub>12</sub> 1,00 (0,92, 1,08)</p>	Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται.



Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ή C <sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)	Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER
Μυκοφαινολάτη μοφετίλ (1.000 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00, 1,14) C<sub>max</sub> 1,07 (0,98, 1,16) C<sub>24</sub> 1,05 (0,97, 1,14)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60, 0,92) C<sub>max</sub> 0,58 (0,42, 0,82) C<sub>24</sub> 0,97 (0,89, 1,06)</p> <p>↔ Μυκοφαινολικό οξύ AUC 0,95 (0,87, 1,03) C<sub>max</sub> 0,85 (0,67, 1,07)</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Πρεδνιζόνη (40 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,17 (1,11, 1,24) C<sub>max</sub> 1,25 (1,16, 1,35) C<sub>24</sub> 1,04 (0,97, 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95, 1,25) C<sub>max</sub> 1,34 (1,10, 1,62) C<sub>24</sub> 0,93 (0,87, 1,00)</p> <p>↔ Πρεδνιζόνη AUC 1,08 (1,00, 1,17) C<sub>max</sub> 1,05 (1,00, 1,10)</p> <p>↔ Πρεδνιζολόνη AUC 1,08 (1,01, 1,16) C<sub>max</sub> 1,04 (0,99, 1,09)</p>	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Τακρόλιμους (2 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,97 (0,90, 1,06) C<sub>max</sub> 0,99 (0,88, 1,10) C<sub>24</sub> 0,92 (0,83, 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97, 1,30) C<sub>max</sub> 1,07 (0,83, 1,37) C<sub>24</sub> 0,94 (0,87, 1,02)</p> <p>↑ Τακρόλιμους AUC 1,43 (1,24, 1,64) C<sub>max</sub> 0,60 (0,52, 0,69) C<sub>12</sub> 1,70 (1,49, 1,94)</p> <p>(αναστολή του CYP3A)</p>	Συνιστάται συχνή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του τακρόλιμους στο ολικό αίμα, των μεταβολών στη νεφρική λειτουργία και των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το τακρόλιμους, μετά την έναρξη της ταυτόχρονης χορήγησης. Στενή παρακολούθηση και πιθανή αναπροσαρμογή της δόσης του τακρόλιμους ενδέχεται να απαιτηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς τα επίπεδα του τακρόλιμους μπορεί να μειωθούν σε σχέση με την κάθαρση του HCV.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΚΙΝΑΣΗΣ</b>		
Sunitinib	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ sunitinib</p> <p>(πιθανώς λόγω αναστολής της εντερικής BCRP)</p>	Η ταυτόχρονη χορήγηση του ZEPATIER με sunitinib μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις sunitinib, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το sunitinib. Να χρησιμοποιείται με προσοχή. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης sunitinib.

Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ή C <sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)	Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ</b>		
Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη		
(8 mg/2 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg εφάπαξ δόση)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98, 1,52) C <sub>max</sub> 1,13 (0,87, 1,46) C <sub>24</sub> 1,22 (0,99, 1,51)  ↔ Βουπρενορφίνη AUC 0,98 (0,89, 1,08) C <sub>max</sub> 0,94 (0,82, 1,08) C <sub>24</sub> 0,98 (0,88, 1,09)  ↔ Ναλοξόνη AUC 0,88 (0,76, 1,02) C <sub>max</sub> 0,85 (0,66, 1,09)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
(8-24 mg/2-6 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53, 1,22) C <sub>max</sub> 0,76 (0,40, 1,44) C <sub>24</sub> 0,69 (0,54, 0,88)  ↔ Βουπρενορφίνη AUC 0,98 (0,81, 1,19) C <sub>max</sub> 0,90 (0,76, 1,07)	
Μεθαδόνη		
(20-120 mg άπαξ ημερησίως)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)	↔ R-Μεθαδόνη AUC 1,03 (0,92, 1,15) C <sub>max</sub> 1,07 (0,95, 1,20) C <sub>24</sub> 1,10 (0,96, 1,26)  ↔ S-Μεθαδόνη AUC 1,09 (0,94, 1,26) C <sub>max</sub> 1,09 (0,95, 1,25) C <sub>24</sub> 1,20 (0,98, 1,47)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
(20-150 mg άπαξ ημερησίως)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	↔ R-Μεθαδόνη AUC 1,09 (1,02, 1,17) C <sub>max</sub> 1,03 (0,96, 1,11)  ↔ S-Μεθαδόνη AUC 1,23 (1,12, 1,35) C <sub>max</sub> 1,15 (1,07, 1,25)	
<b>ΑΠΟ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) / Λεβονοργεστρέλη (LNG)		
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg άπαξ ημερησίως)	↔ EE AUC 1,01 (0,97, 1,05) C <sub>max</sub> 1,10 (1,05, 1,16)  ↔ LNG AUC 1,14 (1,04, 1,24) C <sub>max</sub> 1,02 (0,95, 1,08)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

<b>Φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία</b>	<b>Επιδράσεις στα επίπεδα των φαρμακευτικών προϊόντων. Μέσος λόγος (90 % διάστημα εμπιστοσύνης) για την AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> ή C<sub>24</sub> (πιθανός μηχανισμός αλληλεπίδρασης)</b>	<b>Σύσταση αναφορικά με την ταυτόχρονη χορήγηση με ZEPATIER</b>
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG εφάπαξ δόση)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	↔ EE AUC 1,10 (1,05, 1,14) C <sub>max</sub> 1,05 (0,98, 1,12)  ↔ LNG AUC 1,23 (1,15, 1,32) C <sub>max</sub> 0,93 (0,84, 1,03)	
<b>ΛΕΣΜΕΥΤΕΣ ΦΩΣΦΟΡΙΚΩΝ</b>		
Οξικό ασβέστιο (2.668 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg εφάπαξ δόση)/ grazoprevir (100 mg εφάπαξ δόση)	↔ Elbasvir AUC 0,92 (0,75, 1,14) C <sub>max</sub> 0,86 (0,71, 1,04) C <sub>24</sub> 0,87 (0,70, 1,09)  ↔ Grazoprevir AUC 0,79 (0,68, 0,91) C <sub>max</sub> 0,57 (0,40, 0,83) C <sub>24</sub> 0,77 (0,61, 0,99)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Ανθρακική σεβελამέρη (2.400 mg εφάπαξ δόση)/ elbasvir (50 mg εφάπαξ δόση)/ grazoprevir (100 mg εφάπαξ δόση)	↔ Elbasvir AUC 1,13 (0,94, 1,37) C <sub>max</sub> 1,07 (0,88, 1,29) C <sub>24</sub> 1,22 (1,02, 1,45)  ↔ Grazoprevir AUC 0,82 (0,68, 0,99) C <sub>max</sub> 0,53 (0,37, 0,76) C <sub>24</sub> 0,84 (0,71, 0,99)	
<b>ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Μιδαζολάμη (2 mg εφάπαξ δόση)/ grazoprevir (200 mg άπαξ ημερησίως)	↔ Μιδαζολάμη AUC 1,34 (1,29, 1,39) C <sub>max</sub> 1,15 (1,01, 1,31)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
<b>ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΑ</b>		
Μοδαφινίλη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (επαγωγή του CYP3A ή της P-gp)	Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εάν το ZEPATIER χορηγηθεί ταυτόχρονα με ριμπαβιρίνη, οι πληροφορίες για τη ριμπαβιρίνη σχετικά με την αντισύλληψη, τις δοκιμασίες (τεστ) κύησης, την κύηση, τον θηλασμό και τη γονιμότητα ισχύουν επίσης και για αυτό το σχήμα συνδυασμού (ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το φαρμακευτικό προϊόν που χορηγείται ταυτόχρονα για επιπρόσθετες πληροφορίες).

## Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Όταν το ZEPATIER χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία ή οι άνδρες σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μορφή αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για μια χρονική περίοδο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

## Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλώς ελεγχόμενες μελέτες με το ZEPATIER σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Καθώς οι μελέτες αναπαραγωγής σε πειραματόζωα δεν είναι πάντα προγνωστικές της απόκρισης του ανθρώπου, το ZEPATIER θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

## Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν το elbasvir ή το grazoprevir και οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα του ανθρώπου. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν καταδείξει απέκκριση του elbasvir και του grazoprevir στο γάλα. Πρέπει να ληφθεί απόφαση για το εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/υπάρξει αποχή από τη θεραπεία με ZEPATIER, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση του elbasvir και του grazoprevir στη γονιμότητα. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν υποδεικνύουν επιβλαβείς επιδράσεις του elbasvir και του grazoprevir στη γονιμότητα, σε εκθέσεις σε elbasvir και grazoprevir υψηλότερες από την έκθεση στον άνθρωπο στη συνιστώμενη κλινική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το ZEPATIER (χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη) δεν είναι πιθανό να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZEPATIER (βλ. παράγραφο 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του ZEPATIER αξιολογήθηκε με βάση 3 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και 7 μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3, σε περίπου 2.000 άτομα με λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα C και αντιροπούμενη ηπατοπάθεια (με ή χωρίς κίρρωση).

Σε κλινικές μελέτες, οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες (περισσότερο από 10%) ήταν η κόπωση και η κεφαλαλγία. Λιγότερο από 1 % των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με ZEPATIER, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, εμφάνισαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (κουλιακό άλγος, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και αναιμία). Λιγότερο από 1 % των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με ZEPATIER, με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συχνότητα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και των διακοπών θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, σε άτομα με αντιροπούμενη κίρρωση, ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε άτομα χωρίς κίρρωση.

Όταν το elbasvir/grazoprevir μελετήθηκε μαζί με ριμπαβιρίνη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στη θεραπεία συνδυασμού elbasvir/grazoprevir + ριμπαβιρίνη ήταν παρόμοιες με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της ριμπαβιρίνης.

#### Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτοποιήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ZEPATIER χωρίς ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) ή πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

#### **Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν ταυτοποιηθεί με το ZEPATIER\***

<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Συχνές	μειωμένη όρεξη
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	
Συχνές	αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
Συχνές	ζάλη
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Συχνές	ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, έμετος
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές	κνησμός, αλωπεκία
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Συχνές	αρθραλγία, μυαλγία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Πολύ συχνές	κόπωση
Συχνές	εξασθένιση, ευερεθιστότητα

\*Με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZEPATIER για 12 εβδομάδες χωρίς ριμπαβιρίνη

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### *Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές*

Οι μεταβολές σε επιλεγμένες εργαστηριακές παραμέτρους περιγράφονται στον Πίνακα 4.

#### **Πίνακας 4: Επιλεγμένες μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές προκαλούμενες από τη θεραπεία**

<b>Εργαστηριακές παράμετροι</b>	<b>ZEPATIER* N = 834 n (%)</b>
<b>ALT (IU/l)</b>	
5,1-10,0 × ULN <sup>†</sup> (Βαθμός 3)	6 (0,7%)
>10,0 × ULN (Βαθμός 4)	6 (0,7%)
<b>Ολική Χολερυθρίνη (mg/dl)</b>	
2,6-5,0 × ULN (Βαθμός 3)	3 (0,4%)
>5,0 × ULN (Βαθμός 4)	0

\*Με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ZEPATIER για 12 εβδομάδες χωρίς ριμπαβιρίνη

<sup>†</sup>ULN: Ανώτατο φυσιολογικό όριο σύμφωνα με το εργαστήριο που διεξήγαγε τους ελέγχους.

### Όψιμες αυξήσεις της ALT του ορού

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με το ZEPATIER με ή χωρίς ριμπαβιρίνη, ανεξαρτήτως της διάρκειας θεραπείας, < 1 % (13/1.690) των ατόμων εμφάνισε αυξήσεις της ALT από τα φυσιολογικά επίπεδα σε περισσότερο από 5 φορές το ULN, γενικά την ή μετά την εβδομάδα θεραπείας 8 (μέσος χρόνος εμφάνισης 10 εβδομάδες, εύρος 6-12 εβδομάδες). Αυτές οι όψιμες αυξήσεις της ALT ήταν τυπικά ασυμπτωματικές. Οι περισσότερες όψιμες αυξήσεις της ALT αποκαταστάθηκαν με τη συνέχιση της θεραπείας με ZEPATIER ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Η συχνότητα των όψιμων αυξήσεων της ALT ήταν υψηλότερη σε άτομα με υψηλότερη συγκέντρωση grazoprevir στο πλάσμα (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2). Η επίπτωση των όψιμων αυξήσεων της ALT δεν επηρεάστηκε από τη διάρκεια θεραπείας. Η κίρρωση δεν αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για όψιμες αυξήσεις της ALT. Λιγότερο από 1% των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με ZEPATIER με ή χωρίς ριμπαβιρίνη εμφάνισαν αυξήσεις της ALT >2,5 – 5 φορές το ULN κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις διακοπής θεραπείας λόγω αυτών των αυξήσεων της ALT.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αξιολόγηση ασφάλειας του Zepatier σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω βασίζεται σε δεδομένα μιας κλινικής μελέτης Φάσης 2b, ανοικτού σχεδιασμού, στην οποία εντάχθηκαν 22 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Zepatier για 12 εβδομάδες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του Zepatier σε ενήλικες.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία με το ZEPATIER στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Η υψηλότερη δόση elbasvir ήταν 200 mg άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες και μία εφάπαξ δόση των 800 mg. Η υψηλότερη δόση grazoprevir ήταν 1.000 mg άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες και μία εφάπαξ δόση των 1.600 mg. Σε αυτές τις μελέτες με υγιείς εθελοντές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε συχνότητα και σοβαρότητα με εκείνες που αναφέρθηκαν στις ομάδες εικονικού φαρμάκου.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να παρακολουθείται ο ασθενής για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να εφαρμοστεί κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

Η αιμοδιύλιση δεν απομακρύνει το elbasvir ή το grazoprevir. Το elbasvir και το grazoprevir δεν αναμένεται να απομακρύνονται με περιτοναοδιύλιση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιικά για συστηματική χρήση, Αμέσως δρών αντιικό, Αντιικά για τη θεραπεία HCV λοιμώξεων, κωδικός ATC: J05AP54.

## Μηχανισμός δράσης

Το ZEPATIER συνδυάζει δύο άμεσα δρώντες αντιικούς παράγοντες με διακριτούς μηχανισμούς δράσης και μη-αλληλεπικαλυπτόμενα προφίλ αντοχής, με σκοπό τη στόχευση του HCV σε πολλαπλά στάδια του κύκλου ζωής του ιού.

Το elbasvir είναι ένας αναστολέας της HCV NS5A, η οποία είναι ουσιαστικής σημασίας για την αντιγραφή του ιικού RNA και τη συγκρότηση των ιικών σωματιδίων (virions).

Το grazoprevir είναι ένας αναστολέας της NS3/4A πρωτεάσης του HCV, η οποία είναι απαραίτητη για την πρωτεολυτική διάσπαση της κωδικοποιημένης από τον HCV πολυπρωτεΐνης (σε ώριμες μορφές των πρωτεϊνών NS3, NS4A, NS4B, NS5A και NS5B) και ουσιαστικής σημασίας για την ιική αντιγραφή. Σε μια βιοχημική δοκιμασία, το grazoprevir ανέστειλε την πρωτεολυτική δράση των ενζύμων της ανασυνδυασμένης NS3/4A πρωτεάσης από τους HCV γονότυπους 1a, 1b, 3 και 4a, με τιμές IC50 που κυμαίνονταν από 4 έως 690 pM.

## Αντιική δράση

Οι τιμές EC<sub>50</sub> του elbasvir και του grazoprevir έναντι των πλήρους μήκους ή των χιμαιρικών ρεπλικονίων, που κωδικοποιούν αλληλουχίες NS5A ή NS3 από αλληλουχίες αναφοράς και κλινικά απομονωμένα στελέχη, παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5: Δραστηκότητες του elbasvir και του grazoprevir σε αλληλουχίες αναφοράς και κλινικά απομονωμένα στελέχη GT1a, GT1b και GT4 σε κύτταρα ρεπλικονίων**

	Elbasvir	Grazoprevir
<b>Αναφορά</b>	<b>EC<sub>50</sub> nM</b>	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
<b>Κλινικά Απομονωμένα Στελέχη</b>	<b>Διάμεση EC<sub>50</sub> (εύρος) nM</b>	
GT1a	0,005 (0,003 – 0,009) <sup>α</sup>	0,8 (0,4 – 5,1) <sup>δ</sup>
GT1b	0,009 (0,005 – 0,01) <sup>β</sup>	0,3 (0,2 – 5,9) <sup>ε</sup>
GT4	0,0007 (0,0002 – 34) <sup>γ</sup>	0,2 (0,11 – 0,33) <sup>α</sup>
Αριθμός απομονωμένων στελεχών που ελέγχθηκαν: α=5, β=4, γ=14, δ=10, ε=9		

## Αντοχή

### *Σε κυτταρική καλλιέργεια*

HCV ρεπλικόνια με μειωμένη ευαισθησία στο elbasvir και το grazoprevir επιλέχθηκαν σε καλλιέργεια κυττάρων για τους γονότυπους 1a, 1b και 4.

Για το elbasvir, σε HCV ρεπλικόνια γονότυπου 1a, μεμονωμένες υποκαταστάσεις Q30D/E/H/R, L31M/V και Y93C/H/N στην NS5A μείωσαν την αντιική δράση του elbasvir κατά 6 έως 2.000 φορές. Σε ρεπλικόνια γονότυπου 1b, μεμονωμένες υποκαταστάσεις L31F και Y93H στην NS5A μείωσαν την αντιική δράση του elbasvir κατά 17 φορές. Σε ρεπλικόνια γονότυπου 4, μεμονωμένες υποκαταστάσεις L30S, M31V και Y93H στην NS5A μείωσαν την αντιική δράση του elbasvir κατά 3 έως 23 φορές. Γενικά, στον HCV γονότυπο 1a, 1b ή 4, συνδυασμοί υποκαταστάσεων που σχετίζονται με την αντοχή στο elbasvir μείωσαν περαιτέρω την αντιική δράση του elbasvir.

Για το grazoprevir, σε HCV ρεπλικόνια γονότυπου 1a, μεμονωμένες υποκαταστάσεις D168A/E/G/S/V στην NS3 μείωσαν την αντιική δράση του grazoprevir κατά 2 έως 81 φορές. Σε ρεπλικόνια γονότυπου 1b, μεμονωμένες υποκαταστάσεις F43S, A156S/T/V και D168A/G/V στην NS3 μείωσαν την αντιική δράση του grazoprevir κατά 3 έως 375 φορές. Σε ρεπλικόνια γονότυπου 4, μεμονωμένες

υποκαταστάσεις D168A/V στην NS3 μείωσαν την αντιική δράση του grazoprevir κατά 110 έως 320 φορές. Γενικά, σε HCV ρεπλικόνια γονότυπου 1a, 1b ή 4, συνδυασμοί υποκαταστάσεων που σχετίζονται με την αντοχή στο grazoprevir μείωσαν περαιτέρω την αντιική δράση του grazoprevir.

#### Σε κλινικές μελέτες

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση ατόμων που έλαβαν θεραπεία με σχήματα που περιείχαν elbasvir/grazoprevir ή elbasvir + grazoprevir με ή χωρίς ριμπαβιρίνη σε κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3, διεξάχθηκαν αναλύσεις αντοχής για 50 άτομα που εμφάνισαν ιολογική αποτυχία και είχαν διαθέσιμα δεδομένα αλληλουχίας (6 με ιολογική αποτυχία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, 44 με υποτροπή μετά τη θεραπεία).

Οι προκαλούμενες από τη θεραπεία υποκαταστάσεις που παρατηρήθηκαν στους ιικούς πληθυσμούς αυτών των ατόμων, με βάση τους γονότυπους, εμφανίζονται στον Πίνακα 6. Προκαλούμενες από τη θεραπεία υποκαταστάσεις ανιχνεύθηκαν και στους δύο HCV στόχους του φαρμάκου σε 23/37 (62 %) γονότυπου 1a, 1/8 (13 %) γονότυπου 1b και 2/5 (40 %) γονότυπου 4 άτομα.

**Πίνακας 6: Προκαλούμενες από τη θεραπεία υποκαταστάσεις αμινοξέων στη συγκεντρωτική ανάλυση του ZEPATIER με και χωρίς σχήματα ριμπαβιρίνης σε κλινικές μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3**

Στόχος	Προκαλούμενες Υποκαταστάσεις Αμινοξέων	Γονότυπος 1a N = 37 % (n)	Γονότυπος 1b N = 8 % (n)	Γονότυπος 4 N = 5 % (n)
NS5A	Οποιαδήποτε από τις ακόλουθες NS5A υποκαταστάσεις: 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 <sup>†</sup>	11% (4)	25% (2)	40% (2)
	H/P58D <sup>‡</sup>	5% (3)	--	20% (1)
	Y93H/N/S	14% (5)	63% (5)	20% (1)
NS3	Οποιαδήποτε από τις ακόλουθες NS3 υποκαταστάσεις: 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)



Στόχος	Προκαλούμενες Υποκαταστάσεις Αμινοξέων	Γονότυπος 1a N = 37 % (n)	Γονότυπος 1b N = 8 % (n)	Γονότυπος 4 N = 5 % (n)
	D168C/E/G/N/V/Y	14% (5)	--	20% (1)
	V170I	--	--	20% (1)

\*Οι αλληλουχίες αναφοράς για την NS5A στο αμινοξύ 28 είναι M (γονότυπος 1a) και L (γονότυπος 1b και γονότυποι 4a και 4d).

†Οι αλληλουχίες αναφοράς για την NS5A στο αμινοξύ 31 είναι L (γονότυπος 1a και γονότυπος 1b) και M (γονότυποι 4a και 4d).

‡ Οι αλληλουχίες αναφοράς για την NS5A στο αμινοξύ 58 είναι H (γονότυπος 1a) και P (γονότυπος 1b και γονότυποι 4a και 4d).

#### Διασταυρούμενη αντοχή

Το elbasvir είναι δραστικό *in vitro* έναντι των υποκαταστάσεων M28V και Q30L στην NS5A γονότυπου 1a, των υποκαταστάσεων L28M/V, R30Q, L31V, Y93C στον γονότυπο 1b και της υποκατάστασης M31V στον γονότυπο 4, οι οποίες προσδίδουν αντοχή σε άλλους NS5A αναστολείς. Γενικά, άλλες υποκαταστάσεις στην NS5A που προσδίδουν αντοχή σε NS5A αναστολείς μπορεί επίσης να προσδώσουν αντοχή στο elbasvir. Υποκαταστάσεις στην NS5A που προσδίδουν αντοχή στο elbasvir μπορεί να μειώσουν την αντιική δράση άλλων NS5A αναστολέων.

Το grazoprevir είναι δραστικό *in vitro* έναντι των ακόλουθων υποκαταστάσεων στην NS3 γονότυπου 1a, οι οποίες προσδίδουν αντοχή σε άλλους αναστολείς της NS3/4A πρωτεάσης: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Το grazoprevir είναι δραστικό *in vitro* έναντι των ακόλουθων υποκαταστάσεων στην NS3 γονότυπου 1b, οι οποίες προσδίδουν αντοχή σε άλλους αναστολείς της NS3/4A πρωτεάσης: 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. Μερικές υποκαταστάσεις στην A156 και το D168 της NS3 επιφέρουν μειωμένη αντιική δράση στο grazoprevir καθώς και σε άλλους αναστολείς της NS3/4A πρωτεάσης.

Οι υποκαταστάσεις που σχετίζονται με την αντοχή σε NS5B αναστολείς δεν επηρεάζουν τη δραστικότητα του elbasvir ή του grazoprevir.

#### Παραμονή των σχετιζόμενων με αντοχή υποκαταστάσεων

Η παραμονή των προκαλούμενων από τη θεραπεία με elbasvir και grazoprevir υποκαταστάσεων αμινοξέων στην NS5A και την NS3, αντίστοιχα, αξιολογήθηκε σε άτομα με λοίμωξη από τον γονότυπο 1 σε μελέτες Φάσης 2 και 3, των οποίων ο ιός είχε προκαλούμενη από τη θεραπεία, σχετιζόμενη με την αντοχή υποκατάσταση στον στόχο του φαρμάκου, και με διαθέσιμα δεδομένα κατά τη διάρκεια τουλάχιστον 24 εβδομάδων μετά τη θεραπεία, χρησιμοποιώντας προσδιορισμό αλληλουχίας του πληθυσμού (ή Sanger).

Οι ιικοί πληθυσμοί με προκαλούμενες από τη θεραπεία, σχετιζόμενες με την αντοχή υποκαταστάσεις στην NS5A ήταν γενικά πιο επίμονοι από εκείνους με σχετιζόμενες με την αντοχή υποκαταστάσεις στην NS3. Μεταξύ των ατόμων με λοίμωξη από τον γονότυπο 1a, οι σχετιζόμενες με την αντοχή υποκαταστάσεις στην NS5A παρέμειναν σε ανιχνεύσιμα επίπεδα την εβδομάδα παρακολούθησης 12 στο 95% (35/37) των ατόμων και στο 100% (9/9) των ατόμων με δεδομένα από την εβδομάδα παρακολούθησης 24. Μεταξύ των ατόμων με λοίμωξη από τον γονότυπο 1b, οι σχετιζόμενες με την αντοχή υποκαταστάσεις στην NS5A παρέμειναν σε ανιχνεύσιμα επίπεδα στο 100% (7/7) των ατόμων την εβδομάδα παρακολούθησης 12 και στο 100% (3/3) των ατόμων με δεδομένα από την εβδομάδα παρακολούθησης 24.

Μεταξύ των ατόμων με λοίμωξη από τον γονότυπο 1a, οι σχετιζόμενες με την αντοχή υποκαταστάσεις στην NS3 παρέμειναν σε ανιχνεύσιμα επίπεδα την εβδομάδα παρακολούθησης 24 στο 31% (4/13) των ατόμων. Μεταξύ των ατόμων με λοίμωξη από τον γονότυπο 1b, οι σχετιζόμενες με την αντοχή

υποκαταστάσεις στην NS3 παρέμειναν σε ανιχνεύσιμα επίπεδα την εβδομάδα παρακολούθησης 24 στο 50% (1/2) των ατόμων.

Λόγω του περιορισμένου αριθμού ατόμων με λοίμωξη από τον γονότυπο 4 και προκαλούμενες από τη θεραπεία, σχετιζόμενες με την ανοχή υποκαταστάσεις στην NS5A και την NS3, δεν κατέστη δυνατό να προσδιοριστούν οι τάσεις για την παραμονή των προκαλούμενων από τη θεραπεία υποκαταστάσεων για αυτόν τον γονότυπο.

Η μακροχρόνια κλινική επίπτωση της εμφάνισης ή της παραμονής ιού, που περιέχει σχετιζόμενες με την ανοχή στο ZEPATIER υποκαταστάσεις, είναι άγνωστη.

#### Επίδραση των αρχικών HCV πολυμορφισμών στην ανταπόκριση στη θεραπεία

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις ατόμων που πέτυχαν SVR12 ή πληρούσαν τα κριτήρια για ιολογική αποτυχία, αξιολογήθηκε η επικράτηση και η επίδραση των NS5A πολυμορφισμών (συμπεριλαμβανομένων των M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D και Y93C/H/N) και των NS3 πολυμορφισμών (υποκαταστάσεις στις θέσεις 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 και 175) που επιφέρουν μεγαλύτερη από 5 φορές μείωση της αντιικής δράσης του elbasvir και του grazoprevir *in vitro*, αντίστοιχα. Οι παρατηρούμενες διαφορές στην ανταπόκριση στη θεραπεία, ανά σχήμα θεραπείας σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών υπό την παρουσία ή απουσία αρχικών NS5A ή NS3 πολυμορφισμών, συνοψίζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7: SVR σε άτομα με λοίμωξη GT1a, GT1b ή σε άτομα που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και με λοίμωξη GT4, τα οποία φέρουν αρχικούς NS5A ή NS3 πολυμορφισμούς**

	SVR12 ανά Σχήμα Θεραπείας			
	ZEPATIER, 12 Εβδομάδες		ZEPATIER + RBV, 16 Εβδομάδες	
Πληθυσμός Ασθενών	Άτομα χωρίς αρχικούς NS5A πολυμορφισμούς,* % (n/N)	Άτομα με αρχικούς NS5A πολυμορφισμούς,* % (n/N)	Άτομα χωρίς αρχικούς NS5A πολυμορφισμούς,* % (n/N)	Άτομα με αρχικούς NS5A πολυμορφισμούς,* % (n/N)
<b>GT1a<sup>†</sup></b>	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
<b>GT1b<sup>‡</sup></b>	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Άτομα χωρίς αρχικούς NS3 πολυμορφισμούς, <sup>¶</sup> % (n/N)	Άτομα με αρχικούς NS3 πολυμορφισμούς, <sup>¶</sup> % (n/N)		
<b>GT4 (με προηγούμενη θεραπεία)<sup>#</sup></b>	86% (25/29)	100% (7/7)		

\*NS5A πολυμορφισμοί (που επιφέρουν > 5 φορές απώλεια αποτελεσματικότητας στο elbasvir) περιλάμβαναν τους M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D και Y93C/H/N  
<sup>†</sup>Η συνολική επικράτηση των ατόμων με λοίμωξη GT1a και με αρχικούς NS5A πολυμορφισμούς στις συγκεντρωτικές αναλύσεις ήταν 7% (55/825)  
<sup>‡</sup>Η συνολική επικράτηση των ατόμων με λοίμωξη GT1b και με αρχικούς NS5A πολυμορφισμούς στις συγκεντρωτικές αναλύσεις ήταν 14% (74/540)  
<sup>¶</sup>Οι NS3 πολυμορφισμοί που εξετάστηκαν ήταν οποιαδήποτε υποκατάσταση αμινοξέος στις θέσεις 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 και 175.  
<sup>#</sup> Η συνολική επικράτηση των ατόμων με λοίμωξη GT4 και με αρχικούς NS3 πολυμορφισμούς στις συγκεντρωτικές αναλύσεις ήταν 19% (7/36)

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του elbasvir/grazoprevir (χορηγούμενων ταυτόχρονα ως συνδυασμός σταθερής δόσης, EBR/GZR) ή του elbasvir + grazoprevir (χορηγούμενων ταυτόχρονα ως μεμονωμένοι παράγοντες, EBR + GZR) αξιολογήθηκαν σε 8 κλινικές μελέτες ενηλίκων και 1 παιδιατρική κλινική μελέτη σε περίπου 2.000 άτομα (βλ. Πίνακα 8).

**Πίνακας 8: Μελέτες που διεξάχθηκαν με το ZEPATIER**

<b>Μελέτη</b>	<b>Πληθυσμός</b>	<b>Σκέλη και Διάρκεια Μελέτης (Αριθμός Ατόμων που έλαβαν Θεραπεία)</b>	<b>Επιπρόσθετες Λεπτομέρειες Μελέτης</b>
C-EDGE TN (διπλά-τυφλή)	GT 1, 4, 6 TN με ή χωρίς κίρρωση	<ul style="list-style-type: none"><li>EBR/GZR* για 12 εβδομάδες (N=316)</li><li>Εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες (N=105)</li></ul>	Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:1 ως προς: EBR/GZR για 12 εβδομάδες (ομάδα άμεσης θεραπείας [ITG]) ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες ακολουθούμενο από θεραπεία ανοικτού σχεδιασμού με EBR/GZR για 12 εβδομάδες (ομάδα καθυστέρησης της θεραπείας [DTG])
C-EDGE COINFECTION (ανοικτού σχεδιασμού)	GT 1, 4, 6 TN με ή χωρίς κίρρωση Συν-λοίμωξη HCV/HIV-1	<ul style="list-style-type: none"><li>EBR/GZR για 12 εβδομάδες (N=218)</li></ul>	
C-SURFER (διπλά-τυφλή)	GT 1 TN ή TE με ή χωρίς κίρρωση Χρόνια Νεφροπάθεια (CKD)	<ul style="list-style-type: none"><li>EBR* + GZR* για 12 εβδομάδες (N=122)</li><li>Εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες (N=113)</li></ul>	Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε άτομα με CKD Σταδίου 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) ή Σταδίου 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), συμπεριλαμβανομένων ατόμων σε αιμοδιύλιση. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε μία από τις ακόλουθες ομάδες θεραπείας: EBR + GZR για 12 εβδομάδες (ITG) ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες ακολουθούμενο από θεραπεία ανοικτού σχεδιασμού με EBR/GZR για 12 εβδομάδες (DTG). Επιπλέον, 11 άτομα έλαβαν ανοικτού σχεδιασμού EBR + GZR για 12 εβδομάδες (σκέλος εντατικής φαρμακοκινητικής).

Μελέτη	Πληθυσμός	Σκέλη και Διάρκεια Μελέτης (Αριθμός Ατόμων που έλαβαν Θεραπεία)	Επιπρόσθετες Λεπτομέρειες Μελέτης
C-WORTHY (ανοικτού σχεδιασμού)	GT 1, 3 TN με ή χωρίς κίρρωση TE Μηδενικά Ανταποκρινόμενοι με ή χωρίς κίρρωση TN με συν-λοίμωξη HCV/HIV-1 χωρίς κίρρωση	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* για 8, 12 ή 18 εβδομάδες (N=31, 136, και 63, αντίστοιχα)</li> <li>• EBR* + GZR* + RBV† για 8, 12 ή 18 εβδομάδες (N=60, 152, και 65, αντίστοιχα)</li> </ul>	Μελέτη πολλαπλών σκελών, πολλαπλών σταδίων. Τα άτομα με λοίμωξη GT 1b χωρίς κίρρωση τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 σε EBR + GZR με ή χωρίς RBV για 8 εβδομάδες. Τα TN άτομα με λοίμωξη GT 3 χωρίς κίρρωση τυχαιοποιήθηκαν σε EBR + GZR με RBV για 12 ή 18 εβδομάδες. Τα TN άτομα με λοίμωξη GT 1 με ή χωρίς κίρρωση (με ή χωρίς συν-λοίμωξη HCV/HIV-1) ή που ήταν μηδενικά ανταποκρινόμενα σε reg-IFN + RBV, τυχαιοποιήθηκαν σε EBR + GZR με ή χωρίς RBV για 8, 12 ή 18 εβδομάδες.
C-SCAPE (ανοικτού σχεδιασμού)	GT 4, 6 TN χωρίς κίρρωση	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* για 12 εβδομάδες (N=14)</li> <li>• EBR* + GZR* + RBV† για 12 εβδομάδες (N=14)</li> </ul>	Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 στα σκέλη της μελέτης.
C-EDGE TE (ανοικτού σχεδιασμού)	GT 1, 4, 6 TE με ή χωρίς κίρρωση και με ή χωρίς συν-λοίμωξη HCV/HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR για 12 ή 16 εβδομάδες (N=105 και 105, αντίστοιχα)</li> <li>• EBR/GZR + RBV† για 12 ή 16 εβδομάδες (N=104 και 106, αντίστοιχα)</li> </ul>	Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1:1 στα σκέλη της μελέτης.
C-SALVAGE (ανοικτού σχεδιασμού)	GT 1 TE με σχήμα αναστολέα HCV πρωτεασών <sup>‡</sup> με ή χωρίς κίρρωση	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* + RBV† για 12 εβδομάδες (N=79)</li> </ul>	Άτομα που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με μοσεπρεβίρη, σιμπεπρεβίρη ή τελαπρεβίρη σε συνδυασμό με reg-IFN + RBV, έλαβαν EBR + GZR με RBV για 12 εβδομάδες.

Μελέτη	Πληθυσμός	Σκέλη και Διάρκεια Μελέτης (Αριθμός Ατόμων που έλαβαν Θεραπεία)	Επιπρόσθετες Λεπτομέρειες Μελέτης
C-EDGE COSTAR (διπλά-τυφλή)	GT 1, 4, 6 TN με ή χωρίς κίρρωση Θεραπεία αγωνιστών οπισειδών	<ul style="list-style-type: none"> <li>EBR/GZR για 12 εβδομάδες (N=201)</li> <li>Εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες (N=100)</li> </ul>	Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 σε EBR/GZR για 12 εβδομάδες (ITG) ή εικονικό φάρμακο για 12 εβδομάδες ακολουθούμενο από θεραπεία ανοικτού σχεδιασμού με EBR/GZR για 12 εβδομάδες (DTG). Κανένα άτομο δεν αποκλείστηκε ούτε διακόπηκε η συμμετοχή του στη δοκιμή, με γνώμονα μια θετική δοκιμασία φαρμάκου στα ούρα.
MK-5172A-079 (ανοικτού σχεδιασμού)	GT 1, 4 TN ή TE παιδιατρικών ασθενών	<ul style="list-style-type: none"> <li>EBR/GZR για 12 εβδομάδες (N=22)</li> </ul>	Μη τυχαιοποιημένη, μονού σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία, συμπεριλαμβανομένων 22 ατόμων ηλικίας 12 ετών έως μικρότερης των 18 ετών, με χρόνια Ηπατίτιδα C (CHC) λοίμωξη GT 1 ή 4 χωρίς κίρρωση που έλαβαν EBR/GZR για 12 εβδομάδες.

GT = Γονότυπος

TN = Χωρίς Προηγούμενη Θεραπεία

TE = Με Προηγούμενη Θεραπεία (αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη [IFN] ή πεγκιντερφερόνη άλφα [peg-IFN] με ή χωρίς ριμπαβιρίνη (RBV) ή δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία)

\* EBR = elbasvir 50 mg, GZR = grazoprevir 100 mg, EBR/GZR = ταυτόχρονα χορηγούμενα ως συνδυασμός σταθερής δόσης, EBR + GZR = ταυτόχρονα χορηγούμενα ως διακριτοί μεμονωμένοι παράγοντες

† Η RBV χορηγήθηκε σε συνολική ημερήσια δόση των 800 mg έως 1,400 mg με βάση το σωματικό βάρος (βλ. παράγραφο 4.2)

‡ Αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία με μοσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ή σιμπεπρεβίρη σε συνδυασμό με peg-IFN + RBV

Η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (SVR) ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο σε όλες τις μελέτες και είχε οριστεί ως HCV RNA χαμηλότερο από το κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ: 15 HCV RNA IU/ml, εκτός από τις C-WORTHY και C-SCAPE [25 HCV RNA IU/ml]) 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (SVR12).

Μεταξύ των ατόμων με λοίμωξη από τον γονότυπο 1b/1-άλλο, η διάμεση ηλικία ήταν 55 έτη (εύρος: 22 έως 82), 61 % ήταν άνδρες, 60 % ήταν Λευκοί, 20 % ήταν Μαύροι ή Αφροαμερικανοί, 6 % ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι, 82 % ήταν άτομα που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, 18 % ήταν άτομα που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, ο μέσος δείκτης σωματικής μάζας ήταν 26 kg/m<sup>2</sup>, 64 % είχαν αρχικά επίπεδα HCV RNA υψηλότερα από 800.000 IU/ml, 22 % είχαν κίρρωση, 71 % είχαν μη-C/C αλληλόμορφα του IL28B (CT ή TT), 18 % είχαν συν-λοίμωξη HCV/HIV-1.

Οι εκβάσεις θεραπείας σε άτομα με λοίμωξη από τον γονότυπο 1b, που έλαβαν θεραπεία με elbasvir/grazoprevir για 12 εβδομάδες, παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

**Πίνακας 9: SVR σε άτομα<sup>†</sup> με λοίμωξη από τον γονότυπο 1b<sup>‡</sup>**

Χαρακτηριστικά κατά την Έναρξη της Θεραπείας	SVR
	<b>EBR με GZR για 12 εβδομάδες (N = 312)</b>
Συνολική SVR	96% (301/312)
Έκβαση σε άτομα χωρίς SVR	
Ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία*	0% (0/312)
Υποτροπή	1% (4/312)
Άλλο <sup>‡</sup>	2% (7/312)
SVR με βάση την κατάσταση κίρρωσης	
Μη κίρρωτικοί	95% (232/243)
Κίρρωτικοί	100% (69/69)

<sup>†</sup>Συμπεριλαμβάνει τέσσερα άτομα με λοίμωξη από υπότυπους του γονότυπου 1 διαφορετικούς από τον 1a ή τον 1b.

<sup>‡</sup>Συμπεριλαμβάνει άτομα από τις C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY και C-SURFER.

\*Συμπεριλαμβάνει άτομα με ιολογική διαφυγή.

<sup>‡</sup>Το «Άλλο» συμπεριλαμβάνει άτομα που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας, χάθηκαν κατά την παρακολούθηση ή αποσύρθηκαν.

Μεταξύ των ατόμων με λοίμωξη από τον γονότυπο 1a, η διάμεση ηλικία ήταν 54 έτη (εύρος: 19 έως 76), 71 % ήταν άνδρες, 71 % ήταν Λευκοί, 22 % ήταν Μαύροι ή Αφροαμερικανοί, 9 % ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι, 74 % ήταν άτομα που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, 26 % ήταν άτομα που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, ο μέσος δείκτης σωματικής μάζας ήταν 27 kg/m<sup>2</sup>, 75 % είχαν αρχικά επίπεδα HCV RNA υψηλότερα από 800.000 IU/ml, 23 % είχαν κίρρωση, 72 % είχαν μη-C/C αλληλόμορφα του IL28B (CT ή TT), 30 % είχαν συν-λοίμωξη HCV/HIV-1.

Οι εκβάσεις θεραπείας σε άτομα με λοίμωξη από τον γονότυπο 1a, που έλαβαν θεραπεία με elbasvir/grazoprevir για 12 εβδομάδες ή με elbasvir/grazoprevir και ριμπαβιρίνη για 16 εβδομάδες, παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10: SVR σε άτομα<sup>¶</sup> με λοίμωξη από τον γονότυπο 1a**

Χαρακτηριστικά κατά την Έναρξη της Θεραπείας	SVR	
	EBR με GZR 12 Εβδομάδες N=519	EBR με GZR + RBV 16 Εβδομάδες N=58
Συνολική SVR	93% (483/519)	95% (55/58)
Έκβαση σε άτομα χωρίς SVR		
Ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία*	1% (3/519)	0% (0/58)
Υποτροπή	4% (23/519)	0% (0/58)
Άλλο <sup>‡</sup>	2% (10/519)	5% (3/58)
SVR με βάση την κατάσταση κίρρωσης		
Μη κίρρωτικοί	93% (379/408)	92% (33/36)
Κίρρωτικοί	94% (104/111)	100% (22/22)
SVR με βάση την παρουσία αρχικών NS5A πολυμορφισμών σχετιζόμενων με την αντοχή <sup>†, §</sup>		
Απουσία	97% (464/476)	100% (51/51)
Παρουσία	53% (16/30)	100% (4/4)
SVR με βάση το αρχικό HCV RNA		
≤800.000 IU/ml	98% (135/138)	100% (9/9)
>800.000 IU/ml	91% (348/381)	94% (46/49)

<sup>¶</sup>Συμπεριλαμβάνει άτομα από τις C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY και C-SURFER.

\*Συμπεριλαμβάνει άτομα με ιολογική διαφυγή.

<sup>‡</sup>Το «Άλλο» συμπεριλαμβάνει άτομα που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας, χάθηκαν κατά την παρακολούθηση ή αποσύρθηκαν.

<sup>†</sup>Συμπεριλαμβάνει άτομα με δεδομένα προσδιορισμού αλληλουχίας κατά την έναρξη της θεραπείας και τα οποία είτε πέτυχαν SVR12 είτε πληρούσαν τα κριτήρια για ιολογική αποτυχία.

<sup>§</sup>GT1a NS5A πολυμορφισμοί: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D και Y93C/H/N.

Μεταξύ των ατόμων με λοίμωξη από τον γονότυπο 4, η διάμεση ηλικία ήταν 51 έτη (εύρος: 28 έως 75), 66 % ήταν άνδρες, 88 % ήταν Λευκοί, 8 % ήταν Μαύροι ή Αφροαμερικανοί, 11 % ήταν Ισπανόφωνοι ή Λατίνοι, 77 % ήταν άτομα που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, 23 % ήταν άτομα που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, ο μέσος δείκτης σωματικής μάζας ήταν 25 kg/m<sup>2</sup>, 56 % είχαν αρχικά επίπεδα HCV RNA υψηλότερα από 800.000 IU/ml, 22 % είχαν κίρρωση, 73 % είχαν μη-C/C αλληλόμορφα του IL28B (CT ή TT), 40 % είχαν συν-λοίμωξη HCV/HIV-1.

Οι εκβάσεις θεραπείας σε άτομα με λοίμωξη από τον γονότυπο 4, που έλαβαν θεραπεία με elbasvir/grazoprevir για 12 εβδομάδες ή με elbasvir/grazoprevir και ριμπαβρίνη για 16 εβδομάδες, παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

**Πίνακας 11: SVR σε άτομα<sup>¶</sup> με λοίμωξη από τον γονότυπο 4**

Χαρακτηριστικά κατά την Έναρξη της Θεραπείας	SVR	
	EBR με GZR 12 Εβδομάδες N=65	EBR με GZR + RBV 16 Εβδομάδες N=8
Συνολική SVR	94% (61/65)	100% (8/8)
Έκβαση σε άτομα χωρίς SVR		
Ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία *	0% (0/65)	0% (0/8)
Υποτροπή <sup>†</sup>	3% (2/65)	0% (0/8)
Άλλο <sup>‡</sup>	3% (2/65)	0% (0/8)
SVR με βάση την κατάσταση κίρρωσης		
Μη κίρρωτικοί <sup>§</sup>	96% (51/53)	100% (4/4)
Κίρρωτικοί	83% (10/12)	100% (4/4)
SVR με βάση το αρχικό HCV RNA		
≤800.000 IU/ml <sup>‡</sup>	93% (27/29)	100% (3/3)
>800.000 IU/ml <sup>†</sup>	94% (34/36)	100% (5/5)

<sup>¶</sup>Συμπεριλαμβάνει άτομα από τις C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE και C-SCAPE.

\*Συμπεριλαμβάνει άτομα με ιολογική διαφυγή.

<sup>†</sup>Και τα 2 άτομα με υποτροπή είχαν αρχικό HCV RNA >800.000 IU/ml.

<sup>‡</sup>Και τα 2 άτομα που δεν πέτυχαν SVR για λόγους διαφορετικούς από την ιολογική αποτυχία είχαν αρχικό HCV RNA ≤800.000 IU/ml.

<sup>§</sup>Συμπεριλαμβάνει 1 άτομο με κατάσταση κίρρωσης «άγνωστη» στη C-SCAPE.

*Κλινική μελέτη σε άτομα με προχωρημένη χρόνια νεφροπάθεια και λοίμωξη CHC από τον γονότυπο 1*  
Στη μελέτη C-SURFER, συνολική SVR επιτεύχθηκε στο 94 % (115/122) των ατόμων που έλαβαν EBR + GZR για 12 εβδομάδες.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του ZEPATIER αξιολογήθηκε σε μια κλινική μελέτη ανοικτού σχεδιασμού σε 22 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών έως μικρότερης των 18 ετών που έλαβαν ZEPATIER για 12 εβδομάδες. Τα άτομα που είχαν μολυνθεί από HCV GT1a με ένα ή περισσότερους αρχικούς συνδυασμούς υποκαταστάσεων NS5A RAS που σχετίζονται με την αντοχή κατά την ένταξη αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Σε αυτή τη μελέτη, ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία ή ασθενείς με προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία, ηλικίας 12 ετών έως μικρότερης των 18 ετών με γονότυπο 1 ή 4 CHC, χωρίς κίρρωση, έλαβαν θεραπεία με ZEPATIER για 12 εβδομάδες. Η διάμεση ηλικία ήταν 13,5 έτη (εύρος: 12 έως 17), το 50 % ήταν γυναίκες, το 95 % ήταν Λευκοί, το εύρος βάρους ήταν 28,1 kg έως 96,5 kg, το 95,5 % είχαν γονότυπο 1 και το 4,5 % είχαν γονότυπο 4, το 63,6 % δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, το 36,4 % είχαν προηγούμενη θεραπευτική εμπειρία, το 45,5 % είχε επίπεδα HCV RNA κατά την έναρξη μεγαλύτερα από 800,000 IU/mL. Το συνολικό ποσοστό SVR12 ήταν 100 % (22/22). Η ασφάλεια, η φαρμακοκινητική και η αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκαν σε αυτή τη μελέτη ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Έπειτα από χορήγηση του elbasvir/grazoprevir σε άτομα με λοίμωξη HCV, οι μέγιστες συγκεντρώσεις elbasvir στο πλάσμα εμφανίζονται σε διάμεσο T<sub>max</sub> 3 ωρών (εύρος 3 έως 6 ώρες). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις grazoprevir στο πλάσμα εμφανίζονται σε διάμεσο T<sub>max</sub> 2 ωρών (εύρος 30 λεπτά έως



3 ώρες). Για το elbasvir, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται ότι είναι 32%. Για το grazoprevir, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έπειτα από μία εφάπαξ δόση των 200 mg κυμάνθηκε από 15 – 27% και έπειτα από πολλαπλές δόσεις των 200 mg κυμάνθηκε από 20 – 40%.

Σχετικά με τις συνθήκες νηστείας, η χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης elbasvir/grazoprevir με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος (900 kcal, 500 kcal από λίπος) σε υγιή άτομα, προκάλεσε μειώσεις της  $AUC_{0-inf}$  και της  $C_{max}$  του elbasvir κατά περίπου 11 % και 15 %, αντίστοιχα, και αυξήσεις της  $AUC_{0-inf}$  και της  $C_{max}$  του grazoprevir κατά περίπου 1,5 φορά και 2,8 φορές, αντίστοιχα. Αυτές οι διαφορές της έκθεσης σε elbasvir και grazoprevir δεν είναι κλινικά σημαντικές. Επομένως, το elbasvir/grazoprevir μπορεί να λαμβάνεται χωρίς τροφή.

Η φαρμακοκινητική του elbasvir είναι παρόμοια σε υγιή άτομα και σε άτομα με λοίμωξη HCV. Οι από στόματος εκθέσεις στο grazoprevir είναι περίπου 2 φορές υψηλότερες σε άτομα με λοίμωξη HCV, σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.

Με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική μοντελοποίηση σε μη κίρρωτικά άτομα με λοίμωξη HCV, η γεωμετρική μέση, σταθεροποιημένης κατάστασης,  $AUC_{0-24}$  και  $C_{max}$  του elbasvir στα 50 mg ήταν 2.180 nM•hr και 137 nM, αντίστοιχα, και η γεωμετρική μέση, σταθεροποιημένης κατάστασης,  $AUC_{0-24}$  και  $C_{max}$  του grazoprevir στα 100 mg ήταν 1.860 nM•hr και 220 nM, αντίστοιχα. Έπειτα από άπαξ ημερησίως χορήγηση του elbasvir/grazoprevir σε άτομα με λοίμωξη HCV, το elbasvir και το grazoprevir έφτασαν σε σταθεροποιημένη κατάσταση εντός περίπου 6 ημερών.

### Κατανομή

Το elbasvir και το grazoprevir συνδέονται εκτενώς (> 99,9 % και 98,8 %, αντίστοιχα) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Τόσο το elbasvir όσο και το grazoprevir συνδέονται με τη λευκωματίνη του ανθρώπινου ορού και από την  $\alpha_1$ -όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν μεταβάλλεται ουσιαστικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία.

### Αποβολή

Ο γεωμετρικός μέσος φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής (% γεωμετρικός μέσος συντελεστής μεταβλητότητας) είναι περίπου 24 (24 %) ώρες στα 50 mg elbasvir και περίπου 31 (34 %) ώρες στα 100 mg grazoprevir, σε άτομα με λοίμωξη HCV.

### Μεταβολισμός

Το elbasvir και το grazoprevir αποβάλλονται μερικώς μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού, πρωτίστως από το CYP3A. Δεν ανιχνεύτηκαν κυκλοφορούντες μεταβολίτες ούτε του elbasvir ούτε του grazoprevir στο ανθρώπινο πλάσμα.

### Απέκκριση

Η κύρια οδός αποβολής του elbasvir και του grazoprevir είναι μέσω των κοπράνων, με σχεδόν ολόκληρη (> 90 %) τη ραδιοσημασμένη δόση να ανακτάται στα κόπρανα σε σύγκριση με < 1 % στα ούρα.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική του elbasvir ήταν κατά προσέγγιση ανάλογη της δόσης στο εύρος των 5-100 mg άπαξ ημερησίως. Η φαρμακοκινητική του grazoprevir αυξήθηκε κατά τρόπο μεγαλύτερο από ανάλογο της δόσης στο εύρος των 10-800 mg άπαξ ημερησίως σε άτομα με λοίμωξη HCV.

## Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε άτομα χωρίς λοίμωξη HCV και με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ( $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), τα οποία δεν υποβάλλονταν σε διύλιση, οι τιμές AUC του elbasvir και του grazoprevir ήταν αυξημένες κατά 86 % και 65 %, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα χωρίς λοίμωξη HCV και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ( $eGFR > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Σε άτομα χωρίς λοίμωξη HCV και με εξαρτώμενη από τη διύλιση, σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, οι τιμές AUC του elbasvir και του grazoprevir παρέμειναν αμετάβλητες σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι συγκεντρώσεις του elbasvir δεν ήταν ποσοτικοποιήσιμες στα δείγματα διυλίσματος. Λιγότερο από το 0,5 % του grazoprevir ανακτήθηκε στο διύλισμα κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας διύλισης 4 ωρών.

Σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς με λοίμωξη HCV, οι AUC του elbasvir και του grazoprevir ήταν 25 % και 10 % υψηλότερες, αντίστοιχα, σε ασθενείς εξαρτώμενους από τη διύλιση και 46 % και 40 % υψηλότερες, αντίστοιχα, σε ασθενείς μη εξαρτώμενους από τη διύλιση με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με την AUC του elbasvir και του grazoprevir σε ασθενείς χωρίς σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε άτομα χωρίς λοίμωξη HCV και με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A [CP-A], βαθμολογία 5-6), η  $AUC_{0-\text{inf}}$  του elbasvir μειώθηκε κατά 40% και η  $AUC_{0-24}$  του grazoprevir στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά 70 %, σε σύγκριση με υγιή άτομα αντίστοιχου προφίλ.

Σε άτομα χωρίς λοίμωξη HCV, με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B [CP-B], βαθμολογία 7-9) και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C [CP-C], βαθμολογία 10-15), η AUC του elbasvir μειώθηκε κατά 28% και 12% αντίστοιχα, ενώ η  $AUC_{0-24}$  του grazoprevir στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά 5 φορές και 12 φορές αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα αντίστοιχου προφίλ (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές αναλύσεις ασθενών με λοίμωξη HCV σε μελέτες Φάσης 2 και 3 απέδειξαν ότι η  $AUC_{0-24}$  του grazoprevir στη σταθεροποιημένη κατάσταση αυξήθηκε κατά περίπου 65 % σε ασθενείς με λοίμωξη HCV και αντιρροπούμενη κίρρωση (όλοι με CP-A), σε σύγκριση με μη κίρρωτικούς ασθενείς με λοίμωξη HCV, ενώ η AUC του elbasvir στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν παρόμοια (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η φαρμακοκινητική του elbasvir και του grazoprevir αξιολογήθηκε σε 22 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που έλαβαν ημερήσια δόση ZEPATIER (50 mg elbasvir/100 mg grazoprevir). Η έκθεση στο elbasvir και το grazoprevir σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, η γεωμετρική μέση, σταθεροποιημένης κατάστασης,  $AUC_{0-24}$  και  $C_{\text{max}}$  του elbasvir στα 50 mg ήταν 2,410 nM•hr και 190 nM, αντίστοιχα, και η γεωμετρική μέση, σταθεροποιημένης κατάστασης,  $AUC_{0-24}$  και  $C_{\text{max}}$  του grazoprevir στα 100 mg ήταν 1,450 nM•hr και 246 nM, αντίστοιχα.

### *Ηλικιωμένοι*

Σε πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές αναλύσεις, οι AUC του elbasvir και του grazoprevir εκτιμάται ότι είναι 16 % και 45 % υψηλότερες, αντίστοιχα, σε άτομα ηλικίας  $\geq 65$  ετών σε σύγκριση με άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών. Οι μεταβολές αυτές δεν είναι κλινικά σημαντικές. Συνεπώς, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του elbasvir/grazoprevir με βάση την ηλικία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### *Φύλο*

Σε πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές αναλύσεις, οι AUC του elbasvir και του grazoprevir εκτιμάται ότι είναι 50 % και 30 % υψηλότερες, αντίστοιχα, σε γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Οι μεταβολές

αυτές δεν είναι κλινικά σημαντικές. Συνεπώς, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του elbasvir/grazoprevir με βάση το φύλο (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Βάρος/Δείκτης Σωματικής Μάζας (BMI)*

Σε πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές αναλύσεις, δεν υπήρχε επίδραση του βάρους στη φαρμακοκινητική του elbasvir. Η AUC του grazoprevir εκτιμάται ότι είναι 15 % υψηλότερη σε ένα άτομο με σωματικό βάρος 53 kg σε σύγκριση με ένα άτομο με σωματικό βάρος 77 kg. Η μεταβολή αυτή δεν είναι κλινικά σημαντική για το grazoprevir. Συνεπώς, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του elbasvir/grazoprevir με βάση το βάρος/BMI (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Φυλή/Εθνότητα*

Σε πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές αναλύσεις, οι AUC του elbasvir και του grazoprevir εκτιμάται ότι είναι 15 % και 50 % υψηλότερες, αντίστοιχα, για Ασιάτες σε σύγκριση με Λευκούς. Οι πληθυσμιακές φαρμακοκινητικές εκτιμήσεις της έκθεσης στο elbasvir και το grazoprevir ήταν συγκρίσιμες μεταξύ Λευκών και Μαύρων/Αφροαμερικανών. Οι μεταβολές αυτές δεν είναι κλινικά σημαντικές. Συνεπώς, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του elbasvir/grazoprevir με βάση τη φυλή/εθνότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη με το grazoprevir ή το elbasvir. Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης για το grazoprevir και το elbasvir.

#### Εμβρυική και μετα-γεννητική ανάπτυξη

##### *Elbasvir*

Το elbasvir χορηγήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια, χωρίς να παρουσιάσει ανεπιθύμητες επιδράσεις στην εμβρυική ή τη μετα-γεννητική ανάπτυξη σε δόσεις έως τις υψηλότερες που ελέγχθηκαν (περίπου 9 και 17 φορές υψηλότερη από την έκθεση του ανθρώπου, σε αρουραίους και κουνέλια, αντίστοιχα). Το elbasvir έχει καταδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια. Το elbasvir απεκκρίθηκε στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων, με συγκεντρώσεις 4 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις στο μητρικό πλάσμα.

##### *Grazoprevir*

Το grazoprevir χορηγήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια, χωρίς να παρουσιάσει ανεπιθύμητες επιδράσεις στην εμβρυική ή τη μετα-γεννητική ανάπτυξη σε δόσεις έως τις υψηλότερες που ελέγχθηκαν (περίπου 79 και 39 φορές υψηλότερη από την έκθεση του ανθρώπου, σε αρουραίους και κουνέλια, αντίστοιχα). Το grazoprevir έχει καταδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακούντα σε αρουραίους και κουνέλια. Το grazoprevir απεκκρίθηκε στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων, με συγκεντρώσεις < 1 φορά υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις στο μητρικό πλάσμα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Νάτριο λαουρυλοθειικό  
Βιταμίνη Ε πολυαιθυλενογλυκόλης ηλεκτρικός εστέρας  
Κοποβιδόνη  
Υπρομελλόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Μαννιτόλη (E421)  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Νάτριο χλωριούχο  
Κολλοειδές άνυδρο πυριτίου οξειδίου  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Λακτόζη μονοϋδρική  
Υπρομελλόζη  
Τιτανίου διοξείδιο  
Τριακετίνη  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
Κηρός καρναούβης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία μέχρι τη χρήση για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε ένα κουτί που περιέχει δύο (2) κάρτες από χαρτόνι, με κάθε κάρτα να περιέχει (2) κυψέλες (blister) αλουμινίου με 7 δισκία έκαστη, σφραγισμένες εντός της κάρτας, για μια συνολική ποσότητα 28 δισκίων.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1119/001

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Ιουλίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 06 Μαΐου 2021

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του Άρθρου 107γ, της Οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Εξωτερικό κουτί**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZEPATIER 50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
elbasvir/grazoprevir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg elbasvir και 100 mg grazoprevir.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και νάτριο.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1119/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ZEPATIER

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

Εσωτερική θήκη

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZEPATIER 50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
elbasvir/grazoprevir

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg elbasvir και 100 mg grazoprevir.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη και νάτριο.  
Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
ΔΕΥ  
ΤΡ  
ΤΕΤ  
ΠΕΜ  
ΠΑΡ  
ΣΑΒ  
ΚΥΡ

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MSD + λογότυπο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1119/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

ZEPATIER

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER) ΚΟΛΛΗΜΕΝΗ ΕΝΤΟΣ ΤΗΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗΣ ΘΗΚΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZEPATIER  
elbasvir/grazoprevir

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Λογότυπο MSD

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### ZEPATIER 50 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία elbasvir/grazoprevir

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το ZEPATIER και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το ZEPATIER
3. Πώς να πάρετε το ZEPATIER
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το ZEPATIER
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το ZEPATIER και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το ZEPATIER

Το ZEPATIER είναι ένα αντιικό φάρμακο που περιέχει τις δραστικές ουσίες elbasvir και grazoprevir.

##### Ποια είναι η χρήση του ZEPATIER

Το ZEPATIER χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μακροχρόνιας λοίμωξης από ηπατίτιδα C σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας άνω των 12 ετών που ζυγίζουν τουλάχιστον 30 κιλά.

##### Πώς δρα το ZEPATIER

Η ηπατίτιδα C είναι ένας ιός που μολύνει το ήπαρ. Οι δραστικές ουσίες στο φάρμακο δρουν μαζί, αναστέλλοντας δύο διαφορετικές πρωτεΐνες που χρειάζεται ο ιός της ηπατίτιδας C για να αναπτυχθεί και να αναπαραχθεί. Αυτό επιτρέπει να εξαλειφθεί μόνιμα η λοίμωξη από το σώμα.

Το ZEPATIER μερικές φορές λαμβάνεται μαζί με ένα άλλο φάρμακο, τη ριμπαβιρίνη.

Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε επίσης τα φύλλα οδηγιών χρήσης των άλλων φαρμάκων που θα παίρνετε μαζί με το ZEPATIER. Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τα φάρμακά σας, παρακαλείστε να ρωτήσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το ZEPATIER

##### Μην πάρετε το ZEPATIER:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο elbasvir, στο grazoprevir ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε συγκεκριμένα μέτρια ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
  - ριφαμπικίνη, συνήθως δίνεται για τη φυματίωση



- αναστολείς της HIV πρωτεάσης, όπως αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, λοπιναβίρη, σακουϊναβίρη ή τιπραναβίρη
- εφαβιρένζη ή ετραβιρίνη για τον HIV
- elvitegravir/cobicistat/εμτρισιταβίνη/φουμαρική τενοφοβίρη δισοπροξίλη ή elvitegravir/cobicistat/εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη για τον HIV
- κυκλοσπορίνη για την αποτροπή της απόρριψης μοσχεύματος οργάνου ή για τη θεραπεία σοβαρών φλεγμονωδών νόσων των ματιών, των νεφρών, των αρθρώσεων ή του δέρματος
- βοσεντάνη για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση
- καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη, χρησιμοποιούμενες κυρίως για την επιληψία και τους σπασμούς
- μοδαφινίλη, αγωγή για ανθρώπους που δεν μπορούν να μείνουν ξύπνιοι
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*, ένα φυτικό φάρμακο) για την κατάθλιψη ή άλλα προβλήματα

Εάν παίρνετε ZEPATIER με ριμπαβιρίνη, παρακαλείστε να βεβαιωθείτε ότι θα διαβάσετε την παράγραφο «Μην πάρετε» του φύλλου οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης. Εάν έχετε αμφιβολίες για οποιαδήποτε πληροφορία στο φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείστε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το ZEPATIER εάν:

- έχετε σήμερα ή είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθεί πιο στενά
- εάν είχατε πάρει κάποτε οποιοδήποτε φάρμακο για την ηπατίτιδα C
- έχετε οποιαδήποτε άλλα ηπατικά προβλήματα εκτός της ηπατίτιδας C
- έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος
- πάσχετε από διαβήτη. Ενδέχεται να απαιτείται στενότερη παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος ή/και προσαρμογή των αντιδιαβητικών σας φαρμάκων μετά την έναρξη λήψης του ZEPATIER. Ορισμένοι διαβητικοί ασθενείς έχουν εμφανίσει χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία) μετά την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα όπως το ZEPATIER.
- έχετε οποιοσδήποτε άλλες παθήσεις.

### Εξετάσεις αίματος

Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία σας με το ZEPATIER. Αυτό συμβαίνει έτσι ώστε ο γιατρός σας να μπορεί:

- να αποφασίσει εάν θα πρέπει να πάρετε το ZEPATIER και για πόσο χρονικό διάστημα
- να αποφασίσει ποια άλλα φάρμακα θα πρέπει να πάρετε μαζί με το ZEPATIER και για πόσο χρονικό διάστημα
- να ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες
- να ελέγξει εάν η θεραπεία σας έχει λειτουργήσει και εάν δεν έχετε πια ηπατίτιδα C
- να ελέγξει πώς λειτουργεί το ήπαρ σας - απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία ηπατικών προβλημάτων: απώλεια όρεξης, αίσθημα αδιαθεσίας ή αδιαθεσία, αίσθημα κόπωσης ή αδυναμίας, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών σας, αλλαγές χρώματος στα κόπρανά σας. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να εξετάσει το αίμα σας για να ελέγξει πώς λειτουργεί το ήπαρ σας, εάν αναπτύξετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

### Παιδιά

Το ZEPATIER δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών.

### Άλλα φάρμακα και ZEPATIER

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμπεριλαμβάνει φυτικά φάρμακα και φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς

ιατρική συνταγή. Διατηρήστε έναν κατάλογο των φαρμάκων σας και δείξτε τον στον γιατρό και τον φαρμακοποιό σας όταν παίρνετε ένα νέο φάρμακο.

Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα που **δεν πρέπει να πάρετε** μαζί με το ZEPATIER. Δείτε τον κατάλογο κάτω από το «Μην πάρετε το ZEPATIER εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα».

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:**

- από στόματος κετοκοναζόλη για μυκητιασικές λοιμώξεις
- τακρόλιμους για την αποτροπή της απόρριψης μοσχεύματος οργάνου
- dabigatran για την αποτροπή σχηματισμού θρόμβων αίματος
- ροσουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, σιμβαστατίνη ή λοβαστατίνη για τη μείωση της χοληστερόλης του αίματος
- sunitinib για τη θεραπεία ορισμένων καρκίνων
- βαρφαρίνη και άλλα παρόμοια φάρμακα, που ονομάζονται ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αυξήσει τη συχνότητα των εξετάσεων αίματος στις οποίες πρέπει να υποβληθείτε, προκειμένου να ελεγχθεί η πήξη του αίματος.

Η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να βελτιωθεί με τη θεραπεία της ηπατίτιδας C και συνεπώς μπορεί να επηρεάσει και άλλα φάρμακα που χειρίζονται από το ήπαρ. Ο γιατρός σας ίσως χρειαστεί να παρακολουθεί στενά αυτά τα άλλα φάρμακα που παίρνετε και να κάνει προσαρμογές σε αυτά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZEPATIER.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τα φάρμακά σας ή να αλλάξει τη δόση των φαρμάκων σας.

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει σε εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το ZEPATIER.

**Κύηση και αντισύλληψη**

Οι επιδράσεις του ZEPATIER στην κύηση δεν είναι γνωστές. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

**ZEPATIER με ριμπαβιρίνη**

- Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος εάν παίρνετε ZEPATIER με ριμπαβιρίνη. Η ριμπαβιρίνη μπορεί να είναι πολύ επιβλαβής για ένα αγέννητο μωρό. Αυτό σημαίνει ότι εσείς και ο/η σύντροφός σας πρέπει να λαμβάνετε ειδικές προφυλάξεις κατά τη σεξουαλική δραστηριότητα, εάν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα εσείς ή ο/η σύντροφός σας να μείνετε έγκυος.
- Εσείς ή ο/η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZEPATIER και ριμπαβιρίνη και για ένα χρονικό διάστημα μετά. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας για διαφορετικές μεθόδους αντισύλληψης που είναι κατάλληλες για εσάς.
- Εάν εσείς ή ο/η σύντροφός σας μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε ZEPATIER με ριμπαβιρίνη ή κατά τη διάρκεια των επόμενων μηνών, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.
- Είναι πολύ σημαντικό να διαβάσετε τις πληροφορίες σχετικά με την κύηση και την αντισύλληψη στο φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης πολύ προσεκτικά. Είναι πολύ σημαντικό τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες να διαβάσουν τις πληροφορίες.

**Θηλασμός**

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το ZEPATIER εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν τα δύο φάρμακα στο ZEPATIER μεταφέρονται στο μητρικό γάλα του ανθρώπου.

Εάν παίρνετε ZEPATIER με ριμπαβιρίνη, βεβαιωθείτε ότι θα διαβάσετε επίσης τις παραγράφους σχετικά με την Κύηση και τον Θηλασμό του φύλλου οδηγιών χρήσης αυτού του άλλου φαρμάκου.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθανθείτε κόπωση αφού πάρετε το φάρμακό σας.

### **Το ZEPATIER περιέχει λακτόζη**

Το ZEPATIER περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Το ZEPATIER περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 69,85 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού / επιτραπέζιου άλατος) ανά δισκίο. Αυτό ισοδυναμεί με το 3,5 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

## **3. Πώς να πάρετε το ZEPATIER**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το ZEPATIER, εάν είχατε πάρει κάποτε οποιαδήποτε φάρμακα για την ηπατίτιδα C ή εάν έχετε οποιαδήποτε άλλη πάθηση.

### **Πόσο να πάρετε**

Η συνιστώμενη δόση είναι **ένα δισκίο μία φορά την ημέρα** με ή χωρίς τροφή. Ο γιατρός σας θα σας υποδείξει για πόσες εβδομάδες θα πρέπει να παίρνετε το ZEPATIER.

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με ή χωρίς τροφή. Μη μασάτε, συνθλίβετε ή διαιρείτε τα δισκία. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε προβλήματα στην κατάποση δισκίων.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ZEPATIER από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ZEPATIER από την κανονική, απευθυνθείτε αμέσως σε έναν γιατρό. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας, έτσι ώστε να μπορείτε να δείξετε στον γιατρό τι έχετε πάρει.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το ZEPATIER**

Είναι σημαντικό να μην παραλείψετε κάποια δόση αυτού του φαρμάκου. Εάν παραλείψετε μία δόση, υπολογίστε πόσος χρόνος έχει περάσει από τη στιγμή που θα έπρεπε να έχετε πάρει το ZEPATIER.

- Εάν έχουν περάσει λιγότερες από 16 ώρες από τη στιγμή που θα έπρεπε να έχετε πάρει τη δόση σας, πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν. Έπειτα πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 16 ώρες από τη στιγμή που θα έπρεπε να έχετε πάρει τη δόση σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Περιμένετε και πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις μαζί) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Μη σταματήσετε να παίρνετε το ZEPATIER**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο αυτό, εκτός εάν σας το υποδείξει ο γιατρός σας. Είναι πολύ σημαντικό να ολοκληρώσετε την πλήρη θεραπεία. Αυτό θα δώσει στο φάρμακο τις καλύτερες πιθανότητες να αντιμετωπίσει τη λοίμωξή σας από τον ιό της ηπατίτιδας C.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν με το φάρμακο αυτό:

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- αίσθηση έντονης κούρασης (κόπωση)
- πονοκέφαλος

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- τάση για έμετο (ναυτία)
- αίσθηση αδυναμίας ή έλλειψη ενέργειας (εξασθένιση)
- φαγούρα
- διάρροια
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- πόνος στις αρθρώσεις ή επώδυνες, πρησμένες αρθρώσεις
- δυσκοιλιότητα
- αίσθηση ζάλης
- απώλεια όρεξης
- αίσθημα ευερεθιστότητας
- μυϊκοί πόνοι
- στομαχικός πόνος
- ασυνήθιστη απώλεια ή αραίωση μαλλιών
- αίσθημα νευρικότητας (άγχος)
- κατάθλιψη
- ξηροστομία
- έμετος

**Όχι συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- μη φυσιολογικές τιμές σε εργαστηριακούς ελέγχους της ηπατικής λειτουργίας

#### Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### 5. Πώς να φυλάσσετε το ZEPATIER

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία κυψέλης (blister) μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία μέχρι τη χρήση για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το ZEPATIER

- **Οι δραστικές ουσίες είναι:** elbasvir και grazoprevir. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg elbasvir και 100 mg grazoprevir.
- **Τα άλλα συστατικά είναι:**  
*Πυρήνας δισκίου:*  
Νάτριο λαουρυλοθειικό, βιταμίνη Ε πολυαιθυλενογλυκόλης ηλεκτρικός εστέρας, κοποβιδόνη, υπρομελλόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μαννιτόλη (E421), λακτόζη μονοϋδρική, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, νάτριο χλωριούχο, κολλοειδές άνυδρο πυριτίου οξείδιο, μαγνήσιο στεατικό  
*Επικάλυψη λεπτού υμενίου:*  
Λακτόζη μονοϋδρική, υπρομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο, τριακετίνη, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), κηρός καρναούβης

### Εμφάνιση του ZEPATIER και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι μπεζ χρώματος, ωσειδή, χαραγμένα με την ένδειξη «770» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά. Το δισκίο έχει μήκος 21 mm και πλάτος 10 mm.

Τα δισκία είναι συσκευασμένα σε ένα κουτί που περιέχει δύο κάρτες από χαρτόνι, με κάθε κάρτα να περιέχει δύο κυψέλες (blister) αλουμινίου με 7 δισκία η καθεμία. Κάθε κουτί περιέχει συνολικά 28 δισκία.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**  
Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Ολλανδία

**Παρασκευαστής**  
Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**BE/LU**  
MSD Belgium  
Τέλ/Tel: +32(0)27766211  
dproc\_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  
dproc\_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

**DE**

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

**EE**

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

**EL**

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

**ES**

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

**FR**

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

**HR**

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

**IE**

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

**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

**NL**

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

**NO**

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

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**SK**

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

**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

**CY**

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

**UK (Northern Ireland)**

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

**LV**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.