

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg elbasvirt és 100 mg grazoprevirt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

87,02 mg laktózt (monohidrát formájában) és 69,85 mg nátriumot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

21 mm × 10 mm-es méretű, bézs színű, ovális tabletták az egyik oldalán „770” mélynyomású jelöléssel ellátva, a másik oldal jelöletlen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A ZEPATIER krónikus hepatitis C-vírus (KHC) okozta fertőzés kezelésére javallott felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknek testtömege legalább 30 kg (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

A hepatitis C-vírus (HCV) genotípus-specifikus aktivitására lásd 4.4 és 5.1 pont.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A ZEPATIER-kezelést a KHC-s betegek kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

A készítmény ajánlott adagja naponta egy tabletták.

Az ajánlott adagolási rendet és a kezeléseket időtartamát az alábbi, 1. táblázat tartalmazza (lásd 4.4 és 5.1 pont):

1. táblázat: Ajánlott ZEPATIER-kezelés a kompenzált cirrhosisal vagy anélkül fennálló krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő betegek kezelésére (csak Child–Pugh A)

HCV genotípus	Kezelés és időtartam
1a	ZEPATIER adása 12 hétig ZEPATIER adása 16 hétig ribavirinnel ^A – a kezelési kudarc kockázatának minimalizálása érdekében fontolóra kell venni azon betegeknél, akiknél a kiindulási HCV RNS-szint > 800 000 NE/ml és/vagy az elbasvir aktivitásának legalább 5-szörös csökkenését okozó specifikus NS5A polimorfizmusok vannak jelen (lásd 5.1 pont).
1b	ZEPATIER adása 12 hétig
4	ZEPATIER adása 12 hétig ZEPATIER adása 16 hétig ribavirinnel ^A – a kezelési kudarc kockázatának minimalizálása érdekében fontolóra kell venni olyan betegeknél, akiknél a kiindulási HCV RNS-szint > 800 000 NE/ml (lásd 5.1 pont).

^A A felnőttek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a ribavirin dózisa testtömeg alapú volt (< 66 kg = 800 mg/nap, 66–80 kg = 1000 mg/nap, 81–105 kg = 1200 mg/nap, > 105 kg = 1400 mg/nap) két adagra osztva, étkezés közben alkalmazva.

A ribavirin adagolására vonatkozó specifikus utasításokat, beleértve az adagolás módosítására vonatkozókat is, lásd a ribavirin Alkalmazási előírásában.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy ha a gyógyszer beadását követő 4 órán belül hányás fordul elő, egy további tabletta vehető be legfeljebb 8 órával a következő adag előtt. Ha a hányás a gyógyszer beadását követően több mint 4 órával fordul elő, nincs szükség további adagra.

Amennyiben a ZEPATIER egy adagja kimarad és az a ZEPATIER szokásos alkalmazásának idejéhez viszonyítva 16 órán belül van, a betegnek meg kell mondani, hogy a lehető leghamarabb vegye be a ZEPATIER-t és azután a ZEPATIER következő adagját a szokásos időben alkalmazza. Amennyiben több mint 16 óra telt el a ZEPATIER szokásos alkalmazásának ideje óta, a betegnek azt az utasítást kell adni, hogy NE vegye be a kimaradt adagot és a következő adagot a szokásos adagolási rendnek megfelelően alkalmazza. A betegek figyelmét fel kell hívni rá, hogy ne alkalmazzanak kétszeres adagot.

Idősek

Nincs szükség a ZEPATIER adagjának módosítására idős betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás és végstádiumú vesebetegség (ESRD)

Nem szükséges a ZEPATIER adagjának módosítása enyhe, közepesen súlyos, vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (beleértve a haemodialysisben vagy a peritonealis dialízisben részesülő betegeket is) (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nem szükséges a ZEPATIER adagjának módosítása enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A) szenvedő betegeknél. A ZEPATIER ellenjavallt közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B vagy C) szenvedő betegek esetében (lásd 4.3 és 5.2 pont).

A ZEPATIER biztonságosságát és hatásosságát májtranszplantáltak körében nem állapították meg.

Gyermekek és serdülők

Nem szükséges a ZEPATIER adagjának módosítása 12 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknek testtömege legalább 30 kg (lásd 5.1 és 5.2 pont).

A ZEPATIER biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A filmtablettát egészben kell lenyelni és étkezéstől függetlenül lehet alkalmazni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B vagy C) szenvedő betegek (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Együttes alkalmazása organikus anion transzporter polipeptid 1B (OATP1B, organic anion transporting polypeptide 1B) gátlókkal, például rifampicinnel, atazanavirral, darunavirral, lopinavirral, szakvinavirral, tipranavirral, kobicisztáttal vagy ciklosporinnal (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Együttes alkalmazása a citokróm P450 3A (CYP3A) vagy a P-glikoprotein (P-gp) induktoraival, például efavirenzzel, fenitoinnal, karbamazepinnel, bosentannal, etravirinnel, modafinillel vagy lyukaslevelű orbáncfűvel (*Hypericum perforatum*) (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

GPT- (ALAT) szintemelkedés

A kezelés alatti GPT- (ALAT) szintemelkedések mértéke közvetlen összefüggésben van a grazoprevir plazmaexpozíciójával. A ribavirinnel vagy anélkül alkalmazott ZEPATIER-rel végzett klinikai vizsgálatok során a vizsgálati alanyok <1%-ánál fordult elő a normál szintről a normálérték felső határát (ULN) több mint ötszörösen meghaladó GPT- (ALAT) szintemelkedés (lásd 4.8 pont). A késői GPT- (ALAT) szintemelkedés nagyobb mértékben fordult elő nőknél (2% [11/652]), ázsiaiaknál (2% [4/165]), és ≥65 éves vizsgálati alanyoknál (2% [3/187]) (lásd 4.8 és 5.2 pont). Ezek a késői GPT- (ALAT) szintemelkedések általában a 8. kezelési héten vagy azután fordultak elő.

A kezelés megkezdése előtt, a 8. kezelési héten, valamint klinikailag indokolt esetekben laboratóriumi májvizsgálatokat kell végezni. A 16 hetes kezelésben részesülő betegeknél a 12. kezelési héten további laboratóriumi májvizsgálatot kell végezni.

- A betegeket figyelmeztetni kell, hogy haladéktalanul forduljanak a gondozásukat végző egészségügyi szakemberhez, ha fáradtságot, gyengeséget, étvágytalanságot, hányingert és hányást, sárgaságot vagy széklet elszíneződést tapasztalnak.
- Mérlegelni kell a ZEPATIER-kezelés leállítását ha a GPT- (ALAT) szintek bizonyítottan több mint 10-szeresen meghaladják a normálérték felső határát.
- Le kell állítani a ZEPATIER-kezelést, ha a GPT- (ALAT) szint emelkedést a májgyulladás jelei vagy tünetei, illetve a konjugált bilirubinszint, az alkalikus foszfatázszint, vagy a nemzetközi normalizált arányszám- (INR) értékek emelkedése kíséri.

Genotípus-specifikus aktivitás

A ZEPATIER hatásosságát nem bizonyították a 2-es, 3-as, 5-ös és 6-os HCV genotípusok esetében. Az ezen genotípusokkal fertőzött betegeknél a ZEPATIER alkalmazása nem javasolt.

Újrakezelés

A ZEPATIER hatásosságát nem bizonyították olyan betegek esetében, akik korábban ZEPATIER-kezelésben vagy a ZEPATIER-rel azonos osztályokba tartozó gyógyszerekkel (NS5A gátlók vagy NS3/4A gátlók, kivéve a telaprevirt, szimeprevirt, boceprevirt) történő kezelésben részesültek (lásd 5.1 pont).

Gyógyszerkölsönhatások

A ZEPATIER és az OATP1B-gátlók együttadása ellenjavallt, mivel ez jelentősen emelheti a grazoprevir plazmakoncentrációit.

A ZEPATIER és CYP3A- vagy P-gp-induktorok együttes alkalmazása ellenjavallt, mivel ez jelentősen csökkentheti az elbasvir és a grazoprevir plazma koncentrációit és a ZEPATIER csökkent terápiás hatását eredményezheti (lásd 4.3, 4.5 és 5.2 pont).

A ZEPATIER és az erős CYP3A-gátlók együttes alkalmazása emeli az elbasvir és a grazoprevir koncentrációit, ezért az együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 4.5 pont).

HCV/HBV- (hepatitis B-vírus) társfertőzés

Hepatitis B-vírus- (HBV) reaktiválódást, köztük halálos kimenetelű eseteket is jelentettek direkt hatású antivirális szerekkel való kezelés alatt vagy után. A kezelés megkezdése előtt minden betegnél HBV-szűrővizsgálatot kell végezni. HBV/HCV-társfertőzésben szenvedő betegeknél fennáll a HBV-reaktiválódás kockázata, ezért őket az érvényes klinikai irányelveknek megfelelően kell monitorozni és kezelni.

Alkalmazás cukorbetegyeknél

A cukorbetegyek javulást tapasztalhatnak a vércukorszint szabályozása terén, ami tünetekkel járó hypoglycaemiát okozhat a HCV direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés elkezdését követően. A direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápiát elkezdő cukorbetegyek glükózsintjét szorosan monitorozni kell – különösen az első három hónapban –, és szükség esetén a cukorbetegségekre szedett gyógyszereit módosítani kell. A beteg diabetikus kezeléséért felelős kezelőorvost tájékoztatni kell a direkt hatású antivirális készítménnyel történő terápia megkezdéséről.

Gyermekek és serdülők

A ZEPATIER alkalmazása nem javallott 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Segédanyagok

A ZEPATIER laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz–galaktóz–malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A ZEPATIER 69,85 mg nátriumot tartalmaz tablettánként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 3,5%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek lehetséges hatása a ZEPATIER-re

A grazoprevir az OATP1B-drogtranszporterek szubsztrátja. A ZEPATIER együttes alkalmazása ellenjavallt olyan gyógyszerekkel, amelyek gátolják az OATP1B-transzportereket, mivel ez a grazoprevir plazmakoncentrációjának jelentős emelkedését eredményezheti (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az elbasvir és a grazoprevir a CYP3A és a P-gp szubsztrátjai. A CYP3A vagy a P-gp-induktorainak ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazása ellenjavallt, mivel ez csökkentheti az elbasvir és a grazoprevir plazmakoncentrációit és a ZEPATIER csökkent terápiás hatását eredményezheti (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A ZEPATIER együttes alkalmazása erős CYP3A-gátlókkal emeli az elbasvir és a grazoprevir plazmakoncentrációit, ezért az együttes alkalmazás nem javasolt (lásd 2. táblázat és 4.4 pont). A ZEPATIER együttes alkalmazása P-gp-gátlókkal várhatóan minimális hatással van a ZEPATIER plazmakoncentrációira.

Nem zárható ki, hogy a grazoprevir emlő carcinoma rezisztencia fehérje (BCRP, breast cancer resistance protein) szubsztrát lehet.

A ZEPATIER lehetséges hatása egyéb gyógyszerekre

Az elbasvir és a grazoprevir embereknél a bélhám szintjén gátolja a drog transzporter BCRP-t, és emelheti az együttesen alkalmazott BCRP-szubsztrátok plazmakoncentrációit. Az elbasvir *in vitro* nem CYP3A-gátló, a grazoprevir pedig embereknél gyenge CYP3A-gátló. A grazoprevirrel történő együttes alkalmazás nem eredményezett klinikailag jelentős emelkedést a CYP3A-szubsztrátok expozícióiban, így a ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazáskor nincs szükség a CYP3A-szubsztrátok dózisának módosítására.

Az elbasvir intestinales P-gp gátlása emberek esetében minimális, és a plazma AUC 11%-os emelkedésével nem eredményez klinikailag jelentős digoxin (egy P-gp-szubsztrát) koncentráció emelkedést. *In vitro* adatok alapján a grazoprevir nem P-gp-gátló. Az elbasvir és a grazoprevir embereknél nem OATP1B gátlók. *In vitro* adatok alapján nem várhatóak klinikailag jelentős interakciók a ZEPATIER-rel egyéb CYP-enzimek, UGT1A1, észterázok (CES1, CES2 és CatA), OAT1, OAT3, és OCT2 gátlójaként. *In vitro* adatok alapján nem zárható ki, hogy a GZR gátolhatja a BSEP-t. *In vitro* adatok alapján a grazoprevir vagy az elbasvir többszöri adagjának alkalmazása valószínűleg nem indukálja a CYP-izozformok által metabolizálódó gyógyszerek metabolizmusát.

K-vitamin antagonistákkal kezelt betegek

Mivel a ZEPATIER-kezelés alatt változhat a májfunkció, a Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) értékének szoros monitorozása javasolt.

A direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés hatása a máj által metabolizált gyógyszerekre

A grazoprevir gyenge CYP3A-gátlása emelheti a CYP3A-szubsztrátok vérszintjeit. Ezenkívül a májfunkció javulásával a CYP3A-szubsztrát gyógyszerek plazmakoncentrációi csökkenhetnek a direkt hatású antivirális készítménnyel történő kezelés alatt a HCV-clearance-szel összefüggésben. Ennélfogva, a gyógyszer szintek esetleges változása miatt a szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrátok (pl. kalcineurin-gátlók) potenciális dózismódosítására és szoros monitorozásra lehet szükség a kezelés alatt (lásd 2. táblázat).

Interakciók a ZEPATIER és egyéb gyógyszerek között

A 2. táblázat tartalmazza a kiértékelt és lehetséges gyógyszerinterakciókat. A felfelé „↑” vagy lefelé „↓” mutató nyíl az expozícióban bekövetkezett, monitorozást vagy az adott gyógyszer dózisának módosítását igénylő változást jelzi, illetve ha az együttes alkalmazás nem javasolt vagy ellenjavallt. Az expozíció klinikailag nem releváns változását vízszintes nyíl „↔” jelzi.

A leírt gyógyszerinterakciók olyan vizsgálatokon alapulnak, amelyeket vagy a ZEPATIER-rel vagy az elbasvirral (EBR) és a grazoprevirrel (GZR) mint különálló szerrel végeztek, vagy pedig olyan várható gyógyszerinterakciók, amelyek előfordulhatnak az elbasvirnál vagy a grazoprevirnél. A táblázat nem teljes.

2. táblázat: Interakciók és az adagolásra vonatkozó ajánlások egyéb gyógyszerekkel történő együttes alkalmazáskor

Gyógyszerek terápiai területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
GYOMORSAV-ELVÁLASZTÁST CSÖKKENTŐ SZEREK		
<i>H2-receptor antagonisták</i>		
Famotidin (20 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg egyszeri adag)/grazoprevir (100 mg egyszeri adag)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C _{max} 1,11 (0,98; 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91; 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C _{max} 0,89 (0,71; 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97; 1,30)	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Proton pumpa inhibitorok</i>		
Pantoprazol (40 mg naponta egyszer)/ elbasvir (50 mg egyszeri adag) /grazoprevir (100 mg egyszeri adag)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,93; 1,18) C _{max} 1,02 (0,92; 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92; 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C _{max} 1,10 (0,89; 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02; 1,34)	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Antacidok</i>		
Alumínium- vagy magnézium-hidroxid; kalcium-karbonát	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Dózismódosítás nem szükséges.
ANTIARRITMIKUMOK		
Digoxin (0,25 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)	↔ Digoxin AUC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (P-gp gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Dabigatrán-etexilát	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↑ Dabigatrán (P-gp-gátlás)	A dabigatrán koncentrációi emelkedhetnek az elbasvirral történő együttadáskor és növekedhet a vérzési kockázat. Javasolt a klinikai és laboratóriumi monitorozás.
K-vitamin-antagonisták	A gyógyszer-kölcsönhatásokat nem vizsgálták.	Az INR szoros monitorozása javasolt minden K-vitamin antagonistá esetében. Erre a ZEPATIER-kezelés alatt bekövetkező májfunkció változás miatt van szükség.

Gyógyszerek terápiai területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ANTIKONVULZÍV KÉSZÍTMÉNYEK		
Karbamazepin Fenitoin	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A vagy P-gp indukció)	Az együttadás ellenjavallt.
GOMBA ELLENI KÉSZÍTMÉNYEK		
Ketokonazol		
(400 mg <i>per os</i> naponta egyszer)/ elbasvir (50 mg egyszeri adag)	↔ Elbasvir AUC 1,08 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60)	Az együttadás nem javasolt.
(400 mg <i>per os</i> naponta egyszer)/ grazoprevir (100 mg egyszeri adag)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (CYP3A gátlás)	
MYCOBAKTÉRIUM ELLENI KÉSZÍTMÉNYEK		
Rifampicin		
(600 mg iv. egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg egyszeri adag)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53)	Az együttadás ellenjavallt.
(600 mg iv. egyszeri adag)/ grazoprevir (200 mg egyszeri adag)	↑ Grazoprevir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C _{max} 10,94 (8,92; 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40; 2,24) (OATP1B gátlás)	
(600 mg <i>per os</i> egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg egyszeri adag)	↔ Elbasvir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C _{max} 1,29 (1,06; 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03; 1,43)	
(600 mg <i>per os</i> egyszeri adag)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↑ Grazoprevir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C _{max} 6,52 (5,16; 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53) (OATP1B gátlás)	
(600 mg <i>per os</i> naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↔ Grazoprevir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C _{max} 1,16 (0,82; 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07; 0,13) (OATP1B gátlás és CYP3A indukció)	

Gyógyszerek terápiai területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ASTHMA-ELLENES SZEREK		
Montelukaszt (10 mg egyszeri adag)/ grazoprevir (200 mg egyszeri adag)	↔ Montelukaszt AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	Dózismódosítás nem szükséges.
ENDOTHELIN-ANTAGONISTA		
Bosentan	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A vagy P-gp indukció)	Az együttadás ellenjavallt.
HCV ANTIVIRÁLIS SZEREK		
Sofosbuvir (400 mg egyszeri adag sofosbuvir)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↔ Sofosbuvir AUC 2,43 (2,12; 2,79) C _{max} 2,27 (1,72; 2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05; 1,21) C _{max} 0,87 (0,78; 0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43; 1,63)	Dózismódosítás nem szükséges.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Az interakciót nem vizsgálták. Várhatóan: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- vagy P-gp-indukció)	Az együttadás ellenjavallt.

Gyógyszerek terápiai területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HBV és HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: NUKLEOZ(T)ID REVERZ TRANSZKRIPTÁZ GÁTLÓK		
Tenofovir-dizoproxil-fumarát		
(300 mg naponta egyszer)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)	↔ Elbasvir AUC 0,93 (0,82; 1,05) C _{max} 0,88 (0,77; 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18; 1,05) ↔ Tenofovir AUC 1,34 (1,23; 1,47) C _{max} 1,47 (1,32; 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18; 1,41)	Dózismódosítás nem szükséges.
(300 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↔ Grazoprevir AUC 0,86 (0,55; 1,12) C _{max} 0,78 (0,51; 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78; 1,01) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,09; 1,28) C _{max} 1,14 (1,04; 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10; 1,39)	
(300 mg naponta egyszer)/elbasvir (50 mg naponta egyszer)/grazoprevir (100 mg naponta egyszer)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	
Lamivudin Abakavir Entekavir	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várhatóan:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudin ↔ Abakavir ↔ Entekavir	Dózismódosítás nem szükséges.
Emtricitabin (200 mg naponta egyszer)	Az interakciót elvitegravirral/kobicisztáttal/emtricitabinnal/tenofovir-dizoproxil-fumarátal (fix dózisú kombináció) vizsgálták. ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiai területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: PROTEÁZ-INHIBITOROK		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg naponta egyszer)/ ritonavir (100 mg naponta egyszer/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)	<p>↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C_{max} 4,15 (3,46; 4,97) C₂₄ 6,45 (5,51; 7,54)</p> <p>(mechanizmusok kombinációja, beleértve a CYP3A gátlást is)</p> <p>↔ Atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) C₂₄ 1,15 (1,02; 1,29)</p>	Az együttadás ellenjavallt.
(300 mg naponta egyszer)/ ritonavir (100 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	<p>↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C_{max} 6,24 (4,42; 8,81) C₂₄ 11,64 (7,96; 17,02)</p> <p>(OATP1B és CYP3A gátlás kombinációja)</p> <p>↔ Atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C_{max} 1,12 (1,01; 1,24) C₂₄ 1,23 (1,13; 2,34)</p>	
Darunavir/ritonavir		
(600 mg naponta kétszer)/ ritonavir (100 mg naponta kétszer)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,66 (1,35; 2,05) C_{max} 1,67 (1,36; 2,05) C₂₄ 1,82 (1,39; 2,39)</p> <p>↔ Darunavir AUC 0,95 (0,86; 1,06) C_{max} 0,95 (0,85; 1,05) C₁₂ 0,94 (0,85; 1,05)</p>	Az együttadás ellenjavallt.
(600 mg naponta kétszer)/ ritonavir (100 mg naponta kétszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	<p>↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C_{max} 5,27 (4,04; 6,86) C₂₄ 8,05 (6,33; 10,24)</p> <p>(OATP1B és CYP3A gátlás kombinációja)</p> <p>↔ Darunavir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C_{max} 1,10 (0,96; 1,25) C₁₂ 1,00 (0,85; 1,18)</p>	

Gyógyszerek terápiai területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Lopinavir/ritonavir		
(400 mg naponta kétszer)/ ritonavir (100 mg naponta kétszer)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)	<p>↑ Elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C_{max} 2,87 (2,29; 3,58) C₂₄ 4,58 (3,72; 5,64)</p> <p>(mechanizmusok kombinációja, beleértve a CYP3A gátlást is)</p> <p>↔ Lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C_{max} 1,02 (0,92; 1,13) C₁₂ 1,07 (0,97; 1,18)</p>	Az együttadás ellenjavallt.
(400 mg naponta kétszer)/ ritonavir (100 mg naponta kétszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	<p>↑ Grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C_{max} 7,31 (5,65; 9,45) C₂₄ 21,70 (12,99; 36,25)</p> <p>(OATP1B és CYP3A gátlás kombinációja)</p> <p>↔ Lopinavir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C_{max} 0,97 (0,88; 1,08) C₁₂ 0,97 (0,81; 1,15)</p>	Az együttadás ellenjavallt.
Szakvinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	<p>Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várhatóan:</i> ↑ Grazoprevir</p> <p>(mechanizmusok kombinációja, beleértve a CYP3A gátlást is)</p>	Az együttadás ellenjavallt.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: NEM NUKLEOZID HIV REVERZ TRANSZKRIPTÁZ GÁTLÓK		
Efavirenz		
(600 mg naponta egyszer)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)	↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C _{max} 0,55 (0,41; 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28; 0,59) (CYP3A vagy P-gp indukció) ↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C _{max} 0,74 (0,67; 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87; 0,96)	Az együttadás ellenjavallt.
(600 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↓ Grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (CYP3A vagy P-gp indukció) ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várhatóan:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A vagy P-gp indukció)	Az együttadás ellenjavallt.
Rilpivirin (25 mg naponta egyszer)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C _{max} 1,07 (0,99; 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98; 1,11) ↔ Grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93; 1,07) ↔ Rilpivirin AUC 1,13 (1,07; 1,20) C _{max} 1,07 (0,97; 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiai területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: INTEGRÁZ SZÁL TRANSZFER INHIBITOROK		
Dolutegravir (50 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,98 (0,93; 1,03)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C_{max} 0,64 (0,44; 0,93) C₂₄ 0,86 (0,79; 0,93)</p> <p>↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C_{max} 1,22 (1,05; 1,40) C₂₄ 1,14 (0,95; 1,36)</p>	Dózismódosítás nem szükséges.
Raltegravir		
(400 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg egyszeri adag)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C_{max} 0,89 (0,61; 1,29) C₂₄ 0,80 (0,55; 1,16)</p> <p>↔ Raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C_{max} 1,09 (0,83; 1,44) C₁₂ 0,99 (0,80; 1,22)</p>	Dózismódosítás nem szükséges.
(400 mg naponta kétszer/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	<p>↔ Grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C_{max} 0,85 (0,62; 1,16) C₂₄ 0,90 (0,82; 0,99)</p> <p>↔ Raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C_{max} 1,46 (0,78; 2,73) C₁₂ 1,47 (1,08; 2,00)</p>	

Gyógyszerek terápiai területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
HIV ANTIVIRÁLIS SZEREK: EGYÉB		
Elvitegravir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát (fix dózisú kombináció)		
elvitegravir (150 mg naponta egyszer)/kobicisztát (150 mg naponta egyszer)/emtricitabin (200 mg naponta egyszer)/tenofovir-dizoproxil-fumarát (300 mg naponta egyszer)/elbasvir (50 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (100 mg naponta egyszer)	↑ Elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C _{max} 1,91 (1,77; 2,05) C ₂₄ 2,38 (2,19; 2,60) (CYP3A és OATP1B gátlás) ↑ Grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C _{max} 4,59 (3,70; 5,69) C ₂₄ 2,78 (2,48; 3,11) (CYP3A és OATP1B gátlás) ↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C _{max} 1,02 (0,93; 1,11) C ₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ Kobicisztát AUC 1,49 (1,42; 1,57) C _{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C _{max} 1,25 (1,14; 1,37) C ₂₄ 1,20 (1,15; 1,26)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazás ellenjavallt.
HMG-CoA-REDUKTÁZ-INHIBITOROK		
Atorvasztatin		
(20 mg egyszeri adag)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↑ Atorvasztatin AUC 3,00 (2,42; 3,72) C _{max} 5,66 (3,39; 9,45) (elsősorban az intestinalis BCRP-gátlás miatt) ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C _{max} 1,26 (0,83; 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)	Az atorvasztatin adagja nem haladhatja meg a napi 20 mg-os adagot a ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazáskor.
(10 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↑ Atorvasztatin AUC 1,94 (1,63; 2,33) C _{max} 4,34 (3,10; 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)	

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Rozuvasztatin		
(10 mg egyszeri adag)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↑ Rozuvasztatin AUC 1,59 (1,33; 1,89) C _{max} 4,25 (3,25; 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70; 0,91) (intestinalis BCRP-gátlás) ↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C _{max} 1,13 (0,77; 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)	A rozuvasztatin adagja nem haladhatja meg a napi 10 mg-os adagot a ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazáskor.
(10 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↑ Rozuvasztatin AUC 2,26 (1,89; 2,69) C _{max} 5,49 (4,29; 7,04) C ₂₄ 0,98 (0,84; 1,13) (intestinalis BCRP-gátlás) ↔ Elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C _{max} 1,11 (0,99; 1,26) C ₂₄ 0,96 (0,86; 1,08) ↔ Grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C _{max} 0,97 (0,63; 1,50) C ₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)	
Fluvasztatin Lovasztatin Szimvasztatin	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várhatóan:</i> ↑ Fluvasztatin (elsősorban az intestinalis BCRP-gátlás miatt) ↑ Lovasztatin (CYP3A-gátlás) ↑ Szimvasztatin (elsősorban az intestinalis BCRP-gátlás és a CYP3A-gátlás miatt)	A fluvasztatin, a lovasztatin vagy a szimvasztatin adagja nem haladhatja meg a napi 20 mg-os adagot a ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazáskor.
Pitavasztatin (1 mg egyszeri adag)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↔ Pitavasztatin AUC 1,11 (0,91; 1,34) C _{max} 1,27 (1,07; 1,52) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C _{max} 0,72 (0,57; 0,92) C ₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiai területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Pravasztatin (40 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	<p>↔ Pravasztatin AUC 1,33 (1,09; 1,64) C_{max} 1,28 (1,05; 1,55)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,97 (0,92; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C_{max} 1,42 (1,00; 2,03) C₂₄ 1,07 (0,99; 1,16)</p>	Dózismódosítás nem szükséges.
IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin (400 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C_{max} 1,95 (1,84; 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98; 2,47)</p> <p>↑ Grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C_{max} 17,00 (12,94; 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82; 4,09)</p> <p>(részben az OATP1B- és CYP3A-gátlás miatt)</p> <p>↔ Ciklosporin AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,90 (0,85; 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)</p>	Az együttadás ellenjavallt.
Mikofenolát-mofetil (1000 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C_{max} 1,07 (0,98; 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97; 1,14)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C_{max} 0,58 (0,42; 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89; 1,06)</p> <p>↔ Mikofenolsav AUC 0,95 (0,87; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67; 1,07)</p>	Dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Prednizon (40 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16; 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10; 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ Prednizon AUC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ Prednizolon AUC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)</p>	Dózismódosítás nem szükséges.
Takrolimusz (2 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88; 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83; 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87; 1,02)</p> <p>↑ Takrolimusz AUC 1,43 (1,24; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52; 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49; 1,94)</p> <p>(CYP3A-gátlás)</p>	Az együttadás megkezdésekor javasolt a takrolimusz teljesvér-koncentrációk, a vesefunkció változások és a takrolimusszal összefüggő nemkívánatos események gyakori monitorozása. Szoros monitorozásra és a takrolimusz dózisának módosítására lehet szükség a kezelés alatt, mivel a HCV clearance-szel összefüggésben a takrolimusz vérszintjei csökkenhetnek.
KINÁZ-INHIBITOR		
Szunitinib	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várhatóan:</i> ↑ szunitinib (véltetően az intestinalis BCRP-gátlás miatt)	A ZEPATIER szunitinibbel történő együttadása növelheti a szunitinib koncentrációkat, ami a szunitinib alkalmazásával összefüggő mellékhatások megnövekedett kockázatát eredményezi. Körültekintéssel alkalmazandó: lehet, hogy módosítani kell a szunitinib adagját.

Gyógyszerek terápiai területek szerinti felsorolása	A gyógyszer szintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
OPIOID-HELYETTESÍTŐ TERÁPIA		
Buprenorfin/naloxon		
(8 mg/2 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg egyszeri adag)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C_{max} 1,13 (0,87; 1,46) C₂₄ 1,22 (0,99; 1,51)</p> <p>↔ Buprenorfin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C_{max} 0,94 (0,82; 1,08) C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09)</p> <p>↔ Naloxon AUC 0,88 (0,76; 1,02) C_{max} 0,85 (0,66; 1,09)</p>	Dózismódosítás nem szükséges.
(8–24 mg/2–6 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	<p>↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C_{max} 0,76 (0,40; 1,44) C₂₄ 0,69 (0,54; 0,88)</p> <p>↔ Buprenorfin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C_{max} 0,90 (0,76; 1,07)</p>	
Metadon		
(20–120 mg naponta egyszer)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)	<p>↔ R-Metadon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C_{max} 1,07 (0,95; 1,20) C₂₄ 1,10 (0,96; 1,26)</p> <p>↔ S-Metadon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C_{max} 1,09 (0,95; 1,25) C₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)</p>	Dózismódosítás nem szükséges.
(20–150 mg naponta egyszer)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	<p>↔ R-Metadon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C_{max} 1,03 (0,96; 1,11)</p> <p>↔ S-Metadon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C_{max} 1,15 (1,07; 1,25)</p>	

Gyógyszerek terápiai területek szerinti felsorolása	A gyógyszerszintekre gyakorolt hatások. AUC, C _{max} , C ₁₂ vagy C ₂₄ átlagos aránya (90%-os konfidencia-intervallum) (az interakció várható mechanizmusa)	A ZEPATIER-rel történő együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlás
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinilösztadiol (EE) / Levonorgesztrel (LNG)		
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg naponta egyszer)	↔ EE AUC 1,01 (0,97; 1,05) C _{max} 1,10 (1,05; 1,16) ↔ LNG AUC 1,14 (1,04; 1,24) C _{max} 1,02 (0,95; 1,08)	Dózismódosítás nem szükséges.
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG egyszeri adag)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↔ EE AUC 1,10 (1,05; 1,14) C _{max} 1,05 (0,98; 1,12) ↔ LNG AUC 1,23 (1,15; 1,32) C _{max} 0,93 (0,84; 1,03)	
FOSZFÁTKÖTŐ SZEREK		
Kalcium-acetát (2668 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg egyszeri adag)/ grazoprevir (100 mg egyszeri adag)	↔ Elbasvir AUC 0,92 (0,75; 1,14) C _{max} 0,86 (0,71; 1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70; 1,09) ↔ Grazoprevir AUC 0,79 (0,68; 0,91) C _{max} 0,57 (0,40; 0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61; 0,99)	Dózismódosítás nem szükséges.
Szevelamer-karbonát (2400 mg egyszeri adag)/ elbasvir (50 mg egyszeri adag)/ grazoprevir (100 mg egyszeri adag)	↔ Elbasvir AUC 1,13 (0,94; 1,37) C _{max} 1,07 (0,88; 1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02; 1,45) ↔ Grazoprevir AUC 0,82 (0,68; 0,99) C _{max} 0,53 (0,37; 0,76) C ₂₄ 0,84 (0,71; 0,99)	
NYUGTATÓK		
Midazolám (2 mg egyszeri adag)/ grazoprevir (200 mg naponta egyszer)	↔ Midazolám AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Dózismódosítás nem szükséges.
STIMULÁNSOK		
Modafinil	Az interakciót nem vizsgálták. <i>Várhatóan:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A vagy P-gp indukció)	Az együttadás ellenjavallt.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A ZEPATIER ribavirinnel történő együttes alkalmazása esetén a ribavirinre vonatkozó információk a fogamzásgátlás, a terhességi teszt elvégzése, a terhesség, a szoptatás, és a termékenység tekintetében erre a kombinációs kezelésre is vonatkoznak (további információkért olvassa el az együttesen alkalmazott gyógyszer alkalmazási előírását).

Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Amikor a ZEPATIER-t ribavirinnel kombinációban alkalmazzák, a fogamzóképes korban lévő nőknek vagy férfi partnereiknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelés befejezése után egy ideig.

Terhesség

A ZEPATIER terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nincs megfelelő és jól kontrollált vizsgálat. Állatkísérletek nem igazoltak káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében. Mivel a reprodukciós állatkísérletek nem mindig tekinthetők prediktívnek a humán reakció vonatkozásában, a ZEPATIER-t csak akkor szabad alkalmazni, ha az ebből származó lehetséges előny indokolja a magzatra gyakorolt esetleges kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az elbasvir vagy a grazoprevir és metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok az elbasvir és a grazoprevir kiválasztódását igazolták az anyatejbe. A ZEPATIER alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől - figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nincsenek rendelkezésre álló humán adatok az elbasvir és a grazoprevir termékenységre gyakorolt hatására vonatkozóan. Az állatkísérletek nem utalnak az elbasvir vagy a grazoprevir termékenységre gyakorolt káros hatásaira az embernél javasolt klinikai dózisonál magasabb elbasvir és grazoprevir expozíciók esetén (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A ZEPATIER (önmagában vagy ribavirinnel együttesen alkalmazva) valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a ZEPATIER-kezelés során fáradtságról számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A ZEPATIER biztonságosságát 3 placebo-kontrollos és 7, II. és III. fázisú, nem kontrollos klinikai vizsgálat alapján állapították meg körülbelül 2000, kompenzált májbetegségben szenvedő (cirrhosissal vagy anélkül) krónikus hepatitis C-vel fertőzött vizsgálati alany bevonásával.

A klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett mellékhatások (több mint 10%) a fáradtság és a fejfájás voltak. A ribavirinnel vagy anélkül ZEPATIER-rel kezelt vizsgálati alanyok kevesebb mint 1%-ánál jelentkeztek súlyos mellékhatások (hasi fájdalom, tranziens ischaemiás attack és anaemia). A

ribavirinnel vagy anélkül ZEPATIER-rel kezelt vizsgálati alanyok kevesebb mint 1%-a hagyta abba a kezelést véglegesen a mellékhatások miatt. A súlyos mellékhatások előfordulásának gyakorisága és a mellékhatások miatt a kezelést abbahagyó vizsgálati alanyok aránya hasonló volt a kompenzált cirrhosisban szenvedőknél és a cirrhosisban nem szenvedőknél tapasztaltakéhoz.

Az elbasvir/grazoprevir ribavirinnel történő vizsgálatok az elbasvir/grazoprevir + ribavirin kombinációs terápiával összefüggő leggyakoribb mellékhatások konzisztensek voltak a ribavirin ismert biztonságossági profiljával.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A következő mellékhatásokat a 12 hétig ribavirin nélküli ZEPATIER-kezelést kapó betegeknél azonosították. Az alább felsorolt mellékhatások szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) vagy nagyon ritka ($< 1/10\ 000$).

3. táblázat: A ZEPATIER-rel összefüggésben azonosított mellékhatások*

Gyakoriság	Mellékhatások
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori	csökkent étvágy
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	
Gyakori	álmatlanság, szorongás, depresszió
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori	fejfájás
Gyakori	szédülés
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Gyakori	hányinger, hasmenés, székrekedés, has felső részén jelentkező fájdalom, hasi fájdalom, szájszárazság, hányás
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	pruritus, alopecia
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori	arthralgia, myalgia
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Nagyon gyakori	fáradtság
Gyakori	asthenia, irritabilitás

* A 12 hétig ribavirin nélkül ZEPATIER-rel kezelt betegektől származó összesített adatok alapján

Kiválasztott mellékhatások leírása

Laboratóriumi eltérések

A kiválasztott laboratóriumi paraméterek változásait a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat: Kezeléssel összefüggő, kiválasztott laboratóriumi eltérések

Laboratóriumi paraméterek	ZEPATIER* N = 834 n (%)
GPT (ALAT) (NE/l)	
5,1–10,0 × ULN [†] (3. fokozat)	6 (0,7%)
> 10,0 × ULN (4. fokozat)	6 (0,7%)
Összbilirubinszint (mg/dl)	
2,6–5,0 × ULN (3. fokozat)	3 (0,4%)
> 5,0 × ULN (4. fokozat)	0

* A 12 hétig ribavirin nélkül ZEPATIER-rel kezelt betegektől származó összesített adatok alapján

[†]ULN: Normál érték felső határa a laboratóriumi vizsgálatok alapján.

A szérumban késői GPT- (ALAT) szint emelkedése

A ribavirinnel vagy anélkül alkalmazott ZEPATIER-rel végzett klinikai vizsgálatok során – a kezelés időtartamától függetlenül – a vizsgálati alanyok kevesebb mint 1%-ánál (13/1690) fordult elő a normál szintről a normálérték felső határát (ULN) több mint ötszörösen meghaladó GPT- (ALAT) szintemelkedés; általában a 8. kezelési héten vagy azután (a megjelenés átlagos ideje 10 hét, 6-12 hetes tartomány). Ezek a késői GPT- (ALAT) szintemelkedések jellemzően tünetmentesek voltak. A késői GPT- (ALAT) szintemelkedések többsége a ZEPATIER-kezelés folytatása során vagy a kezelés befejezése után rendeződött (lásd 4.4 pont). Gyakrabban fordult elő késői GPT- (ALAT) szint emelkedés azoknál a vizsgálati alanyoknál, akiknél a grazoprevir plazmakoncentrációi magasabbak voltak (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont). A késői GPT- (ALAT) szintemelkedés előfordulását nem befolyásolta a kezelés időtartama. A késői GPT- (ALAT) szintemelkedés esetében a cirrhosis nem volt kockázati tényező. A ribavirinnel vagy anélkül alkalmazott ZEPATIER-rel kezelt vizsgálati alanyok kevesebb mint 1%-ánál jelentkezett a normál érték felső határát (ULN) >2,5–5-szörösen meghaladó GPT- (ALAT) szintemelkedés; ezek a GPT- (ALAT) szintemelkedések nem vezettek a kezelés befejezéséhez.

Gyermekek és serdülők

A ZEPATIER 12 éves és idősebb gyermekek és serdülők bevonásával végzett biztonságossági vizsgálata olyan IIb. fázisú, nyílt klinikai vizsgálat adatain alapul, amelyekbe 22, ZEPATIER-rel 12 hétig kezelt beteget vontak be. A megfigyelt mellékhatások konzisztensek voltak a ZEPATIER felnőttek bevonásával végzett klinikai vizsgálataiban megfigyelttel.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A ZEPATIER túladagolásával kapcsolatos humán tapasztalat korlátozott. Az elbasvir legnagyobb adagja 200 mg volt naponta egyszer 10 napig, és egy 800 mg-os egyszeri adag. A grazoprevir legnagyobb adagja 1000 mg volt naponta egyszer 10 napig, és egy 1600 mg-os egyszeri adag. Ezekben az egészséges önkéntesek bevonásával végzett vizsgálatokban a mellékhatások gyakorisága és súlyossága hasonló volt a placebo csoportban jelentettekéhez.

Túladagolás esetén a beteget a mellékhatások jeleinek vagy tüneteinek észlelése érdekében ajánlott megfigyelés alatt tartani, és megfelelő tüneti kezelést alkalmazni.

Az elbasvir vagy a grazoprevir nem távolítható el hemodialízissel. Az elbasvir és a grazoprevir várhatóan nem távolítható el peritoneális dialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, Közvetlenül ható vírusellenes szerek, HCV-fertőzés elleni antivirális szerek, ATC kód: J05AP54.

Hatásmechanizmus

A ZEPATIER két közvetlenül ható vírusellenes szer kombinációja, amelyek különböző módon fejtik ki hatásukat, és nem átfedő rezisztencia-profillal rendelkeznek a HCV több lépésben történő célzására a virális életciklus során.

Az elbasvir a virális RNS replikációhoz és virion összeszerelődéshez szükséges HCV NS5A gátlója.

A grazoprevir gátolja a HCV NS3/4A-proteázt, amely a HCV kódolt poliprotein proteolitikus hasításához szükséges (az NS3, NS4A, NS4B, NS5A és NS5B proteinek érett formáiba) és elengedhetetlen a virális replikációhoz. Egy biokémiai assay-ben a grazoprevir gátolta a rekombináns NS3/4A proteáz enzimek proteolitikus aktivitását a HCV 1a, 1b, 3-as és 4a genotípusai közül; az IC₅₀ értékek 4 és 690 pM között voltak.

Antivirális aktivitás

Az elbasvir és a grazoprevir EC₅₀ értékeit a referencia szekvenciákból és a klinikai izolátumokból származó, NS5A vagy NS3 szekvenciákat kódoló, teljes hosszúságú vagy kiméra replikonokkal szemben az 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat: Az elbasvir és a grazoprevir aktivitásai a GT1a, GT1b és GT4 referencia-szekvenciákban és a klinikai izolátumokból származó replikon-sejteknél

	Elbasvir	Grazoprevir
Referencia	EC₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Klinikai izolátumok	Medián EC₅₀ (tartomány) nM	
GT1a	0,005 (0,003 – 0,009) ^a	0,8 (0,4 – 5,1) ^d
GT1b	0,009 (0,005 – 0,01) ^b	0,3 (0,2 – 5,9) ^e
GT4	0,0007 (0,0002 – 34) ^c	0,2 (0,11 – 0,33) ^a

A vizsgált izolátumok száma: a = 5, b = 4, c = 14, d = 10, e = 9

Rezisztencia

Sejtkultúrában

Az elbasvirral és a grazoprevirrel szemben csökkent érzékenységgű HCV-replikonokat szelektáltak sejtkultúrában az 1a, 1b és 4-es genotípusokra.

Az elbasvir esetében a HCV 1a-genotípusú replikonoknál a Q30D/E/H/R, L31M/V és Y93C/H/N egyszeri NS5A-szubsztitúciók 6–2000-szeresen csökkentették az elbasvir antivirális aktivitását. Az 1b genotípusú replikonok esetén az L31F és Y93H egyszeri NS5A-szubsztitúciók 17-szeresen csökkentették az elbasvir antivirális aktivitását. A 4-es genotípusú replikonok esetén az L30S, M31V és Y93H egyszeri NS5A-szubsztitúciók 3–23-szorosan csökkentették az elbasvir antivirális aktivitását. Általában a HCV 1a, 1b vagy 4-es genotípusoknál az elbasvir rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók kombinációi tovább csökkentették az elbasvir antivirális aktivitását.

A grazoprevir esetében a HCV 1a-genotípusú replikonoknál a D168A/E/G/S/V egyszeri NS3-szubsztitúciók 2–81-szeresen csökkentették a grazoprevir antivirális aktivitását. Az 1b genotípusú replikonok esetén az F43S, A156S/T/V és D168A/G/V egyszeri NS3-szubsztitúciók 3–375-szörösen csökkentették a grazoprevir antivirális aktivitását. A 4-es genotípusú replikonok esetén a D168A/V egyszeri NS3-szubsztitúciók 110–320-szorosan csökkentették a grazoprevir antivirális aktivitását. Általában a HCV 1a, 1b, vagy 4-es genotípusoknál a grazoprevir rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók kombinációi tovább csökkentették a grazoprevir antivirális aktivitását.

Klinikai vizsgálatokban

II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban elbasvirt/grazoprevirt vagy elbasvirt + grazoprevirt (ribavirinnel vagy anélkül) tartalmazó terápiás sémákkal kezelt vizsgálati alanyok összevont értékelésében 50 olyan vizsgálati alanyról végeztek rezisztencia analízist, akik virológiai kudarccal reagáltak és akiknél rendelkezésre álltak a szekvencia adatok (6 esetben kezelés alatti virológiai kudarc, 44 esetben kezelést követő relapsus).

Ezen vizsgálati alanyok víruspopulációiban megfigyelt, a kezeléssel összefüggésben jelentkező, genotípusok szerinti szubsztitúciókat a 6. táblázat tartalmazza. Kezeléssel összefüggésben jelentkező szubsztitúciókat figyeltek meg mindkét célzott HCV-gyógyszernél az 1a genotípusú 23/37 (62%), az 1b genotípusú 1/8 (13%), és a 4-es genotípusú 2/5 (40%) vizsgálati alanyoknál.

6. táblázat: II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban a kezeléssel összefüggésben jelentkező aminosav-szubsztitúciók a (ribavirinnel vagy anélkül alkalmazott) ZEPATIER kezelési sémák összevont elemzésében

Cél	A jelentkező aminosav szubsztitúciók	1a genotípus N = 37 % (n)	1b genotípus N = 8 % (n)	4-es genotípus N = 5 % (n)
NS5A	Az alábbi NS5A-szubsztitúciók bármelyike: M/L28A/G/T/S* Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81% (30)	88% (7)	100% (5)
	M/L28A/G/T/S	19% (7)	13% (1)	60% (3)
	Q30H/K/Y	14% (5)	--	--
	Q30R	46% (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V†	11% (4)	25% (2)	40% (2)
	H/P58D‡	5% (3)	--	20% (1)
	Y93H/N/S	14% (5)	63% (5)	20% (1)
NS3	Az alábbi NS3-szubsztitúciók bármelyike: V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78% (29)	25% (2)	40% (2)
	V36L/M	11% (4)	--	--
	Y56F/H	14% (5)	13% (1)	--
	V107I	3% (1)	13% (1)	--
	R155I/K	5% (2)	--	--
	A156T	27% (10)	13% (1)	20% (1)
	A156G/V/M	8% (3)	--	60% (3)
	V158A	5% (2)	--	--
	D168A	35% (13)	--	20% (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	14% (5)	--	20% (1)
	V170I	--	--	20% (1)

*Az NS5A referencia-szekvenciái a 28-as aminosavon: M (1a genotípus), és L (1b genotípus, és 4a és 4d genotípus).

†Az NS5A referencia-szekvenciái a 31-es aminosavon: L (1a genotípus és 1b genotípus), és M (4a és 4d genotípus).

‡Az NS5A referencia-szekvenciái az 58-as aminosavon: H (1a genotípus), és P (1b genotípus és 4a és 4d genotípus).

Keresztrezisztencia

Az elbasvir *in vitro* aktív az 1a genotípusú NS5A-, M28V- és Q30L-szubsztitúciókkal szemben, az 1b genotípusú L28M/V-, R30Q-, L31V, Y93C-szubsztitúciókkal szemben és a 4-es genotípusú M31V-szubsztitúcióval szemben, amely rezisztenciát okoz egyéb NS5A proteáz inhibitorokkal szemben. Általában azok az egyéb NS5A-szubsztitúciók, amelyek rezisztenciát okoznak az NS5A-inhibitorokkal szemben, rezisztenciát okozhatnak az elbasvirral szemben is. Az NS5A-szubsztitúciók, amelyek rezisztenciát okoznak az elbasvirral szemben, csökkenthetik az egyéb NS5A-inhibitorok antivirális aktivitását is.

A grazoprevir *in vitro* aktív a következő 1a genotípusú NS3-szubsztitúciókkal szemben, amelyek rezisztenciát okoznak egyéb NS3/4A-proteáz-inhibitorokkal szemben: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. A grazoprevir *in vitro* aktív a következő 1b genotípusú NS3-szubsztitúciókkal szemben, amelyek rezisztenciát okoznak egyéb NS3/4A-proteáz-inhibitorokkal szemben: 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. Néhány NS3-szubsztitúció az A156-nál és a D168-nál csökkent antivirális aktivitást eredményez a grazoprevirre, valamint más NS3/4A-proteáz-inhibitorokra is.

Az NS5B-inhibitorokkal szembeni rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók nem befolyásolják az elbasvir vagy a grazoprevir aktivitását.

A rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók perzisztenciája

Populációs (vagy Sanger) szekvenálással II. és II. fázisú vizsgálatokban az NS5A-nál és az NS3-nál az elbasvir és a grazoprevir kezeléssel összefüggésben jelentkező aminosav szubsztitúciók perzisztenciáját vizsgálták azon 1-es genotípussal fertőzött vizsgálati alanyoknál, akiknél a vírusnak a kezeléssel összefüggésben jelentkező rezisztenciával kapcsolatos szubsztitúciói fordultak elő a gyógyszerceálpontnál, és akiknél a kezelést követően legalább 24 héten át rendelkezésre állt adat.

A kezeléssel összefüggésben jelentkező NS5A-rezisztenciával összefüggő szubsztitúciókkal rendelkező víruspopulációk általában perzisztensebbek voltak, mint az NS3 rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók. Az 1a genotípussal fertőzött vizsgálati alanyok körében az NS5A-rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók kimutatható szinten maradtak a vizsgálati alanyok 95%-ánál (35/37) a 12. követési hét követési adatai szerint és a vizsgálati alanyok 100%-ánál (9/9) a 24. követési hét adatai szerint. Az 1b genotípussal fertőzött vizsgálati alanyok körében az NS5A-rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók kimutatható szinten maradtak a vizsgálati alanyok 100%-ánál (7/7) a 12. követési hét adatai szerint és a vizsgálati alanyok 100%-ánál (3/3) a 24. követési hét adatai szerint.

Az 1a genotípussal fertőzött vizsgálati alanyok körében az NS3-rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók kimutatható szinten maradtak a vizsgálati alanyok 31%-ánál (4/13) a 24. követési héten. Az 1b genotípussal fertőzött vizsgálati alanyok körében az NS3-rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók kimutatható szinten maradtak a vizsgálati alanyok 50%-ánál (1/2) a 24. követési héten.

Mivel korlátozott volt azoknak a 4-es genotípussal fertőzött vizsgálati alanyoknak a száma, akiknél kezeléssel összefüggő NS5A- és NS3-rezisztenciával összefüggő szubsztitúciók fordultak elő, ezen a genotípusnál nem voltak megállapíthatóak a kezeléssel összefüggésben jelentkező szubsztitúciók trendjei.

A ZEPATIER rezisztenciával összefüggő szubsztitúciókat tartalmazó vírus megjelenésének vagy perzisztenciájának hosszútávú klinikai hatása nem ismert.

A kiindulási HCV-polimorfizmusok hatása a kezelési válaszokra

Az SVR12-t elérő vagy a virológiai kudarc kritériumainak megfelelő vizsgálati alanyok összevont elemzéseiben az olyan NS5A polimorfizmusok (beleértve az M28T/A-t, a Q30E/H/R/G/K/D-t, az L31M/V/F-et, a H58D-t és az Y93C/H/N-et), valamint NS3 polimorfizmusok (szubsztitúciók a 36-os, 54-es, 55-ös, 56-os, 80-as, 107-es, 122-es, 132-es, 155-ös, 156-os, 158-as, 168-as, 170-es, és 175-ös pozíciónál) prevalenciáját és hatását vizsgálták, amelyek az elbasvir, illetve a grazoprevir antivirális aktivitásának több mint 5-szörös mértékű *in vitro* csökkenését eredményezik. A kezelési sémák szerint megfigyelt kezelési válaszokban jelentkező különbségeket a specifikus kezelési populációkban az NS5A vagy NS3 polimorfizmusok kiinduláskori jelenléte vagy hiánya szerint a 7. táblázat foglalja össze.

7. táblázat: SVR a kiinduláskor NS5A- vagy NS3-polimorfizmussal rendelkező 1a genotípussal, 1b genotípussal vagy korábban kezelésben részesülő, 4-es genotípussal fertőzött vizsgálati alanyoknál

Betegpopuláció	SVR12 kezelési séma szerint			
	ZEPATIER, 12 hétig		ZEPATIER + RBV, 16 hétig	
	Vizsgálati alanyok kiindulási NS5A-polimorfizmusok nélkül,* % (n/N)	Vizsgálati alanyok kiindulási NS5A-polimorfizmusokkal,* % (n/N)	Vizsgálati alanyok kiindulási NS5A-polimorfizmusok nélkül,* % (n/N)	Vizsgálati alanyok kiindulási NS5A-polimorfizmusokkal,* % (n/N)
GT1a[†]	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
GT1b[‡]	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Vizsgálati alanyok kiindulási NS3-polimorfizmusok nélkül, [¶] % (n/N)	Vizsgálati alanyok kiindulási NS3-polimorfizmusokkal, [¶] % (n/N)		
GT4 (korábban kezelésben részesülő)[‡]	86% (25/29)	100% (7/7)		

*NS5A-polimorfizmusok (amelyek az elbasvir hatásosságának > 5-szörös csökkenését eredményezik), beleértve az M28T/A-t, a Q30E/H/R/G/K/D-t, az L31M/V/F-et, a H58D-t és az Y93C/H/N-et is

[†]Az 1a genotípussal fertőzött, kiindulási NS5A-polimorfizmusokkal rendelkező vizsgálati alanyok átfogó prevalenciája az összesített vizsgálatokban 7%-os (55/825) volt

[‡]Az 1b genotípussal fertőzött, kiindulási NS5A-polimorfizmusokkal rendelkező vizsgálati alanyok átfogó prevalenciája az összesített vizsgálatokban 14%-os (74/540) volt

[¶]A vizsgált NS3-polimorfizmusok, bármely a 36-os, 54-es, 55-ös, 56-os, 80-as, 107-es, 122-es, 132-es, 155-ös, 156-os, 158-as, 168-as, 170-es, és 175-ös pozíciónál levő aminosav szubsztitúciók voltak

[‡]A 4-es genotípussal fertőzött, kiindulási NS3-polimorfizmusokkal rendelkező vizsgálati alanyok átfogó prevalenciája az összesített vizsgálatokban 19%-os (7/36) volt

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az elbasvir/grazoprevir (fix dóziszú kombinációként együttadva; EBR/GZR) vagy az elbasvir + grazoprevir (különálló szereként együttadva; EBR + GZR) biztonságosságát és hatásosságát 8, felnőttek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban és 1, gyermekek és serdülők bevonásával végzett klinikai vizsgálatban értékelték, körülbelül 2000 vizsgálati alany bevonásával (lásd 8. táblázat).

8. táblázat: A ZEPATIER-rel végzett vizsgálatok

Vizsgálat	Populáció	Vizsgálati karok és időtartam (A kezelt vizsgálati alanyok száma)	További vizsgálati információk
C-EDGE TN (kettős vak)	GT 1, 4, 6 TN cirrhosis vagy anélkül	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR* 12 hétig (N=316) Placebo 12 hétig (N = 105) 	Placebokontrollos vizsgálat, amelyben a vizsgálati alanyokat 3:1 arányban randomizálták: EBR/GZR 12 hétig (azonnali kezelési csoport [ITG, immediate treatment group]) vagy placebo 12 hétig, amelyet 12 hetes nyílt EBR/GZR-kezelés követett (késleltetett kezelési csoport [DTG, deferred treatment group]).
C-EDGE COINFECTION (nyílt)	GT 1, 4, 6 TN cirrhosis vagy anélkül HCV/HIV-1 társfertőzés	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR 12 hétig (N = 218) 	
C-SURFER (kettős vak)	GT 1 TN vagy TE cirrhosis vagy anélkül, krónikus vesebetegség	<ul style="list-style-type: none"> EBR*+GZR* 12 hétig (N = 122) Placebo 12 hétig (N = 113) 	4-es stádiumú (eGFR 15-29 ml/perc/1,73 m ²) vagy 5-ös stádiumú (eGFR < 15 ml/perc/1,73 m ²) krónikus vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyok, beleértve a hemodializált vizsgálati alanyokat is, bevonásával végzett placebo-kontrollos vizsgálat. A vizsgálati alanyokat 1:1 arányban randomizálták a következő kezelési csoportok egyikébe: EBR/GZR 12 hétig (ITG) vagy placebo 12 hétig amelyet 12 hetes nyílt EBR + GZR-kezelés követett (DTG). Ezenkívül 11 vizsgálati alany nyílt EBR + GZR-kezelésben részesült 12 hétig (intenzív farmakokinetikai kar).
C-WORTHY (nyílt)	GT 1, 3 TN cirrhosis vagy anélkül TE Nullreszponder cirrhosis vagy anélkül TN HCV/HIV-1 társfertőzés cirrhosis nélkül	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* 8, 12 vagy 18 hétig (N = 31, 136 és 63) EBR* + GZR* + RBV† 8, 12 vagy 18 hétig (N = 60, 152 és 65), egyenként 	Többkaros, többlépcsős vizsgálat. A GT 1b-vel (cirrhosis vagy anélkül) fertőzött vizsgálati alanyokat 1:1 arányban randomizálták EBR + GZR-re RBV-nel vagy anélkül 8 hétig. A GT 3-mal (cirrhosis vagy anélkül) fertőzött TN vizsgálati alanyokat randomizálták EBR + GZR-re RBV-nel vagy anélkül 12 vagy 18 hétig. A (HCV/HIV-1-társfertőzéssel vagy anélkül) GT 1-gyel fertőzött cirrhosisos vagy anélküli TN vizsgálati alanyokat vagy peg-IFN + RBV nullreszpondereket randomizálták EBR + GZR-re RBV-vel vagy anélkül 8, 12 vagy 18 hétig.

Vizsgálat	Populáció	Vizsgálati karok és időtartam (A kezelt vizsgálati alanyok száma)	További vizsgálati információk
C-SCAPE (nyílt)	GT 4, 6 TN cirrhosis nélkül	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* 12 hétig (N = 14) EBR* + GZR* + RBV† 12 hétig (N=14) 	A vizsgálati alanyokat 1:1 arányban randomizálták a vizsgálati karokra.
C-EDGE TE (nyílt)	GT 1, 4, 6 TE cirrhosis vagy anélkül, és HCV/HIV-1 társfertőzéssel vagy anélkül	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR 12 vagy 16 hétig (N = 105 és 105), egyenként EBR/GZR + RBV† 12 vagy 16 hétig (N = 104 és 106), egyenként 	A vizsgálati alanyokat 1:1:1:1 arányban randomizálták a vizsgálati karokra.
C-SALVAGE (nyílt)	GT 1 TE HCV-vel proteáz inhibitor kezelési sémával‡ cirrhosis vagy anélkül	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* + RBV† 12 hétig (N = 79) 	Azok a vizsgálati alanyok, akik a korábbi peg-IFN + RBV-nel kombinációban adott boceprevir-, szimeprevir- vagy telaprevir-kezelésre kudarccal reagáltak, EBR + GZR-t RBV-nel kaptak 12 hétig.
C-EDGE COSTAR (kettős vak)	GT 1, 4, 6 TN cirrhosis vagy anélkül Opiát agonista terápia	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR 12 hétig (N = 201) Placebo 12 hétig (N = 100) 	Placebo-kontrollos vizsgálat, melyben a vizsgálati alanyokat 2:1 arányban randomizálták: EBR/GZR-re 12 hétig (ITG) vagy placebo 12 hétig, amelyet 12 hetes nyílt EBR/GZR-kezelés követett (DTG). Pozitív vizelet drogteszt eredmény miatt nem zártak ki vizsgálati alanyokat a vizsgálatból vagy függesztették fel kezelésüket.
MK-5172A-079 (nyílt)	GT 1, 4 TN vagy TE pediátriai vizsgálati alanyok	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR 12 hétig (N = 22) 	Nem randomizált, egykaros, nyílt vizsgálat korábban nem kezelt vagy korábban már kezelt 22, 12 - < 18 éves, GT 1 vagy 4 krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, cirrhosis nélküli gyermek és serdülő bevonásával, akik EBR/GZR-t kaptak 12 hétig.

GT = Genotípus

TN = Korábban nem kezelt (Treatment-Naïve)

TE = Korábban már kezelt (Treatment-Experienced) (korábbi ribavirinnel [RBV] vagy anélkül adott interferon [IFN] vagy peginterferon alfa [peg-IFN] kezelésre kudarccal reagáltak vagy a korábbi kezelést nem tolerálták)

*EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = fix dózisú kombinációként együttadva EBR + GZR = különálló szereként együttadva

†Az RBV-t a testtömeg alapján 800-1400 mg teljes napi adagban adták (lásd 4.2 pont)

‡Peg-IFN + RBV-nel kombinációban adott boceprevir-, telaprevir- vagy szimeprevir-kezelésre kudarccal reagáltak

Valamennyi vizsgálatban a fenntartott virológiai válasz (SVR, sustained virologic response) volt az elsődleges végpont, amelyet a kimutathatóság alsó határa alatti HCV RNS-szintként határoztak meg (LLOQ, lower limit of quantification: 15 HCV RNS NE/ml kivéve C-WORTHY és C-SCAPE [25 HCV RNS NE/ml]) a 12. hétnél, a kezelés befejezése után (SVR12).

Az 1b/egyéb 1-es genotípussal fertőzött vizsgálati alanyoknál a medián életkor 55 év volt (tartomány: 22–82 év); 61%-uk volt férfi; 60%-uk volt fehérbőrű; 20%-uk volt feketebőrű vagy afroamerikai; 6%-uk volt spanyol vagy latin; 82%-uk korábban nem részesült kezelésben; 18%-uk volt

korábban kezelést kapó vizsgálati alany; az átlagos testtömeg index 26 kg/m² volt; 64%-uknak volt kiinduláskor 800 000 NE/ml-nél magasabb HCV RNS-szintje; 22%-uknak volt cirrhosisa; 71%-uknak volt nem-C/C IL28B allélja (CT vagy TT); 18%-uknak volt HCV/HIV-1-társfertőzése.

A 12 hétig elbasvirral/grazoprevirrel kezelt 1b genotípussal fertőzött vizsgálati alanyoknál elért kezelési eredményeket a 9. táblázat tartalmazza.

9. táblázat: Tartós virológiai válasz (SVR) 1b[†] genotípussal fertőzött vizsgálati alanyoknál[¶]

Kiindulási jellemzők	SVR
EBR GZR-rel 12 hétig (N=312)	
Átfogó SVR	96% (301/312)
Eredmény SVR nélküli vizsgálati alanyoknál	
A kezelés során virológiai kudarcral reagálók*	0% (0/312)
Relapsus	1% (4/312)
Egyéb [‡]	2% (7/312)
SVR a cirrhosis status alapján	
Nem cirrhoticus	95% (232/243)
Cirrhoticus	100% (69/69)

[†] Négy, az 1-es genotípus altípusaival, de nem az 1a-val vagy 1b-vel fertőzött vizsgálati alanyt foglal magába.

[¶] A C-EDGE TN-ben, a C-EDGE COINFECTION-ban, a C-EDGE TE-ben, a C-WORTHY-ben és a C-SURFER-ben résztvevő vizsgálati alanyokat foglalja magába.

*Olyan vizsgálati alanyokat foglal magába, akiknek virológiai áttörésük volt.

[‡]Az „egyéb” kategóriába tartoznak a nemkívánatos esemény miatt kezelést abbahagyó, a nem követhető, vagy a vizsgálati részvételüket megszakító vizsgálati alanyok.

Az 1a genotípussal fertőzött vizsgálati alanyoknál a medián életkor 54 év volt (tartomány: 19–76 év); 71%-uk volt férfi; 71%-uk volt fehérbőrű; 22%-uk volt feketebőrű vagy afroamerikai; 9%-uk volt spanyol vagy latin; 74%-uk korábban nem részesült kezelésben; 26%-uk volt korábban kezelést kapó vizsgálati alany; az átlagos testtömeg index 27 kg/m² volt; 75%-uknak volt kiinduláskor 800 000 NE/ml-nél magasabb HCV RNS-szintje; 23%-nak volt cirrhosisa; 72%-uknak volt nem-C/C IL28B allélja (CT vagy TT); 30%-uknak volt HCV/HIV-1 társfertőzése.

A 12 hétig elbasvirral/grazoprevirrel vagy 16 hétig elbasvirral/grazoprevirrel és ribavirinnel kezelt 1a genotípussal fertőzött vizsgálati alanyoknál elért kezelési eredményeket a 10. táblázat tartalmazza.

10. táblázat: Tartós virológiai válasz (SVR) 1a genotípussal fertőzött vizsgálati alanyoknál[¶]

Kiindulási jellemzők	SVR	
	EBR GZR-rel	EBR GZR-rel + RBV
	12 hét	16 hét
	N=519	N=58
Átfogó SVR	93% (483/519)	95% (55/58)
Eredmény SVR nélküli vizsgálati alanyoknál		
A kezelés során virológiai kudarcra reagálók*	1% (3/519)	0% (0/58)
Relapsus	4% (23/519)	0% (0/58)
Egyéb [‡]	2% (10/519)	5% (3/58)
SVR a cirrhosis status alapján		
Nem cirrhoticus	93% (379/408)	92% (33/36)
Cirrhoticus	94% (104/111)	100% (22/22)
SVR a kiindulási NS5A rezisztenciával összefüggő polimorfizmusok alapján ^{†, §}		
Hiányzik	97% (464/476)	100% (51/51)
Jelen van	53% (16/30)	100% (4/4)
SVR a kiindulási HCV RNS alapján		
≤800 000 NE/ml	98% (135/138)	100% (9/9)
>800 000 NE/ml	91% (348/381)	94% (46/49)

[¶] A C-EDGE TN-ben, a C-EDGE COINFECTION-ban, a C-EDGE TE-ben, a C-WORTHY-ben és a C-SURFER-ben résztvevő vizsgálati alanyokat foglalja magába.

* Olyan vizsgálati alanyokat foglal magába, akiknek virológiai áttörésük volt.

[‡] Az „egyéb” kategóriába tartoznak a nemkívánatos esemény miatt kezelést abbahagyó, a nem követhető, vagy a vizsgálati részvételüket megszakító vizsgálati alanyok.

[†] A kiindulási szekvenálási adatokkal rendelkező vizsgálati alanyokat foglalja magába és azokat, akik vagy elérték az SVR12-t vagy megfeleltek a virológiai kudarc kritériumainak.

[§] GT1a NS5A polimorfizmusok: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D és Y93C/H/N.

A 4-es genotípussal fertőzött vizsgálati alanyoknál a medián életkor 51 év volt (tartomány: 28-75 év); 66%-uk volt férfi; 88%-uk volt fehérbőrű; 8%-uk volt feketebőrű vagy afroamerikai; 11%-uk volt spanyol vagy latin; 77%-uk korábban nem részesült kezelésben; 23%-uk volt korábban kezelést kapó vizsgálati alany; az átlagos testtömeg index 25 kg/m² volt; 56%-uknak volt kiinduláskor 800 000 NE/ml-nél magasabb HCV RNS-szintje; 22%-uknak volt cirrhosisa; 73%-uknak volt nem-C/C IL28B allélja (CT vagy TT); 40%-uknak volt HCV/HIV-1-társfertőzése.

A 12 hétig elbasvirral/grazoprevirrel vagy 16 hétig elbasvirral/grazoprevirrel és ribavirinnel kezelt 4-es genotípussal fertőzött vizsgálati alanyoknál elért kezelési eredményeket a 11. táblázat tartalmazza.

11. táblázat: Tartós virológiai válasz (SVR) 4-es genotípussal fertőzött betegekénél[¶]

Kiindulási jellemzők	SVR	
	EBR GZR-rel	EBR GZR-rel + RBV
	12 hét	16 hét
	N=65	N=8
Átfogó SVR	94% (61/65)	100% (8/8)
Eredmény SVR nélküli vizsgálati alanyoknál		
A kezelés során virológiai kudarccal reagálók*	0% (0/65)	0% (0/8)
Relapsus [†]	3% (2/65)	0% (0/8)
Egyéb [‡]	3% (2/65)	0% (0/8)
SVR a cirrhosis status alapján		
Nem cirrhoticus [§]	96% (51/53)	100% (4/4)
Cirrhoticus	83% (10/12)	100% (4/4)
SVR a kiindulási HCV RNS alapján		
≤800 000 NE/ml [‡]	93% (27/29)	100% (3/3)
>800 000 NE/ml [‡]	94% (34/36)	100% (5/5)

[¶] A C-EDGE TN-ben, a C-EDGE COINFECTION-ban, a C-EDGE TE-ben és a C-SCAPE-ben részt vevő vizsgálati alanyokat foglalja magába.

* Olyan vizsgálati alanyokat foglal magába, akiknek virológiai áttörésük volt.

[†] Mindkét relapszálónál a kiindulási HCV RNS >800 000 NE/ml volt.

[‡] Mindkét vizsgálati alanyánál, akik virológiai kudarcon kívül egyéb okból nem tudták elérni az SVR-t, a kiindulási HCV RNS ≤800 000 NE/ml volt.

[§] Egy „ismeretlen” cirrhosis státuszú beteget foglal magába a C-SCAPE vizsgálatban.

1-es genotípusú KHC-vel fertőzött, előrehaladott krónikus vesebetegségben szenvedő vizsgálati alanyok bevonásával végzett klinikai vizsgálat

A C-SURFER vizsgálatban az EBR + GZR-kezelést 12 hétig kapó vizsgálati alanyok 94%-a (115/122) ért el átfogó tartós virológiai választ (SVR).

Gyermekek és serdülők

A ZEPATIER hatásosságát egy nyílt, klinikai vizsgálatban értékelték 22, 12 – < 18 éves gyermek vagy serdülő bevonásával, akik ZEPATIER-kezelést kaptak 12 hétig. Azokat a hepatitis C-vírus 1a genotípusával fertőzött vizsgálati alanyokat, akik kiinduláskor az NS5A rezisztenciával összefüggő egy vagy több szubsztitúcióval rendelkeztek, kizárták a vizsgálatból.

Ebben a vizsgálatban korábban nem kezelt vagy korábban már kezelt 22, 12 – < 18 éves, GT 1 vagy 4 krónikus hepatitis C-fertőzésben szenvedő, cirrhosis nélküli gyermek vagy serdülő vett részt, akik ZEPATIER-kezelést kaptak 12 hétig. A medián életkor 13,5 év volt (tartomány: 12 – 17 év); 50%-uk volt lány; 95%-uk volt fehérbőrű; a testtömeg-tartomány 28,1 kg és 96,5 kg között volt; 95,5%-uknak volt 1-es genotípusú fertőzése és 4,5%-uknak volt 4-es genotípusú fertőzése; 63,6%-uk korábban nem kapott kezelést; 36,4%-uk korábban már kapott kezelést; 45,5%-uknak volt kiinduláskor 800 000 NE/ml-nél magasabb HCV RNS-szintje. Az átfogó SVR₁₂ mértéke 100% volt (22/22). A vizsgálatban megfigyelt biztonságosság, farmakokinetika és hatásosság hasonló volt a felnőtteknél megfigyelthez.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyoknál az elbasvir/grazoprevir alkalmazását követően az elbasvir plazma csúcskoncentrációi 3 órás medián T_{max}-nál jelentkeznek (tartomány: 3–6 óra); a grazoprevir plazma csúcskoncentrációi pedig 2 órás medián T_{max}-nál jelentkeznek (tartomány: 30 perc–3 óra). Az

elbasvir esetében az abszolút biohasznosulás a becslések szerint 32%. A grazoprevir esetében az abszolút biohasznosulás egy 200 mg-os egyszeri adag után 15 és 27%, a többszöri 200 mg-os adag után pedig 20 és 40% közé esett.

Az éhomi állapothoz képest az elbasvir/grazoprevir egyszeri adagjának alkalmazása magas zsírtartalmú étellel (900 kcal, ebből 500 kcal zsír) egészséges vizsgálati alanyoknál az elbasvir AUC_{0-inf} és C_{max} hozzávetőlegesen 11%-os, illetve 15%-os csökkenését, és a grazoprevir AUC_{0-inf} és C_{max} hozzávetőlegesen 1,5-szeres, illetve 2,8-szeres emelkedését eredményezte. Az elbasvir- és a grazoprevir expozíciónál tapasztalt különbségek klinikailag nem relevánsak, így az elbasvir/grazoprevir étkezéstől függetlenül alkalmazható.

Az elbasvir farmakokinetikája hasonló az egészséges vizsgálati alanyoknál és a HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyoknál. A grazoprevir orális expozíciói hozzávetőlegesen 2-szeresen magasabbak a HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyoknál, mint az egészséges vizsgálati alanyoknál. A nem cirrhoticus, HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyoknál a populációs farmakokinetikai modell alapján a geometriai átlag egyensúlyi állapotú elbasvir AUC_{0-24} és C_{max} értékei 50 mg esetén 2180 nM•ó, illetve 137 nM voltak, és a geometriai átlag egyensúlyi állapotú grazoprevir AUC_{0-24} és C_{max} értékei 100 mg esetén 1860 nM•ó, illetve 220 nM voltak. A HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyoknál az elbasvir/grazoprevir naponta egyszeri alkalmazását követően az elbasvir és a grazoprevir hozzávetőlegesen 6 napon belül érte el az egyensúlyi állapotot.

Eloszlás

Az elbasvir és a grazoprevir nagymértékben (>99,9%, illetve 98,8%) kötődik a humán plazma fehérjékhez. Az elbasvir és a grazoprevir egyaránt kötődik a humán szérum albuminhoz és az α 1-glikoproteinsavhoz. A plazma fehérje kötődés nem változik jelentős mértékben vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Elimináció

A geometriai átlagos látszólagos felezési idő (geometriai átlagos variációs együttható %-os aránya) hozzávetőlegesen 24 óra (24%) 50 mg elbasvir esetén és hozzávetőlegesen 31 óra (34%) 100 mg grazoprevir esetén HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyoknál.

Metabolizmus

Az elbasvirk és a grazoprevirk az oxidatív metabolizmus részlegesen eliminálja, elsődlegesen a CYP3A által. A humán plazmában nem mutatták ki sem az elbasvir sem a grazoprevir keringő metabolitjait.

Kiválasztódás

Az elbasvir és a grazoprevir elsődlegesen széklettel eliminálódik; az izotóppal jelölt dózis majdnem teljesen (>90%) a székletben volt fellelhető, a vizeletben kimutatható <1%-hoz képest.

Linearitás/nem-linearitás

Az elbasvir farmakokinetikája megközelítőleg dózisarányos volt a naponta egyszer alkalmazott 5-100 mg-os tartományban. A grazoprevir farmakokinetikája a dózisarányosnál nagyobb mértékben emelkedett a naponta egyszer alkalmazott 10-800 mg-os tartományban a HCV-vel fertőzött vizsgálati alanyoknál.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Vesekárosodás

A nem dializált, súlyos vesekárosodásban ($eGFR < 30$ ml/perc/1,73 m²) szenvedő, HCV-vel nem fertőzött vizsgálati alanyoknál az elbasvir és a grazoprevir AUC-értékei 86%-kal és 65%-kal

emelkedtek a normál vesefunkciójú (eGFR > 80 ml/perc/1,73 m²), HCV-vel nem fertőzött vizsgálati alanyokhoz képest. A HCV-vel nem fertőzött, dialízisre szoruló, súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál az elbasvir és a grazoprevir AUC-értékek változatlanok maradtak a normál vesefunkciójú vizsgálati alanyokhoz képest. Az elbasvir koncentrációk nem voltak számszerűsíthetőek a dializátummintákban. Egy 4 órás dialíziskezelés alatt a grazoprevir kevesebb mint 0,5%-a volt kimutatható a dializátumban.

A HCV-vel fertőzött, súlyos vesebetegségben szenvedő betegek körében végzett populációs farmakokinetikai elemzésben az elbasvir és a grazoprevir AUC-értékek 25%-kal, illetve 10%-kal magasabbak voltak a dialízisre szoruló betegeknél, és 46%-kal, illetve 40%-kal magasabbak voltak a dialízisre nem szoruló betegeknél, mint a nem súlyos vesebetegségben szenvedő betegeknél mért elbasvir és grazoprevir AUC-értékek.

Májkárosodás

Az enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A [CP-A] pontszám: 5-6) szenvedő, HCV-vel nem fertőzött vizsgálati alanyoknál az elbasvir AUC_{0-inf} értéke 40%-kal csökkent és a grazoprevir egyensúlyi AUC₀₋₂₄ értéke 70%-kal emelkedett az összehasonlított egészséges vizsgálati alanyokhoz képest.

A közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B [CP-B] pontszám: 7–9) és súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C [CP-C] pontszám: 10–15) szenvedő, HCV-vel nem fertőzött vizsgálati alanyoknál az elbasvir AUC értéke 28%-kal, illetve 12%-kal csökkent, míg a grazoprevir egyensúlyi AUC₀₋₂₄ értéke 5-szörösére, illetve 12-szeresére emelkedett az összehasonlított egészséges vizsgálati alanyokhoz képest (lásd 4.2 és 4.3 pont).

II. és III. fázisú vizsgálatokban a HCV-vel fertőzött betegek populációs farmakokinetikai vizsgálatai kimutatták, hogy a grazoprevir egyensúlyi AUC₀₋₂₄-értéke hozzávetőlegesen 65%-kal emelkedett az összes (CP-A osztályba tartozó) kompenzált cirrhotikus, HCV-vel fertőzött betegnél a nem cirrhoticus, HCV-vel fertőzött betegekhez képest; míg az elbasvir egyensúlyi AUC értéke hasonló volt (lásd 4.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az elbasvir és a grazoprevir farmakokinetikáját 22, olyan 12 – < 18 éves gyermek vagy serdülő bevonásával értékelték, akik a ZEPATIER egy napi adagját kapták (50 mg elbasvir/100 mg grazoprevir). Az elbasvir- és a grazoprevir-expozíciók a gyermek vagy serdülő korú alanyoknál hasonlóak voltak a felnőtteknél megfigyeltekhez.

A 12 – < 18 éves, gyermek vagy serdülő korú vizsgálati alanyok esetében a geometriai átlag egyensúlyi állapotú elbasvir AUC₀₋₂₄- és C_{max}-értékei 50 mg esetén 2410 nM × óra, illetve 190 nM voltak, és a geometriai átlag egyensúlyi állapotú grazoprevir AUC₀₋₂₄- és C_{max}-értékei 100 mg esetén 1450 nM × óra, illetve 246 nM voltak.

Idősek

Populációs farmakokinetikai vizsgálatokban az elbasvir és a grazoprevir AUC-értékei várhatóan 16%-kal, illetve 45%-kal magasabbak a ≥65 éves vizsgálati alanyoknál a 65 évesnél fiatalabb vizsgálati alanyokhoz képest. Ezek a különbségek klinikailag nem számottevőek, így az életkor alapján az elbasvir/grazoprevir dózisának módosítására nincs szükség (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Nem

Populációs farmakokinetikai vizsgálatokban az elbasvir és a grazoprevir AUC-értékei várhatóan 50%-kal, illetve 30%-kal magasabbak a nőknél, mint a férfiaknál. Ezek a különbségek klinikailag nem számottevőek; így a nem alapján az elbasvir/grazoprevir dózisának módosítására nincs szükség (lásd 4.4 pont).

Testtömeg/BMI

Populációs farmakokinetikai vizsgálatokban a testtömegnek nem volt hatása az elbasvir farmakokinetikájára. A grazoprevir AUC értéke a becslések szerint 15%-kal magasabb egy 53 kg-os vizsgálati alanynál egy 77 kg-os vizsgálati alanyhoz képest. Ez az eltérés klinikailag nem számottevő a

grazoprevir esetében. Így a testtömeg/BMI alapján az elbasvir/grazoprevir dózisének módosítására nincs szükség (lásd 4.4 pont).

Rassz/Etnikum

Populációs farmakokinetikai vizsgálatokban az elbasvir és a grazoprevir AUC-értékei becslések szerint 15%-kal, illetve 50%-kal magasabbak az ázsiaiaknál, mint a fehérbőrűeknél. Az elbasvir és a grazoprevir expozíciójára vonatkozó populációs farmakokinetikai becslések hasonlóak voltak a fehérbőrűeknél és a feketebőrűeknél/afroamerikaiaknál. Ezek az eltérések klinikailag nem számottevőek; így a rassz/etnikum alapján az elbasvir/grazoprevir dózisének módosítására nincs szükség (lásd 4.4 pont).

5.3 Preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó, nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a grazoprevir vagy az elbasvir alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. A nem klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége. A grazoprevirrel és elbasvirral karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Embryofoetalis és postnatalis fejlődés

Elbasvir

Az elbasvir alkalmazásakor patkányoknál és nyulaknál az embryofoetalis vagy postnatalis fejlődés során nem léptek fel mellékhatások a legmagasabb vizsgált dózisokban sem (patkányoknál és nyulaknál a humán expozíciót hozzávetőlegesen 9-szeresen, illetve 17-szeresen meghaladó mérték). Kimutatták, hogy az elbasvir patkányok és nyulak esetében átjut a placentán. Az elbasvir kiválasztódott a laktáló patkányok anyatejébe az anyai plazmakoncentrációkat 4-szeresen meghaladó mértékben.

Grazoprevir

A grazoprevir alkalmazásakor patkányoknál és nyulaknál az embryofoetalis és postnatalis fejlődés során nem léptek fel mellékhatások a legmagasabb vizsgált dózisokban sem (patkányoknál és nyulaknál a humán expozíciót hozzávetőlegesen 79-szeresen, illetve 39-szeresen meghaladó mérték). Kimutatták, hogy a grazoprevir patkányok és nyulak esetében átjut a placentán. A grazoprevir kiválasztódott a laktáló patkányok anyatejébe az anyai plazmakoncentrációkat <1-szeresen meghaladó mértékben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Nátrium-lauril-szulfát
E-vitamin polietilén glikol-szukcinát
Kopovidon
Hipromellóz
Mikrokristályos cellulóz
Mannit (E421)
Laktóz-monohidrát
Kroszkarmellóz-nátrium
Nátrium-klorid
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Laktóz-monohidát

Hipromellóz

Titán-dioxid

Triacetin

Sárga vas-oxid (E 172)

Vörös vas-oxid (E 172)

Fekete vas-oxid (E 172)

Karnauba pálmaviasz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében felhasználásig az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A tabletták két (2) kartonkártyát tartalmazó dobozba vannak csomagolva. Kartonkártyánként (2x) 7 darabos alumínium buborékcsomagolást tartalmaz, amelyek – összesen 28 tablettá – a kartonkártyába vannak csomagolva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1119/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. július 22.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. május 6.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmtabletta
elbasvir/grazoprevir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 50 mg elbasvirt és 100 mg grazoprevirt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
28 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1119/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ZEPATIER

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Összehajtogatott belső kartonlevél

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmtabletta
elbasvir/grazoprevir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 50 mg elbasvirt és 100 mg grazoprevirt tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt és nátriumot tartalmaz.
További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
14 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

MSD + logó

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1119/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

ZEPATIER

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**ÖSSZEHAJTOGATOTT BELSŐ KARTONLEVÉLBE RAGASZTOTT
BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

ZEPATIER
elbasvir/grazoprevir
elbasvirum/grazoprevirum

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

MSD logó

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmtabletta elbasvir/grazoprevir

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a ZEPATIER, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a ZEPATIER szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a ZEPATIER-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a ZEPATIER-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a ZEPATIER, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a ZEPATIER?

A ZEPATIER egy vírusellenes gyógyszer, amely az elbasvir és grazoprevir nevű hatóanyagokat tartalmazza.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a ZEPATIER?

A ZEPATIER hosszú ideje fennálló hepatitisz C-fertőzés kezelésére szolgál felnőtteknél, valamint 12 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknek testsúlya legalább 30 kg.

Hogyan hat a ZEPATIER?

A hepatitisz C egy olyan vírus, amely a májat fertőzi meg. A gyógyszerben található hatóanyagok úgy működnek együtt, hogy a hepatitisz C-vírus növekedéséhez és szaporodásához szükséges két különböző fehérjét gátolják. Ez lehetővé teszi, hogy a fertőzés véglegesen eltűnjön a szervezetből.

A ZEPATIER-t néha egy másik gyógyszerrel, a ribavirinnel együtt kell szedni.

Nagyon fontos, hogy elolvassa a ZEPATIER-rel együtt szedett egyéb gyógyszerek betegtájékoztatóját is! Ha a gyógyszereivel kapcsolatban bármilyen kérdése van, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

2. Tudnivalók a ZEPATIER szedése előtt

Ne szedje a ZEPATIER-t, ha:

- allergiás az elbasvirra, a grazoprevirre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- Önnek bizonyos típusú közepesen súlyos vagy súlyos májbetegsége van
- az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - rifampicint, melyet általában a tuberkulózis kezelésére adnak

- HIV proteáz inhibitorokat, mint például atazanavirt, darunavirt, lopinavirt, szakvinavirt vagy tipranavirt
- efavirenzt vagy etravirint a HIV kezelésére
- elvitegravirt/kobicisztátot/emtricitabint/tenofovir-dizoproxil-fumarátot vagy elvitegravirt/kobicisztátot/emtricitabint/tenofovir-alafenamidot a HIV kezelésére
- ciklosporint átültetett szerv kilökődése ellen, illetve a szem-, a vese-, az ízületek vagy a bőr súlyos gyulladásos megbetegedéseinek kezelésére
- boszentánt a pulmonális artériás magas vérnyomás kezelésére
- karbamazepint vagy fenitoint elsősorban az epilepszia és görcsrohamok kezelésére
- modafinilt, amely az ébren maradást segíti
- lyukaslevelű orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*, egy gyógynövény) depresszió vagy egyéb problémák kezelésére.

Ha Ön a ZEPATIER-t ribavirinnel együtt szedi, olvassa el a ribavirin betegájékoztatójának „Ne szedje...” c. részét. Amennyiben bármilyen kérdése van a betegájékoztatóban található információkkal kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A ZEPATIER szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- jelenleg vagy korábban fennálló hepatitisz B-vírus okozta fertőzés esetén, mivel kezelőorvosa ebben az esetben dönthet úgy, hogy fokozottabban ellenőrzi az Ön állapotát
- ha szedett már bármilyen hepatitisz C-gyógyszert
- ha a hepatitisz C-n kívül egyéb májbetegsége is van
- ha Önnek májátültetése volt
- ha cukorbeteg. A ZEPATIER szedésének elkezdését követően szükség lehet vércukorszintjének rendszeres ellenőrzésére és/vagy a cukorbetegségre szedett gyógyszerei módosítására. Néhány cukorbeteg alacsony vércukorszintet tapasztalt (hipoglikémia), olyan gyógyszerekkel történő kezelés elkezdése után, mint a ZEPATIER.
- ha bármilyen egyéb betegsége van.

Vérvizsgálatok

Kezelőorvosa vérvizsgálatot fog végezni Önnél a ZEPATIER-kezelés előtt, alatt és után. Erre azért van szükség, hogy kezelőorvosa:

- el tudja dönteni, hogy Önnek a ZEPATIER-kezelésre szüksége van-e, és mennyi ideig
- el tudja dönteni, hogy Önnek mely egyéb gyógyszereket kell szednie a ZEPATIER-rel együtt, és mennyi ideig
- ellenőrizni tudja a mellékhatásokat
- ellenőrizni tudja, hogy sikeres volt-e a kezelés és megszűnt-e már Önnél a hepatitisz C-fertőzés
- ellenőrizni tudja az Ön májműködését. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a májbetegségre utaló következő tünetek jelentkeznek Önnél: étvágycsökkenés; hányinger vagy hányás; fáradtság és gyengeség érzése; a bőr vagy a szemek sárgás elszíneződése; a széklet színének megváltozása. Kezelőorvosa vérvizsgálatot rendelhet el annak megállapítására, hogy mája mennyire működik megfelelően, ha e tünetek bármelyike jelentkezik Önnél.

Gyermekek

A ZEPATIER nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a ZEPATIER

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Vezessen listát a gyógyszereiről és mutassa azt meg kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, amikor új gyógyszert kap.

Vannak bizonyos gyógyszerek, amelyeket **tilos** a ZEPATIER-rel együtt szedni. Lásd a „Ne szedje a ZEPATIER-t, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi” alatt felsoroltakat.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- szájon át alkalmazandó ketokonazol gombás fertőzések kezelésére
- takrolimuszt az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására
- dabigatránt a vérrögképződés megakadályozására
- rozuvasztatint, atorvasztatint, fluvasztatint, szimvasztatint vagy lovasztatint a vér koleszterinszintjének csökkentésére
- szunitinibet a rák bizonyos fajtáinak kezelésére
- warfarint és egyéb, hasonló, K-vitamin-antagonistáknak nevezett gyógyszereket, amelyeket a vér hígítására alkalmaznak. A kezelőorvosa növelheti a vérvizsgálatok gyakoriságát, hogy ellenőrizze, mennyire jól alvad az Ön vére.

A hepatitis C kezeléssel javulhat az Ön májfunkciója és ez hatással lehet az egyéb, a májban átalakuló gyógyszerekre. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának szorosan figyelemmel kell kísérnie az ilyen típusú, egyéb gyógyszerek szedését és módosítania kell azok alkalmazását a ZEPATIER-kezelés alatt.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosának változtatnia kell az Ön gyógyszerelésén vagy módosítania kell a gyógyszerei adagját.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos valamiben), a ZEPATIER szedése előtt forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Terhesség és fogamzásgátlás

A ZEPATIER terhességre gyakorolt hatásai nem ismertek. Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

ZEPATIER együttes alkalmazása ribavirinnel

- Nem szabad teherbe esnie, ha a ZEPATIER-t ribavirinnel együtt szedi. A ribavirin nagyon ártalmas lehet a születendő gyermekre. Ez azt jelenti, hogy Önnek és partnerének különösen elővigyázatosnak kell lenniük, amikor szexuális életet élnek, ha bármennyi esély van arra, hogy Ön vagy partnere teherbe eshet.
- Önnek vagy partnerének hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmaznia a ribavirinnel kombinált ZEPATIER-kezelés alatt és azután egy bizonyos ideig. Beszéljen kezelőorvosával az Önnek megfelelő különböző fogamzásgátlási módszerekről.
- Ha Ön vagy partnere teherbe esik a ribavirinnel kombinált ZEPATIER-kezelés alatt vagy az azt követő hónapokban, haladéktalanul tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- Rendkívül fontos, hogy nagyon figyelmesen olvassa el a terhességre és fogamzásgátlásra vonatkozó részt a ribavirin betegtájékoztatójában. Fontos, hogy a férfiak és a nők egyaránt elolvassák ezeket az információkat.

Szoptatás

Ha Ön szoptat, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi a ZEPATIER-t szedni. Nem ismert, hogy a ZEPATIER-ben levő két gyógyszer átjut-e a humán anyatejbe.

Ha Ön a ZEPATIER-t ribavirinnel együtt szedi, fontos, hogy a terhességre és szoptatásra vonatkozó részt e másik gyógyszer betegtájékoztatójában is olvassa el.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ne vezessen gépjárművet és ne működtessen gépeket, ha a gyógyszer szedése után fáradtnak érzi magát.

A ZEPATIER laktózt tartalmaz

A ZEPATIER laktóz-monohidrátot tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A ZEPATIER nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 69,85 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz tablettánként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 3,5%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell szedni a ZEPATIER-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. A ZEPATIER szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha korábban már szedett gyógyszert a hepatitisz C kezelésére vagy egyéb betegsége van.

Mennyit kell bevenni?

A készítmény ajánlott adagja **naponta egy tablettá**, étellel vagy anélkül. Kezelőorvosa fogja megmondani Önnek, hogy hány hétig kell szednie a ZEPATIER-t.

A tablettát egészben, étellel vagy anélkül nyelje le. Ne rágja szét, ne törje porrá, és ne törje szét a tablettát. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha a tabletták lenyelése gondot okoz Önnek.

Ha az előírtnál több ZEPATIER-t vett be

Ha az előírtnál több ZEPATIER-t vett be, azonnal forduljon orvoshoz. Vigye magával a gyógyszer csomagolását, hogy meg tudja mutatni az orvosnak, hogy milyen gyógyszert vett be.

Ha elfelejtette bevenni a ZEPATIER-t

Fontos, hogy a gyógyszer egyetlen adagját se hagyja ki. Ha kihagyott egy adagot, számolja ki, hogy mennyi idő telt el a ZEPATIER bevitelének meghatározott időpontja óta.

- Ha kevesebb mint 16 óra telt el az előírt időpont óta, a lehető leghamarabb pótolja a kimaradt adagot. Ezután a következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ha több mint 16 óra telt el az előírt időpont óta, ne vegye be a kihagyott adagot. Várja meg a szokásos bevétel időpontját és a következő adagot akkor vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adagot (egyszerre két adagot) a kihagyott adag pótlására!

Ne hagyja abba idő előtt a ZEPATIER szedését!

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, hacsak kezelőorvosa nem utasítja erre. Nagyon fontos, hogy a kezelést a teljes előírt ideig megkapja. Ezáltal a gyógyszer a lehető legjobban hat a hepatitisz C-fertőzés ellen.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ennél a gyógyszernél az alábbi mellékhatások fordulhatnak elő:

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthet

- erős fáradtság (kimerültség) érzése
- fejfájás

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- hányinger (émelygés)
- gyengeség vagy erőtlenség érzése (aszténia)
- viszketés

- hasmenés
- alvásproblémák (álmatlanság)
- ízületi fájdalom vagy fájdalmas, duzzadt ízületek
- székrekedés
- szédülés
- étvágytalanság
- ingerlékenység
- izomfájdalom
- gyomorfájás
- a haj szokatlan hullása vagy elvékonyodása
- idegesség érzése (szorongás)
- depresszió
- szájszárazság
- hányás

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- kóros májfunkciós laboratóriumi értékek

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a ZEPATIER-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében felhasználásig az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a ZEPATIER?

- **A készítmény hatóanyagai:** elbasvir és grazoprevir. Filmtablettánként 50 mg elbasvirt és 100 mg grazoprevirt tartalmaz.

- **Egyéb összetevők:**

Tablettamag:

Nátrium-lauril-szulfát, E-vitamin polietilén glikol-szukcinát, kopovidon, hipromellóz, mikrokristályos cellulóz, mannit (E421), laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-klorid, vízmentes koloid szilícium, magnézium-sztearát

Filmbevonat:

Laktóz-monohidrát, hipromellóz, titán-dioxid, triacetin, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), karnauba pálmaviasz

Milyen a ZEPATIER külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A filmtabletta bézs színű, ovális, az egyik oldalán „770” mélynyomású jelöléssel ellátva, a másik oldal jelöletlen. A tabletták 21 mm hosszú és 10 mm széles.

A tabletták 2 darab kartonlevelet tartalmazó dobozba vannak csomagolva. Mindkét kartonlevél két, 7 darabos alumínium buborékcsomagolást tartalmaz. Dobozonként összesen 28 tablettát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

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

DE

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

NO

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

EE

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

AT

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

EL

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

PL

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

ES

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

PT

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ.hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.