

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZEPATIER 50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg elbasvir u 100 mg grazoprevir.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 87.02 mg ta' lactose (bħala monohydrate) u 69.85 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola ovali, ta' lewn kannella jagħti fl-isfar b'qies ta' 21 mm x 10 mm imnaqqxa b'“770” fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ZEPATIER huwa indikat għat-trattament ta' epatite Ċ kronika (CHC - *chronic hepatitis C*) fl-adulti u f'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 12-il sena u akbar li jiżnu mill-anqas 30 kg (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Għal attività speċifika għall-ġenotip tal-virus tal-epatite Ċ (HCV - *hepatitis C virus*) ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'ZEPATIER għandu jinbada u jiġi mmonitorjat minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'CHC.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda kuljum.

L-iskedi ta' għoti u t-tul ta' żmien ta' trattament rakkomandati huma pprovduti f'Tabella 1 taht (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1):

Tabella 1: Terapija ta' ZEPATIER rakkomandata għat-trattament ta' infezzjoni kronika tal-epatite C f'pazjenti b'cirrozi kkompensata jew mingħajrha (Child-Pugh A biss)

Ġenotip ta' HCV	It-trattament u t-tul ta' żmien
1a	ZEPATIER għal 12-il ġimgha ZEPATIER għal 16-il ġimgha flimkien ma' ribavirin ^A għandhom jitqiesu f'pazjenti b'livell ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' >800,000 IU/mL u/jew il-preżenza ta' polimorfizmi speċifiċi ta' NS5A li jikkawżaw tnaqqis ta' mill-anqas 5 darbiet fl-attività ta' elbasvir biex jitnaqqas ir-riskju li t-trattament ifalli (ara sezzjoni 5.1).
1b	ZEPATIER għal 12-il ġimgha
4	ZEPATIER għal 12-il ġimgha ZEPATIER għal 16-il ġimgha flimkien ma' ribavirin ^A għandhom jitqiesu f'pazjenti b'livell ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' >800,000 IU/mL biex jitnaqqas ir-riskju li t-trattament ifalli (ara sezzjoni 5.1).

^A Fl-istudji kliniċi fl-adulti, id-doża ta' ribavirin kienet ibbażata fuq il-piż (< 66 kg = 800 mg/jum, 66 sa 80 kg = 1,000 mg/jum, 81 sa 105 kg = 1,200 mg/jum, > 105 kg = 1,400 mg/jum) mogħtija maqsuma fuq żewġ doži mal-ikel.

Għal istruzzjonijiet speċifiċi dwar l-ġhoti tad-doži ta' ribavirin, li jinkludu modifikazzjoni fid-doża, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ribavirin.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li jekk isehh rimettar fi żmien 4 sigħat minn meta tittiehed id-doża, tista' tittiehed pillola oħra sa 8 sigħat qabel id-doża li jkun imiss. Jekk isehh rimettar wara aktar minn 4 sigħat minn meta tittiehed id-doża, ma tkun meħtieġa l-ebda doża oħra.

F'każ li doża ta' ZEPATIER tinqabeż u qegħda fi żmien 16-il siegħa mill-hin li s-soltu jittiehed ZEPATIER, il-pazjent għandu jingħataw struzzjonijiet biex jieħu ZEPATIER kemm jista' jkun malajr imbagħad jieħu d-doża ta' ZEPATIER li jkun imiss fil-hin tas-soltu. Jekk ikunu għaddew aktar minn 16-il siegħa minn meta s-soltu jittiehed ZEPATIER, il-pazjent imbagħad għandu jingħataw struzzjonijiet li d-doża maqbuża M'GHANDHIEX tittiehed u biex jieħu d-doża li jmiss skont l-iskeda ta' ġhoti tad-doži tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jiddux doża doppja.

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ZEPATIER għal pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi u mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD - end stage renal disease)

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ZEPATIER f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliwi (inkluż pazjenti li qed jirċievu l-emodijalisi jew dijalisi mill-peritoneu) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ZEPATIER f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh A). ZEPATIER huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (Child-Pugh B jew C) (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ZEPATIER ma gewx stabbiliti f'persuni li sarilhom trapjant tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustment fid-doża ta' ZEPATIER f'pazjenti pedjatriki ta' età ta' 12-il sena u akbar li jiżnu tal-anqas 30 kg (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ZEPATIER fit-tfal ta' età ta' anqas minn 12-il sena għadhom ma ġewx determinati.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pilloli miksija b'rita għandhom jinbelgħu sħaħ u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (Child-Pugh B jew C) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

L-għoti flimkien ma' inibituri tal-polypeptide 1B li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP1B - *organic anion transporting polypeptide 1B*), bħal rifampicin, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat jew ciclosporin (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-għoti flimkien ma' indutturi taċ-ċitokrom P450 3A (CYP3A) jew tal-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*), bħal efavirenz, phenytoin, carbamazepine, bosentan, etravirine, modafinil jew St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Żieda fil-livelli ta' ALT

Ir-rata ta' żidiet fl-ALT waqt it-trattament li damu biex ħarġu hija relatata direttament mal-epsoniment għal grazoprevir fil-plażma. Waqt studji kliniċi b'ZEPATIER ma' ribavirin jew mingħajru, < 1 % tal-individwi kellhom żieda fil-livelli ta' ALT minn dawk normali sa aktar minn 5 darbiet aktar mill-ogħla livell tan-normal (ULN - *upper limit of normal*), (ara sezzjoni 4.8). Rati oġhla ta' żidiet fil-livelli ta' ALT li damu biex ħarġu seħħew fin-nisa (2 % [11/652]), fl-Asjatiċi (2 % [4/165]), u f'individwi b'età ta' ≥ 65 sena (2 % [3/187]) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2). Dawn iż-żidiet fl-ALT li damu biex ħarġu b'mod ġenerali seħħew fil-ġimgha 8 tat-trattament jew wara.

Għandu jsir ittestjar tal-fwied fil-laboratorju qabel it-terapija, f'ġimgha 8 tat-trattament, u kif indikat b'mod kliniku. Għall-pazjenti li jkunu qed jirċievu 16-il ġimgha ta' terapija għandu jsir ittestjar addizzjonali tal-fwied fil-laboratorju f'ġimgha 12 tat-trattament.

- Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jikkonsultaw il-professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa tagħhom mingħajr dewmien jekk ikollhom bidu ta' għeja kbira, dgħufija, nuqqas t'aptit, nawsja u rimettar, suffejra jew telf ta' kulur fl-ippurgar.
- Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' ZEPATIER jekk il-livelli ta' ALT jiġu kkonfermati li huma oġhla minn 10 darbiet il-ULN.
- ZEPATIER għandu jitwaqqaf jekk mal-livelli għolja ta' ALT ikun hemm ukoll sinjali jew sintomi ta' infjammazzjoni fil-fwied jew żieda fil-bilirubina konjugata, fl-alkaline phosphatase, jew fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR - *international normalized ratio*).

Attività speċifika għall-ġenotip

L-effikaċja ta' ZEPATIER ma ntwerietx għall-ġenotipi 2, 3, 5 u 6 ta' HCV. ZEPATIER mhuwiex rakkomandat f'pazjenti infettati b'dawn il-ġenotipi.

Trattament mill-ġdid

L-effikaċġa ta' ZEPATIER f'pazjenti li qabel kienu diġà ġew esposti għal ZEPATIER, jew għal prodotti mediċinali tal-istess klassijiet bħal dawġ ta' ZEPATIER (inibituri ta' NS5A jew inibituri ta' NS3/4A minbarra telaprevir, simeprevir, boceprevir), ma ntwerietx (ara sezzjoni 5.1).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

L-ġhoti ta' ZEPATIER flimkien ma' inibituri ta' OATP1B huwa kontraindikata minhabba li jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' grazoprevir fil-plażma.

L-ġhoti ta' ZEPATIER flimkien ma' indutturi ta' CYP3A jew P-gp huwa kontraindikata minhabba li jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' elbasvir u grazoprevir fil-plażma u jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett terapewtiku ta' ZEPATIER (ara sezzjonijiet 4.3, 4.5 u 5.2).

L-użu ta' ZEPATIER flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A jżid il-konċentrazzjonijiet ta' elbasvir u grazoprevir u l-ġhoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Koinfezzjoni b'HCV/HBV (virus tal-epatite B)

Każijiet ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B (HBV, hepatitis B virus), xi wħud minnhom fatali, ġew irrappurtati matul jew wara trattament b'sustanzi antivirali li jaħdmu b'mod dirett. Għandu jsir eżami għal HBV fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament. Pazjenti infettati bl-HBV/HCV f'daqqa qegħdin f'riskju għal attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV, u għalhekk għandhom jiġu mmonitorjati u mmaniġġjati skont il-linji gwida kliniċi kurrenti.

Użu f'pazjenti bid-dijabete

Pazjenti bid-dijabete jistgħu jesperjenzaw kontroll aħjar tal-glukożju, li potenzjalment jirriżulta f'ipoglicemija sintomatika, wara li tinbeda l-kura għall-HCV b'mediċina antivirali li tagħixxi direttament (DAA). Il-livelli tal-glukożju ta' pazjenti bid-dijabete li jibdew terapija b'DAA għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, b'mod partikolari fl-ewwel 3 xhur, u l-medikazzjoni dijabetika tagħhom għandha tiġi modifikata meta jkun meħtieġ. It-tabib responsabbli għall-kura dijabetika tal-pazjent għandu jiġi infurmat meta tinbeda t-terapija b'DAA.

Popolazzjoni pedjatrika

ZEPATIER mhuwiex indikat biex jintuża fi tfal taħt l-età ta' 12-il sena.

Eċċipjenti

ZEPATIER fih lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase, jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

ZEPATIER fih 69.85 mg sodium f'kull pillola, ekwivalenti għal 3.5 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

L-effett li prodotti mediċinali oħra jista' jkollhom fuq ZEPATIER

Grazoprevir huwa sustrat tat-trasportaturi tal-mediċini OATP1B. L-ġhoti ta' ZEPATIER flimkien ma' prodotti mediċinali li jinibixxu trasportaturi ta' OATP1B huwa kontraindikata minhabba li jista' jwassal għal zieda sinifikanti fil-konċentrazzjoni ta' grazoprevir fil-plażma (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Elbasvir u grazoprevir huma sustrati ta' CYP3A u P-gp. L-ghoti ta' indutturi ta' CYP3A jew P-gp flimkien ma' ZEPATIER huwa kontraindikata minhabba li jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' elbasvir u grazoprevir fil-plażma, u dan jista' jwassal għal tnaqqis fl-effett terapewtiku ta' ZEPATIER (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

L-ghoti ta' ZEPATIER flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A iżid il-koncentrazzjonijiet ta' elbasvir u grazoprevir fil-plażma u l-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat (ara Tabella 2 u sezzjoni 4.4). L-ghoti ta' ZEPATIER flimkien ma' inibituri ta' P-gp huwa mistenni li jkollu effett minimu fuq il-koncentrazzjonijiet ta' ZEPATIER fil-plażma.

Ma tistax tiġi eskluża l-possibbiltà li grazoprevir jkun sustrat tal-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*).

L-effett li ZEPATIER jista' jkollu fuq prodotti mediċinali oħra

Elbasvir u grazoprevir huma inibituri ta' BCRP li tittrasporta l-mediċina fil-livell tal-musrana fil-bniedem u jistgħu jżidu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' sustrati ta' BCRP mogħtija flimkien magħhom. Elbasvir mhuwiex inibitur ta' CYP3A *in vitro* u grazoprevir huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A fil-bniedem. L-ghoti flimkien ma' grazoprevir ma wassalx għal żidiet rilevanti b'mod kliniku fl-esponimenti għal sustrati ta' CYP3A. Għalhekk ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal sustrati ta' CYP3A meta jingħataw flimkien ma' ZEPATIER.

Elbasvir jikkawża inibizzjoni minima ta' P-gp tal-intestini fil-bnedmin, u ma jwassalx għal żidiet rilevanti b'mod kliniku fil-koncentrazzjonijiet ta' digoxin (sustrat ta' P-gp), b'żieda ta' 11 % fl-AUC tal-plażma. Abbażi ta' dejta *in vitro* grazoprevir mhuwiex inibitur ta' P-gp. Elbasvir u grazoprevir mhumiex inibituri ta' OATP1B fil-bnedmin. Abbażi ta' dejta *in vitro*, mhumiex mistennija interazzjonijiet sinifikanti b'mod kliniku b'ZEPATIER bħala inibitur ta' enzimi oħra ta' CYP, UGT1A1, esterases (CES1, CES2, u CatA), OAT1, OAT3, u OCT2. Abbażi ta' dejta *in vitro* ma tistax tiġi eskluża l-possibbiltà li GZR jinibixxi BSEP. Abbażi ta' dejta *in vitro* l-ghoti ta' hafna doži ta' elbasvir jew grazoprevir mhux probabbli li jikkawża l-metabolizmu ta' prodotti mediċinali metabolizzati permezz ta' isoformi ta' CYP.

Pazienti kkurati b'antagonisti tal-vitamina K

Peress li l-funzjoni tal-fwied tista' tinbidel waqt il-kura b'ZEPATIER, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-valuri tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR - *International Normalised Ratio*).

L-impatt ta' terapija b'DAA fuq mediċini metabolizzati mill-fwied

L-inibizzjoni dgħajfa ta' CYP3A minn grazoprevir tista' iżid il-livelli tas-sustrati ta' CYP3A. Barra minn dan, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' mediċini li huma sustrati ta' CYP3A tista' tonqos permezz ta' titjib fil-funzjoni tal-fwied matul terapija b'DAA, marbut mat-tneħħija ta' HCV. Għalhekk, matul it-terapija jista' jkun meħtieġ monitoraġġ mill-qrib u possibbilment aġġustament fid-doża ta' sustrati ta' CYP3A b'indici terapewtiku strett (eż., inibituri ta' calcineurin), minhabba li l-livelli tal-mediċina jistgħu jinbidlu (ara Tabella 2).

Interazzjonijiet bejn ZEPATIER u prodotti mediċinali oħra

Tabella 2 tipprovdi lista ta' interazzjonijiet ivvalutati jew potenzjali ta' prodotti mediċinali. Vleġġa 'l fuq "↑" jew 'l isfel "↓" tirrapreżenta bidla fl-esponiment li tkun teħtieġ monitoraġġ jew aġġustament fid-doża ta' dik il-mediċina, jew l-ghoti tagħhom flimkien ma jkunx rakkomandat jew ikun kontraindikata. Ma hija rrapreżentata l-ebda bidla rilevanti b'mod kliniku fl-esponiment permezz tal-vleġġa orizzontali "↔".

L-interazzjonijiet tal-prodott mediċinali deskritti huma bbażati fuq riżultati minn studji li saru b'ZEPATIER jew b'elbasvir (EBR) u grazoprevir (GZR) bhala sustanzi individwali, jew huma interazzjonijiet imbassra tal-prodott mediċinali li jistgħu jseħħu b'elbasvir jew grazoprevir. It-tabella ma tinkludix kollox.

Tabella 2: Interazzjonijiet u rakkomandazzjonijiet dwar id-doża ma' prodotti mediċinali ohra

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C_{max}, is-C₁₂ jew is-C₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
<i>SUSTANZI LI JNAQQSU L-AĊTU</i>		
<i>Antagonisti tar-riċetturi H₂</i>		
Famotidine (doża waħda ta' 20 mg)/ elbasvir (doża waħda ta' 50 mg)/ grazoprevir (doża waħda ta' 100 mg)	↔ 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)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
<i>Inibituri tal-pompa tal-proton</i>		
Pantoprazole (40 mg darba kuljum)/ elbasvir (doża waħda ta' 50 mg)/ grazoprevir (doża waħda ta' 100 mg)	↔ 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)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża..
<i>Antaċidi</i>		
Aluminium jew magnesium hydroxide; calcium carbonate	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistenni: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
<i>ANTIARRITMIĊI</i>		
Digoxin (doża waħda ta' 0.25 mg)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)	↔ Digoxin AUC 1.11 (1.02, 1.22) C _{max} 1.47 (1.25, 1.73) (inibizzjoni ta' P-gp)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża..
<i>SUSTANZI KONTRA L-KOAGULAZZJONI TAD-DEMM</i>		
Dabigatran etexilate	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistennija: ↑ Dabigatran (inibizzjoni ta' P-gp)	Il-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran jistgħu jiżiedu meta jingħata flimkien ma' elbasvir, b'żieda possibbli fir-riskju ta' ħruġ ta' demm. Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku u tal-laboratorju.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C_{max}, is-C₁₂ jew is-C₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
Antagonisti tal-vitamina K	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib ta' INR bl-antagonisiti kollha tal-vitamina K. Dan huwa minhabba bidliet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'ZEPATIER.
ANTIKONVULŻIVI		
Carbamazepine Phenytoin	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (induzzjoni ta' CYP3A jew P-gp)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat.
ANTIFUNGALI		
Ketoconazole		
(400 mg PO darba kuljum)/ elbasvir (doża waħda ta' 50 mg)	↔ Elbasvir AUC 1.80 (1.41, 2.29) C _{max} 1.29 (1.00, 1.66) C ₂₄ 1.89 (1.37, 2.60)	L-ghoti tagħhom flimkien mhuwiex rakkomandat.
(400 mg PO darba kuljum)/ grazoprevir (doża waħda ta' 100 mg)	↑ Grazoprevir AUC 3.02 (2.42, 3.76) C _{max} 1.13 (0.77, 1.67) (inibizzjoni ta' CYP3A)	
ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifampicin		
(doża waħda ta' 600 mg IV)/ elbasvir (doża waħda ta' 50 mg)	↔ Elbasvir AUC 1.22 (1.06, 1.40) C _{max} 1.41 (1.18, 1.68) C ₂₄ 1.31 (1.12, 1.53)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat.
(doża waħda ta' 600 mg IV)/ grazoprevir (doża waħda ta' 200 mg)	↑ Grazoprevir AUC 10.21 (8.68, 12.00) C _{max} 10.94 (8.92, 13.43) C ₂₄ 1.77 (1.40, 2.24) (inibizzjoni ta' OATP1B)	
(doża waħda ta' 600 mg PO)/ elbasvir (doża waħda ta' 50 mg)	↔ Elbasvir AUC 1.17 (0.98, 1.39) C _{max} 1.29 (1.06, 1.58) C ₂₄ 1.21 (1.03, 1.43)	
(doża waħda ta' 600 mg PO)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	↑ Grazoprevir AUC 8.35 (7.38, 9.45) C _{max} 6.52 (5.16, 8.24) C ₂₄ 1.31 (1.12, 1.53) (inibizzjoni ta' OATP1B)	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C_{max}, is-C₁₂ jew is-C₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
(600 mg PO darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	↔ Grazoprevir AUC 0.93 (0.75, 1.17) C _{max} 1.16 (0.82, 1.65) C ₂₄ 0.10 (0.07, 0.13) (inibizzjoni ta' OATP1B u induzzjoni ta' CYP3A)	
SUSTANZI GHALL-AZZMA		
Montelukast (doża waħda ta' 10 mg)/ grazoprevir (doża waħda ta' 200 mg)	↔ Montelukast AUC 1.11 (1.01, 1.20) C _{max} 0.92 (0.81, 1.06) C ₂₄ 1.39 (1.25, 1.56)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
ANTAGONISTI TAL-ENDOTELIN		
Bosentan	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistenni: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (induzzjoni ta' CYP3A jew P-gp)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati.
SUSTANZI ANTIVIRALI		
Sofosbuvir (doża waħda ta' 400 mg sofosbuvir)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	↔ 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)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
SUPLIMENTI MAGHMULA MILL-		
St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mistenni: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (induzzjoni ta' CYP3A jew P-gp)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati.
SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HBV U HIV: INIBITURI NUCLEOS(T)IDE TA' REVERSE TRANSCRIPTASE		
Tenofovir disoproxil fumarate (300 mg darba kuljum)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)	↔ 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)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C _{max} , is-C ₁₂ jew is-C ₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
(300 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	↔ 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 darba kuljum)/elbasvir (50 mg darba kuljum)/grazoprevir (100 mg darba kuljum)	↔ Tenofovir AUC 1.27 (1.20, 1.35) C _{max} 1.14 (0.95, 1.36) C ₂₄ 1.23 (1.09, 1.40)	
Lamivudine Abacavir Entecavir	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudine ↔ Abacavir ↔ Entecavir	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Emtricitabine (200 darba kuljum)	L-interazzjoni giet studjata b'elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (doża fissa kkombinata) ↔ Emtricitabine AUC 1.07 (1.03, 1.10) C _{max} 0.96 (0.90, 1.02) C ₂₄ 1.19 (1.13, 1.25)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HIV: INIBITORI TA' PROTEASE		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg darba kuljum)/ ritonavir (100 mg darba kuljum/ elbasvir (50 mg darba kuljum)	↑ Elbasvir AUC 4.76 (4.07, 5.56) C _{max} 4.15 (3.46, 4.97) C ₂₄ 6.45 (5.51, 7.54) (kombinazzjoni ta' mekkaniżmi inkluz inibizzjoni ta' CYP3A) ↔ Atazanavir AUC 1.07 (0.98, 1.17) C _{max} 1.02 (0.96, 1.08) C ₂₄ 1.15 (1.02, 1.29)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikata.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C _{max} , is-C ₁₂ jew is-C ₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
(300 mg darba kuljum)/ ritonavir (100 mg darba kuljum/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<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>(kombinazzjoni ta' inibizzjoni ta' OATP1B u CYP3A)</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 darbtejn kuljum)/ ritonavir (100 mg darbtejn kuljum/ elbasvir (50 mg darba kuljum)	<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>	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat.
(600 mg darbtejn kuljum)/ ritonavir (100 mg darbtejn kuljum/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<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>(kombinazzjoni ta' inibizzjoni ta' OATP1B u CYP3A)</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>	
Lopinavir/ritonavir		
(400 mg darbtejn kuljum)/ ritonavir (100 mg darbtejn kuljum/ elbasvir (50 mg darba kuljum)	<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>(kombinazzjoni ta' mekkaniżmi inkluz inibizzjoni ta' CYP3A)</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>	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C _{max} , is-C ₁₂ jew is-C ₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
(400 mg darbtejn kuljum)/ ritonavir (100 mg darbtejn kuljum/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<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>(kombinazzjoni ta' inibizzjoni ta' OATP1B u CYP3A)</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>	
Saquinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↑ Grazoprevir</p> <p>(kombinazzjoni ta' mekkaniżmi inkluż inibizzjoni ta' CYP3A)</p>	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat.
SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HIV: INIBITURI MHUX NUCLEOSIDE TA' REVERSE TRANSCRIPTASE TAL-HIV		
Efavirenz		
(600 mg darba kuljum)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)	<p>↓ Elbasvir AUC 0.46 (0.36, 0.59) C_{max} 0.55 (0.41, 0.73) C₂₄ 0.41 (0.28, 0.59)</p> <p>(induzzjoni ta' CYP3A jew P-gp)</p> <p>↔ Efavirenz AUC 0.82 (0.78, 0.86) C_{max} 0.74 (0.67, 0.82) C₂₄ 0.91 (0.87, 0.96)</p>	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat.
(600 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<p>↓ Grazoprevir AUC 0.17 (0.13, 0.24) C_{max} 0.13 (0.09, 0.19) C₂₄ 0.31 (0.25, 0.38)</p> <p>(induzzjoni ta' CYP3A jew P-gp)</p> <p>↔ Efavirenz AUC 1.00 (0.96, 1.05) C_{max} 1.03 (0.99, 1.08) C₂₄ 0.93 (0.88, 0.98)</p>	
Etravirine	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir</p> <p>(induzzjoni ta' CYP3A jew P-gp)</p>	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikat.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C _{max} , is-C ₁₂ jew is-C ₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
Rilpivirine (25 mg darba kuljum) elbasvir (50 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<p>↔ Elbasvir AUC 1.07 (1.00, 1.15) C_{max} 1.07 (0.99, 1.16) C₂₄ 1.04 (0.98, 1.11)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0.98 (0.89, 1.07) C_{max} 0.97 (0.83, 1.14) C₂₄ 1.00 (0.93, 1.07)</p> <p>↔ Rilpivirine AUC 1.13 (1.07, 1.20) C_{max} 1.07 (0.97, 1.17) C₂₄ 1.16 (1.09, 1.23)</p>	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
<i>SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HIV: INIBITURI TAT-TRASFERIMENT TAL-FIL TA' INTEGRASE</i>		
Dolutegravir (doża waħda ta' 50 mg)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<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>	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Raltegravir		
(doża waħda ta' 400 mg)/ elbasvir (doża waħda ta' 50 mg)	<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>	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
(400 mg darbtejn kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<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>	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C _{max} , is-C ₁₂ jew is-C ₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
SUSTANZI ANTIVIRALI GHALL-HIV: OHRAJN		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (doża fissa kkombinata)		
elvitegravir (150 mg darba kuljum)/cobicistat (150 mg darba kuljum)/emtricitabine (200 mg darba kuljum)/ tenofovir disoproxil fumarate (300 mg darba kuljum)/elbasvir (50 mg darba kuljum)/ grazoprevir (100 mg darba kuljum)	↑ Elbasvir AUC 2.18 (2.02, 2.35) C _{max} 1.91 (1.77, 2.05) C ₂₄ 2.38 (2.19, 2.60) (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1B) ↑ Grazoprevir AUC 5.36 (4.48, 6.43) C _{max} 4.59 (3.70, 5.69) C ₂₄ 2.78 (2.48, 3.11) (inibizzjoni ta' CYP3A u OATP1B) ↔ Elvitegravir AUC 1.10 (1.00, 1.21) C _{max} 1.02 (0.93, 1.11) C ₂₄ 1.31 (1.11, 1.55) ↔ Cobicistat AUC 1.49 (1.42, 1.57) C _{max} 1.39 (1.29, 1.50) ↔ Emtricitabine 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)	L-ghoti tagħhom flimkien ma' ZEPATIER huwa kontraindikata.
INIBITURI TA' HMG-CoA REDUCTASE		
Atorvastatin		
(doża waħda ta' 20 mg)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	↑ Atorvastatin AUC 3.00 (2.42, 3.72) C _{max} 5.66 (3.39, 9.45) (primarjament minħabba inibizzjoni ta' BCRP tal-musrana) ↔ Grazoprevir AUC 1.26 (0.97, 1.64) C _{max} 1.26 (0.83, 1.90) C ₂₄ 1.11 (1.00, 1.23)	Id-doża ta' atorvastatin m'għandhiex taqbeż id-doża ta' 20 mg kuljum meta jingħata flimkien ma' ZEPATIER.
(doża waħda ta' 10 mg)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	↑ Atorvastatin AUC 1.94 (1.63, 2.33) C _{max} 4.34 (3.10, 6.07) C ₂₄ 0.21 (0.17, 0.26)	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C _{max} , is-C ₁₂ jew is-C ₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
Rosuvastatin		
(doża waħda ta' 10 mg)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<p>↑ Rosuvastatin AUC 1.59 (1.33, 1.89) C_{max} 4.25 (3.25, 5.56) C₂₄ 0.80 (0.70, 0.91)</p> <p>(inibizzjoni ta' BCRP tal-musrana)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1.16 (0.94, 1.44) C_{max} 1.13 (0.77, 1.65) C₂₄ 0.93 (0.84, 1.03)</p>	Id-doża ta' rosuvastatin m'għandhiex taqbeż id-doża ta' 10 mg kuljum meta jinghata flimkien ma' ZEPATIER.
(doża waħda ta' 10 mg)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<p>↑ Rosuvastatin AUC 2.26 (1.89, 2.69) C_{max} 5.49 (4.29, 7.04) C₂₄ 0.98 (0.84, 1.13)</p> <p>(inibizzjoni ta' BCRP tal-musrana)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 1.09 (0.98, 1.21) C_{max} 1.11 (0.99, 1.26) C₂₄ 0.96 (0.86, 1.08)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1.01 (0.79, 1.28) C_{max} 0.97 (0.63, 1.50) C₂₄ 0.95 (0.87, 1.04)</p>	
Fluvastatin Lovastatin Simvastatin	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↑ Fluvastatin (primarjament minhabba inibizzjoni ta' BCRP tal-musrana)</p> <p>↑ Lovastatin (inibizzjoni ta' CYP3A)</p> <p>↑ Simvastatin (primarjament minhabba inibizzjoni ta' BCRP tal-musrana u inibizzjoni ta' CYP3A)</p>	Id-doża ta' fluvastatin, lovastatin, jew simvastatin m'għandhiex taqbeż id-doża ta' 20 mg kuljum meta jinghataw flimkien ma' ZEPATIER.
Pitavastatin (doża waħda ta' 1 mg)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<p>↔ Pitavastatin AUC 1.11 (0.91, 1.34) C_{max} 1.27 (1.07, 1.52)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0.81 (0.70, 0.95) C_{max} 0.72 (0.57, 0.92) C₂₄ 0.91 (0.82, 1.01)</p>	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C _{max} , is-C ₁₂ jew is-C ₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
Pravastatin (doża waħda ta' 40 mg)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<p>↔ Pravastatin 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>	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Ciclosporin (doża waħda ta' 400 mg)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<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>(parzjalment minħabba inibizzjoni ta' OATP1B u CYP3A)</p> <p>↔ Ciclosporin AUC 0.96 (0.90, 1.02) C_{max} 0.90 (0.85, 0.97) C₁₂ 1.00 (0.92, 1.08)</p>	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati.
Mycophenolate mofetil (doża waħda ta' 1,000 mg)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<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>↔ Mycophenolic acid AUC 0.95 (0.87, 1.03) C_{max} 0.85 (0.67, 1.07)</p>	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C _{max} , is-C ₁₂ jew is-C ₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
Prednisone (doża waħda ta' 40 mg)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<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>↔ Prednisone AUC 1.08 (1.00, 1.17) C_{max} 1.05 (1.00, 1.10)</p> <p>↔ Prednisolone AUC 1.08 (1.01, 1.16) C_{max} 1.04 (0.99, 1.09)</p>	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Tacrolimus (doża waħda ta' 2 mg)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	<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>↑ Tacrolimus AUC 1.43 (1.24, 1.64) C_{max} 0.60 (0.52, 0.69) C₁₂ 1.70 (1.49, 1.94)</p> <p>(inibizzjoni ta' CYP3A)</p>	Huwa rakkomandat monitoraġġ frekwenti tal-koncentrazzjonijiet ta' tacrolimus fid-demm shiħ, tat-tibdil fil-funzjoni tal-kliwi, u tal-avvenimenti avversi assoċjati ma' tacrolimus malli jinbada l-ghoti tagħhom flimkien. Matul it-terapija jista' jkun meħtieġ monitoraġġ mill-qrib u possibilmnt aġġustament tad-doża ta' tacrolimus, minħabba li l-livelli ta' tacrolimus jistgħu jonqsu b'rabta mat-tneħħija ta' HCV.
INIBITUR TA' KINASE		
Sunitinib	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↑ sunitinib (possibilmnt minħabba inibizzjoni ta' BCRP tal-musrana)	L-ghoti ta' ZEPATIER flimkien ma' sunitinib jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' sunitinib li jwasslu għal-żieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi assoċjati ma' sunitinib. Uża b'kawtela; jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' sunitinib.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C_{max}, is-C₁₂ jew is-C₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
TERAPIJA TA' SOSTITUZZJONI TAL-OPJOJDI		
Buprenorphine/naloxone		
(doża waħda ta' 8 mg/2 mg)/ elbasvir (doża waħda ta' 50 mg)	↔ Elbasvir AUC 1.22 (0.98, 1.52) C _{max} 1.13 (0.87, 1.46) C ₂₄ 1.22 (0.99, 1.51) ↔ Buprenorphine AUC 0.98 (0.89, 1.08) C _{max} 0.94 (0.82, 1.08) C ₂₄ 0.98 (0.88, 1.09) ↔ Naloxone AUC 0.88 (0.76, 1.02) C _{max} 0.85 (0.66, 1.09)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
(8-24 mg/2-6 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	↔ Grazoprevir AUC 0.80 (0.53, 1.22) C _{max} 0.76 (0.40, 1.44) C ₂₄ 0.69 (0.54, 0.88) ↔ Buprenorphine AUC 0.98 (0.81, 1.19) C _{max} 0.90 (0.76, 1.07)	
Methadone		
(20-120 mg darba kuljum)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)	↔ R-Methadone AUC 1.03 (0.92, 1.15) C _{max} 1.07 (0.95, 1.20) C ₂₄ 1.10 (0.96, 1.26) ↔ S-Methadone AUC 1.09 (0.94, 1.26) C _{max} 1.09 (0.95, 1.25) C ₂₄ 1.20 (0.98, 1.47)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
(20-150 mg darba kuljum)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	↔ R-Methadone AUC 1.09 (1.02, 1.17) C _{max} 1.03 (0.96, 1.11) ↔ S-Methadone AUC 1.23 (1.12, 1.35) C _{max} 1.15 (1.07, 1.25)	
KONTRACETTIVI ORALI		
Ethinyl oestradiol (EE) / Levonorgestrel (LNG)		
(doża waħda ta' 0.03 mg EE/ 0.15 mg LNG)/ elbasvir (50 mg darba kuljum)	↔ 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)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali. Medja tal-proporzjon (confidence interval ta' 90 %) tal-AUC, is-C_{max}, is-C₁₂ jew is-C₂₄ (il-mekkaniżmu probabbli ta' interazzjoni)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' ZEPATIER
(doża waħda ta' 0.03 mg EE/ 0.15 mg LNG)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	↔ 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)	
<i>SUSTANZI LI JORBTU MAGHHOM IL-FOSFAT</i>		
Calcium acetate (doża waħda ta' 2,668 mg)/ elbasvir (doża waħda ta' 50 mg)/ grazoprevir (doża waħda ta' 100 mg)	↔ 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)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Sevelamer carbonate (doża waħda ta' 2,400 mg)/ elbasvir (doża waħda ta' 50 mg)/ grazoprevir (doża waħda ta' 100 mg)	↔ 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)	
<i>SEDATTIVI</i>		
Midazolam (doża waħda ta' 2 mg)/ grazoprevir (200 mg darba kuljum)	↔ Midazolam AUC 1.34 (1.29, 1.39) C _{max} 1.15 (1.01, 1.31)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
<i>STIMULANTI</i>		
Modafinil	L-interazzjoni ma gietx studjata. <i>Mistenni:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (induzzjoni ta' CYP3A jew P-gp)	L-ghoti tagħhom flimkien huwa kontraindikati.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Jekk ZEPATIER jingħata flimkien ma' ribavirin, l-informazzjoni għal ribavirin dwar il-kontraċezzjoni, l-ittestjar għat-tqala, it-tqala, it-treddigh u l-fertilità tapplika ukoll għall-iskeda ta' din il-kombinazzjoni ta' mediċini (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodott mediċinali mogħti flimkien miegħu għal aktar informazzjoni).

Nisa ta' età li jista' jkollhom it-tfal / kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Meta ZEPATIER jintuża flimkien ma' ribavirin, nisa ta' età li jista' jkollhom it-tfal jew is-sieħba rġiel tagħhom għandhom jużaw forma effettiva ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament u għal perjodu ta' żmien wara li jkun intemm it-trattament.

Tqala

Ma hemm l-ebda studji suffiċjenti u kkontrollati tajjeb b'ZEPATIER f' nisa tqal. Studji fl-animali ma urewx effetti ta' ħsara rigward tossiċità fuq is-sistema riproduttiva. Minhabba li studji dwar ir-riproduzzjoni fl-animali mhux dejjem ibassru r-rispons tal-bniedem, ZEPATIER għandu jintuża biss jekk il-benefiċċju li jista' jkun hemm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk elbasvir jew grazoprevir u l-metaboliti tagħhom jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakokinetika disponibbli fl-animali uriet eliminazzjoni ta' elbasvir u grazoprevir fil-ħalib. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-terapija b'ZEPATIER, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda dejta dwar l-effett ta' elbasvir u grazoprevir fuq il-fertilità. Studji fl-animali ma juru l-ebda effetti ħżiena ta' elbasvir jew grazoprevir fuq il-fertilità b'esponimenti għal elbasvir u grazoprevir oġġla mill-esponiment fil-bniedem bid-doża klinika rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ZEPATIER (mogħti waħdu jew flimkien ma' ribavirin) x'aktarx li ma jkollux effett fuq il-kapaċità ta' sewqan u thaddim ta' magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li għet irrappurtata għeja matul it-trattament b'ZEPATIER (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' ZEPATIER għet ivvalutata abbażi ta' 3 studji kkontrollati bi placebo u 7 studji kliniċi mhux ikkontrollati ta' Fażi 2 u 3 f' madwar 2,000 individwu b' infezzjoni kronika tal-epatite C b'mard ikkumpensat tal-fwied (b'ċirrozi jew mingħajrha).

Fi studji kliniċi, l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni (aktar minn 10 %) kienu għeja u uġiġh ta' ras. Anqas minn 1 % tal-individwi ttrattati b'ZEPATIER b'ribavirin jew mingħajru kellhom reazzjonijiet avversi serji (uġiġh fl-addome, attakk iskemiku temporanju u anemija). Anqas minn 1 % tal-individwi ttrattati b'ZEPATIER b'ribavirin jew mingħajru waqqfu t-trattament b'mod permanenti minhabba reazzjonijiet avversi. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi serji u twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi f'individwi b'ċirrozi kkumpensata kienu komparabbli ma' dawk li deħru f'individwi mingħajr ċirrozi.

Meta elbasvir/grazoprevir gie studjat ma' ribavirin, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti tat-terapija b'elbasvir/grazoprevir + ribavirin flimkien kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' ribavirin.

Sommarju tar-reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati f'pazjenti li ħadu ZEPATIER mingħajr ribavirin għal 12-il ġimgha. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-ġisem u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) jew rari ħafna ($< 1/10,000$).

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi identifikati b'ZEPATIER*

Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Komuni	nuqqas t'aptit
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	
Komuni	insomnja, ansjetà, depressjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni ħafna	uġiġħ ta' ras
Komuni	sturdament
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>	
Komuni	nawsja, dijarea, stitikezza, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, uġiġħ fl-addome, ħalq xott, rimettar
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>	
Komuni	ħakk, alopeċja
<i>Disturbi muskuluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	
Komuni	artralġja, mijalġja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni ħafna	għeja
Komuni	astenja, irritabilità

*Abbażi ta' ġabra ta' dejta minn pazjenti ttrattati b'ZEPATIER għal 12-il ġimgha mingħajr ribavirin

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Anormalitajiet tal-laboratorju

Bidliet f'parametri tal-laboratorju magħżula huma deskritti f'Tabella 4.

Tabella 4: Anormalitajiet tal-laboratorju magħżula li jitfaċċaw minhabba t-trattament

Parametri tal-Laboratorju	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALT (IU/L)	
5.1-10.0 × ULN [†] (Grad 3)	6 (0.7%)
>10.0 × ULN (Grad 4)	6 (0.7%)
Bilirubin Totali (mg/dL)	
2.6-5.0 × ULN (Grad 3)	3 (0.4%)
>5.0 × ULN (Grad 4)	0

*Ibbażat fuq ġabra ta' dejta minn pazjenti ttrattati b'ZEPATIER għal 12-il ġimgha mingħajr ribavirin

[†]ULN - Upper limit of normal: L-ogħla limitu tan-normal skont il-laboratorju li jkun qed jittestja.

Żidiet fil-livell tal-ALT fis-serum li jdumu biex joħorġu

Matul l-istudji kliniċi b'ZEPATIER ma' ribavirin jew mingħajru, irrISPETTIVAMENT minn kemm dam it-trattament, < 1 % (13/1,690) tal-individwi kellhom żidiet fil-livell tal-ALT minn livelli normali għal aktar minn 5 darbiet il-ULN, ġeneralment waqt jew wara ġimgha 8 ta' trattament (medja taż-żmien meta jibdedew 10 ġimghat, firxa 6 ġimghat-12-il ġimgha). Dawn iż-żidiet fil-livell tal-ALT li jdumu biex joħorġu b'mod tipiku kienu mingħajr sintomi. Il-biċċa l-kbira taż-żidiet fil-livell tal-ALT li jdumu biex

joħorġu għaddew meta t-terapija b'ZEPATIER tkomplet jew wara li tlestiet (ara sezzjoni 4.4). Il-frekwenza taż-żidiet fil-livell tal-ALT li jdumu biex joħorġu kienet oġhla f'individwi b'konċentrazzjoni oġhla ta' grazoprevir fil-plażma (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.2). L-inċidenza ta' żidiet fil-livell tal-ALT li damu biex ħarġu ma kinitx affettwata mit-tul ta' żmien tat-trattament. Iċ-ċirrozi ma kinitx fattur ta' riskju għal żidiet fil-livell tal-ALT li jdumu biex joħorġu. Anqas minn 1% tal-individwi ttrattati b'ZEPATIER flimkien ma' ribavirin jew mingħajru kellhom żidiet fl-ALT ta' >2.5 – 5 darbiet aktar mill-ULN matul it-trattament; ma kien hemm l-ebda twaqqif tat-trattament minhabba dawn iż-żidiet fl-ALT.

Popolazzjoni pedjatrika

L-istima tas-sigurtà ta' Zepatier f'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 12-il sena jew akbar hija bbażata fuq *data* minn studju kliniku, ta' Fażi 2b, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, li fih kienu rreġistrati 22 pazjent li ġew ittrattati b'Zepatier għal 12-il ġimgha. Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti ma' dawk osservati fl-istudji kliniċi ta' Zepatier fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza ta' doża eċċessiva b'ZEPATIER fil-bniedem hija limitata. L-oġhla doża ta' elbasvir kienet 200 mg darba kuljum għal 10 ijiem, u doża waħda ta' 800 mg. L-oġhla doża ta' grazoprevir kienet 1,000 mg darba kuljum għal 10 ijiem, u doża waħda ta' 1,600 mg. F'dawn l-istudji b'voluntiera f'saħħithom, reazzjonijiet avversi kienu simili fil-frekwenza u s-severità għal dawk irrapportati fil-gruppi tal-placebo.

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u jinbeda trattament xieraq għas-sintomi.

L-emodijalisi ma tneħħix elbasvir jew grazoprevir. Elbasvir u grazoprevir mhumiex mistennija jitneħħew permezz ta' dijalisi mill-peritonew.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, Antivirali li jaħdmu b'mod dirett, Antivirali għat-trattament tal-infezzjonijiet tal-HCV Kodiċi, ATC: J05AP54.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

ZEPATIER jikkombina flimkien żewġ sustanzi antivirali li jaħdmu b'mod dirett b'mekkaniżmi ta' azzjoni distinti u profili ta' rezistenza li ma jikkoincidux biex jattakka HCV fi stadji multipli taċ-ċiklu tal-ħajja tal-virus.

Elbasvir huwa inibitur ta' NS5A ta' HCV, li huwa essenzjali għar-replikazzjoni tal-RNA tal-virus u l-immuntar tal-virion.

Grazoprevir huwa inibitur ta' NS3/4A protease ta' HCV li huwa meħtieġ għall-qsim proteolitiku tal-poliproteina b'kondizzjoni ikkonvertit minn HCV (għall-forom maturi tal-proteini NS3, NS4A, NS4B,

NS5A, u NS5B) u huwa essenzjali għar-replikazzjoni tal-virus. F'assaġġ bijokimiku, grazoprevir inibixxa l-attività proteolitika tal-enzimi rikombinanti ta' NS3/4A protease mill-ġenotipi 1a, 1b, 3 u 4a ta' HCV, b'valuri IC50 li jvarjaw minn 4 sa 690 pM.

Attività antivirali

Il-valuri EC₅₀ ta' elbasvir u grazoprevir kontra replikoni b'tul sħiħ jew kimeriċi li jikkonvertu f'kowd is-sekwenzi ta' NS5A jew NS3 minn sekwenzi ta' referenza u izolati kliniċi huma pprezentati f'Tabella 5.

Tabella 5: Attivitàjiet ta' elbasvir u grazoprevir f'sekwenzi ta' referenza u izolati kliniċi ta' GT1a, GT1b u GT4 f'ċelluli ta' replikoni

	Elbasvir	Grazoprevir
Referenza	EC₅₀ nM	
GT1a (H77)	0.004	0.4
GT1b (con 1)	0.003	0.5
GT4 (ED43)	0.0003	0.3
Izolati kliniċi	Medjan ta' EC₅₀ (firxa) 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
Numru ta' izolati ttestjati: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Reżistenza

F'koltura ta' ċelluli

Replikoni ta' HCV b'suxxettibilità mnaqqsa għal elbasvir u grazoprevir intgħażlu f'koltura ta' ċelluli għall-ġenotipi 1a, 1b, u 4.

Għal elbasvir, fir-replikoni ta' HCV bil-ġenotip 1a, sostituzzjonijiet Q30D/E/H/R, L31M/V u Y93C/H/N singoli ta' NS5A naqqsu l-attività antivirali ta' elbasvir b'6 darbiet sa 2,000 darba. Fir-replikoni bil-ġenotip 1b, sostituzzjonijiet L31F u Y93H singoli ta' NS5A naqqsu l-attività antivirali ta' elbasvir bi 17-il darba. Fir-replikoni bil-ġenotip 4, sostituzzjonijiet L30S, M31V, u Y93H singoli ta' NS5A naqqsu l-attività antivirali ta' elbasvir bi 3 darbiet sa 23 darba. B'mod ġenerali, il-kombinazzjonijiet tal-ġenotipi 1a, 1b jew 4 ta' HCV ta' sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal elbasvir komplew inaqqsu aktar l-attività antivirali ta' elbasvir.

Għal grazoprevir, fir-replikoni ta' HCV bil-ġenotip 1a, sostituzzjonijiet D168A/E/G/S/V singoli ta' NS3 naqqsu l-attività antivirali ta' grazoprevir b'darbtejn sa 81 darba. Fir-replikoni bil-ġenotip 1b, sostituzzjonijiet F43S, A156S/T/V, u D168A/G/V singoli ta' NS3 naqqsu l-attività antivirali ta' grazoprevir bi 3 darbiet sa 375 darba. Fir-replikoni bil-ġenotip 4, sostituzzjonijiet D168A/V singoli ta' NS3 naqqsu l-attività antivirali ta' grazoprevir b'110 sa 320 darba. B'mod ġenerali, fir-replikoni ta' HCV bil-ġenotipi 1a, 1b, jew 4, kombinazzjonijiet ta' sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal grazoprevir komplew inaqqsu l-attività antivirali ta' grazoprevir.

Fi studji kliniċi

F'gabra ta' analiżi ta' individwi ttrattati bi skedi li kien fihom elbasvir/grazoprevir jew elbasvir + grazoprevir b'ribavirin jew mingħajru fi studji kliniċi ta' Fażi 2 u 3, saru analiżi ta' reżistenza għal 50 individwu li kellhom falliment viroloġiku u kellhom dejta ta' sekwenzar disponibbli (6 b'falliment viroloġiku waqt it-ttrattament, 44 b'irkadar wara t-ttrattament).

Sostituzzjonijiet li tfacc'aw minħabba t-ttrattament osservati fil-popolazzjonijiet virali ta' dawn l-individwi abbażi tal-ġenotipi qed jintwerew f'Tabella 6. Sostituzzjonijiet li tfacc'aw minħabba t-

trattament nstabu fiż-żewġ miri tal-mediċini ta' HCV fi 23/37 (62 %) individwu bil-ġenotip 1a, 1/8 (13 %) individwi bil-ġenotip 1b, u 2/5 (40 %) individwi bil-ġenotip 4.

Tabella 6: Sostituzzjonijiet fl-aċidu amminiku li tfaċċaw minhabba t-trattament fil-ġabra ta' analiżi ta' ZEPATIER ma' skedi ta' ribavirin jew minghajru fi studji kliniċi ta' Fażi 2 u Fażi 3

Mira	Sostituzzjonijiet fl-Aċidu Amminiku li Tfaċċaw	Ġenotip 1a N = 37 % (n)	Ġenotip 1b N = 8 % (n)	Ġenotip 4 N = 5 % (n)
NS5A	Kwalunkwe waħda mis-sostituzzjonijiet ta' NS5A li ġejjin: 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	Kwalunkwe waħda mis-sostituzzjonijiet ta' NS3 li ġejjin: 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)

*Sekwenzi ta' referenza għal NS5A fl-aċidu amminiku 28 huma M (ġenotip 1a) u L (ġenotip 1b u ġenotip 4a u 4d).

†Sekwenzi ta' referenza għal NS5A fl-aċidu amminiku 31 huma L (ġenotip 1a u ġenotip 1b) u M (ġenotip 4a u 4d).

‡Sekwenzi ta' referenza għal NS5A fl-aċidu amminiku 58 huma H (ġenotip 1a) u P (ġenotip 1b u ġenotip 4a u 4d).

Reżistenza għal aktar minn mediċina waħda

In vitro elbasvir huwa attiv kontra s-sostituzzjonijiet M28V u Q30L ta' NS5A tal-ġenotip 1a, is-sostituzzjonijiet L28M/V, R30Q, L31V, Y93C, tal-ġenotip 1b, u s-sostituzzjoni M31V tal-ġenotip 4, li jagħtu reżistenza għal inibituri oħra ta' NS5A. B'mod ġenerali, sostituzzjonijiet oħra ta' NS5A li

jagħtu reżistenza għal inibituri ta' NS5A jistgħu jagħtu wkoll reżistenza għal elbasvir. Is-sostituzzjonijiet ta' NS5A li jagħtu reżistenza għal elbasvir jistgħu jnaqqsu l-attività antivirali ta' inibituri oħra ta' NS5A.

In vitro grazoprevir huwa attiv kontra s-sostituzzjonijiet ta' NS3 li għejjin tal-ġenotip 1a li jagħtu reżistenza għal inibituri oħra ta' NS3/4A protease: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. *In vitro* grazoprevir huwa attiv kontra s-sostituzzjonijiet ta' NS3 li għejjin tal-ġenotip 1b li jagħtu reżistenza għal inibituri oħra ta' NS3/4A protease: 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. Xi wħud mis-sostituzzjonijiet ta' NS3 f' A156 u f' D168 jagħtu attività antivirali mnaqqsa għal grazoprevir kif ukoll għal inibituri oħra ta' NS3/4A protease.

Is-sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal inibiuri ta' NS5B ma jaffettwawx l-attività ta' elbasvir jew grazoprevir.

Persistenza ta' sostituzzjonijiet marbuta mar-reżistenza

Il-persistenza ta' sostituzzjonijiet f' aċidi amminici li jitfaċċaw minhabba trattament b' elbasvir u grazoprevir f' NS5A u NS3, rispettivament, għet ivvalutata f' individwi infettati bil-ġenotip 1 fi studji ta' Fażi 2 u Fażi 3 li l-virus tagħhom kellu sostituzzjoni assoċjata ma' reżistenza li tfaċċat minhabba t-trattament fil-mira tal-medicina, u b' dejta disponibbli għal mill-anqas 24 ġimġha wara t-trattament bl-użu ta' sekwenzar ta' popolazzjoni (jew Sanger).

Popolazzjonijiet virali b' sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza f' NS5A li tfaċċaw minhabba t-trattament kienu b' mod ġenerali aktar persistenti minn sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza f' NS3. Fost individwi infettati bil-ġenotip 1a, sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza f' NS5A ippersistew f' livelli li setgħu jiġu osservati fil-ġimġha 12 ta' segwitu f' 95% (35/37) tal-individwi u f' 100% (9/9) tal-individwi b' dejta mill-ġimġha 24 ta' segwitu. Fost individwi infettati bil-ġenotip 1b, sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza f' NS5A ippersistew f' livelli li setgħu jiġu osservati f' 100% (7/7) tal-individwi fil-ġimġha 12 ta' segwitu u f' 100% (3/3) tal-individwi b' dejta mill-ġimġha 24 ta' segwitu.

Fost individwi infettati bil-ġenotip 1a, sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza f' NS3 ippersistew f' livelli li setgħu jiġu osservati fil-ġimġha 24 ta' segwitu f' 31% (4/13) tal-individwi. Fost individwi infettati bil-ġenotip 1b, sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza f' NS3 ippersistew f' livelli li setgħu jiġu osservati fil-ġimġha 24 ta' segwitu f' 50% (1/2) tal-individwi.

Minhabba n-numru limitat ta' individwi infettati bil-ġenotip 4 b' sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza f' NS5A u NS3 li tfaċċaw minhabba t-trattament, ma setgħux jiġu determinati tendenzi fil-persistenza ta' sostituzzjonijiet li jitfaċċaw minhabba t-trattament f' dan il-ġenotip.

Mhux magħruf l-impatt kliniku fit-tul meta jitfaċċaw jew jippersistu viri b' sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal ZEPATIER.

L-effett tal-polimorfizmi ta' HCV fil-linja bażi fuq ir-rispons għat-trattament

F' analiżi kollettiva ta' individwi li kisbu SVR12 jew issodisfaw kriterji għal falliment viroloġiku, ġew stmati l-prevalenza u l-impatt ta' polimorfizmi ta' NS5A (inkluż M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D, u Y93C/H/N) u polimorfizmi ta' NS3 (sostituzzjonijiet fil-pożizzjonijiet 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170, u 175) li jagħtu tnaqqis ta' aktar minn 5 darbiet fl-attività antivirali *in vitro* ta' elbasvir u grazoprevir rispettivament. Id-differenzi osservati fir-rispons għat-trattament skont l-iskeda ta' għoti tat-trattament f' popolazzjonijiet ta' pazjenti speċifiċi fil-preżenza jew fin-nuqqas ta' polimorfizmi ta' NS5A jew NS3 fil-linja bażi huma miġbura fil-qosor f' Tabella 7.

Tabella 7: SVR f'individwi infettati b'GT1a, GT1b jew GT4 li jkunu ħadu trattament qabel li jkollhom polimorfizmi ta' NS5A jew NS3 fil-linja bażi

	SVR12 Skont l-Iskeda ta' Għoti tat-Trattament			
	ZEPATIER, 12-il Ġimgha		ZEPATIER + RBV, 16-il Ġimgha	
Popolazzjoni ta' Pazjenti	Individwi mingħajr polimorfizmi ta' NS5A fil-linja bażi,* % (n/N)	Individwi b'polimorfizmi ta' NS5A fil-linja bażi,* % (n/N)	Individwi mingħajr polimorfizmi ta' NS5A fil-linja bażi,* % (n/N)	Individwi b'polimorfizmi ta' NS5A fil-linja bażi,* % (n/N)
GT1a[†]	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
GT1b[‡]	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Individwi mingħajr polimorfizmi ta' NS3 fil-linja bażi, [¶] % (n/N)	Individwi b'polimorfizmi ta' NS3 fil-linja bażi, [¶] % (n/N)		
GT4 (li jkunu ħadu trattament qabel) [#]	86% (25/29)	100% (7/7)		

*Polimorfizmi ta' NS5A (li jagħtu telf ta' > 5 darbiet fil-qawwa ta' elbasvir) kienu jinkludu M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D, u Y93C/H/N
[†]Il-prevalenza globali ta' individwi infettati b'GT1a b'polimorfizmi ta' NS5A fil-linja bażi fl-analiżi kollettiva kienet 7% (55/825)
[‡]Il-prevalenza globali ta' individwi infettati b'GT1b b'polimorfizmi ta' NS5A fil-linja bażi fl-analiżi kollettiva kienet 14% (74/540)
[¶]Il-polimorfizmi ta' NS3 li ġew meqjusa kienu kwalunkwe sostituzzjoni ta' aċidu amminiku fil-pożizzjonijiet 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170, u 175.
[#]Il-prevalenza globali ta' individwi infettati b'GT4 b'polimorfizmi ta' NS3 fil-linja bażi fl-analiżi kollettiva kienet 19% (7/36)

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' elbasvir/grazoprevir (mogħtija flimkien bħala medicina waħda b'doża fissa; EBR/GZR) jew elbasvir + grazoprevir (mogħtija flimkien bħala żewġ sustanzi separati; EBR + GZR) ġew ivvalutati fi tmien studji kliniċi fl-adulti u studju kliniku pedjatriku wiehed f'madwar 2,000 individwu (ara Tabella 8).

Tabella 8: Studji li saru b'ZEPATIER

Studju	Popolazzjoni	Fergħat u t-Tul ta' Żmien tal-Istudju (Numru ta' Individwi Ttrattati)	Dettalji Addizzjonali tal-Istudju
C-EDGE TN (la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	GT 1, 4, 6 TN b'ċirrozi jew mingħajrha	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR* għal 12-il ġimgħa (N=316) • Placebo għal 12-il ġimgħa (N=105) 	Studju kkontrollat bi placebo li fih l-individwi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 3:1 għal: EBR/GZR għal 12-il ġimgħa (grupp bi trattament immedjat [ITG – <i>immediate treatment group</i>]) jew placebo għal 12-il ġimgħa segwit minn trattament fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża b'EBR/GZR għal 12-il ġimgħa (grupp bi trattament ddiferit (DTG – <i>deferred treatment group</i>))
C-EDGE COINFECTION (kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	GT 1, 4, 6 TN b'ċirrozi jew mingħajrha Koinfezzjoni b'HCV/HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR għal 12-il ġimgħa (N=218) 	
C-SURFER (la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	GT 1 TN jew TE b'ċirrozi jew mingħajrha Mard Kroniku tal-Kliwi	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* għal 12-il ġimgħa (N=122) • Placebo għal 12-il ġimgħa (N=113) 	Studju kkontrollat bi placebo f'individwi b'CKD ta' Stadju 4 (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m ²) jew Stadju 5 (eGFR < 15 mL/min/1.73 m ²), inkluz individwi fuq l-emodjalisi, L-individwi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal wiehed mill-gruppi ta' trattament li ġejjin: EBR + GZR għal 12-il ġimgħa (ITG) jew placebo għal 12-il ġimgħa segwit minn trattament fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża b'EBR/GZR għal 12-il ġimgħa (DTG). Barra dan, 11-il individwu rċiew EBR + GZR għal 12-il ġimgħa (fergħa ta' PK intensiva) fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kieu jafu li qed tintuża din is-sustanza.

Studju	Popolazzjoni	Fergħat u t-Tul ta' Żmien tal-Istudju (Numru ta' Individwi Ttrattati)	Dettalji Addizzjonali tal-Istudju
C-WORTHY (kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	GT 1, 3 TN b'ċirrozi jew mingħajrha TE li Ma Kellhom l-Ebda Rispons għat-Trattament b'ċirrozi jew mingħajrha TN b'koinfezzjoni b'HCV/HIV-1 mingħajr ċirrozi	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* għal 8, 12, jew 18-il ġimgħa (N=31, 136, u 63, rispettivament) • EBR* + GZR* + RBV† għal 8, 12, jew 18-il ġimgħa (N=60, 152, u 65, rispettivament) 	Studju b'hafna fergħat u hafna stadji. Individwi b'infezzjoni GT 1b mingħajr ċirrozi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jiehdu EBR + GZR b'RBV jew mingħajru għal 8 ġimgħat. Individwi TN b'infezzjoni GT 3 mingħajr ċirrozi ntgħażlu b'mod każwali biex jiehdu EBR + GZR ma' RBV għal 12 jew 18-il ġimgħa. Individwi TN b'infezzjoni GT 1 b'ċirrozi jew mingħajrha (b'koinfezzjoni ta' HCV/HIV-1 jew mingħajrha) jew li ma kienu rrispondew xejn għal peg-IFN + RBV, intgħażlu b'mod każwali biex jiehdu EBR + GZR b'RBV jew mingħajru għal 8, 12 jew 18-il ġimgħa.
C-SCAPE (kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	GT 4, 6 TN mingħajr ċirrozi	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* għal 12-il ġimgħa (N=14) • EBR* + GZR* + RBV† għal 12-il ġimgħa (N=14) 	L-individwi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għall-fergħat tal-istudju.
C-EDGE TE (kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	GT 1, 4, 6 TE b'ċirrozi jew mingħajrha, u b'koinfezzjoni b'HCV/HIV-1 jew mingħajrha	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR għal 12 jew 16-il ġimgħa (N=105 u 105, rispettivament) • EBR/GZR + RBV† għal 12 jew 16-il ġimgħa (N=104 u 106, rispettivament) 	L-individwi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1:1 għall-fergħat tal-istudju.
C-SALVAGE (kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	GT 1 TE bi skeda ta' inibitur ta' HCV protease† b'ċirrozi jew mingħajrha	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* + RBV† għal 12-il ġimgħa (N=79) 	Individwi li ma hadimx fuqhom trattament preċedenti b'boceprevir, simeprevir, jew telaprevir flimkien ma' peg-IFN + RBV ircivew EBR + GZR flimkien ma' RBV għal 12-il ġimgħa.

Studju	Popolazzjoni	Ferghat u t-Tul ta' Żmien tal-Istudju (Numru ta' Individwi Ttrattati)	Detalji Addizzjonali tal-Istudju
C-EDGE COSTAR (la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	GT 1, 4, 6 TN b'cirrozi jew mingħajrha Terapija b'agonist tal-oppju	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR għal 12-il ġimgħa (N=201) • Plaċebo għal 12-il ġimgħa (N=100) 	Studju kkontrollat bi plaċebo li fih l-individwi ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 għal EBR/GZR għal 12-il ġimgħa (ITG) jew plaċebo għal 12-il ġimgħa segwit minn trattament fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu li qed jintuża EBR/GZR għal 12-il ġimgħa (DTG). L-individwi ma ġewx esklużi u ma twaqqfux mill-prova abbażi ta' test pożittiv għad-droga fl-awrina.
MK-5172A-079 (kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża)	GT 1, 4 Individwi pedjatriċi TN jew TE	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR għal 12-il ġimgħa (N=22) 	Studju, mingħajr għażla każwali, bi grupp wiehed, f'individwi pedjatriċi li qatt ma kienu hadu trattament qabel jew li diġà kienu hadu trattament qabel, li kien jinkludi 22 individwu b'età minn 12-il sena sa anqas minn 18-il sena, b'infezzjoni kronika tal-Epatite C (CHC, <i>chronic Hepatitis C</i>) ta' GT 1 jew 4 mingħajr cirrozi li rċievew EBR/GZR għal 12-il ġimgħa.

GT = Ġenotip

TN = Qatt ma Kienu Hadu Trattament Qabel (*Treatment-Naïve*)

TE = Diġà Kienu Hadu Trattament Qabel (*Treatment-Experienced*) (ma hadimx fuqhom trattament preċedenti b'interferon [IFN] jew peginterferon alfa [peg-IFN] b'ribavirin (RBV) jew mingħajru jew ma ttollerawx it-terapija ta' qabel)

* EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = mogħtija flimkien bhala mediċina waħda b'doża fissa;

EBR + GZR = mogħtija flimkien bhala żewġ sustanzi separati

†RBV inghata bid-doża totali ta' 800 mg sa 1,400 mg kuljum abbażi tal-piż tal-ġisem (ara sezzjoni 4.2)

‡ Ma hadimx fuqhom trattament preċedenti b'boceprevir, telaprevir, jew simeprevir flimkien ma' peg-IFN + RBV

Rispons viroloġiku miżmum (SVR - *sustained virologic response*) kien l-iskop finali primarju għall-istudji kollha u kien iddefinit bhala RNA ta' HCV inqas mil-limitu l-aktar baxx ta' kwantifikazzjoni (LLOQ - *lower limit of quantification*: 15-il IU/mL ta' RNA ta' HCV hlief f'C-WORTHY u C-SCAPE [25 IU/mL ta' RNA ta' HCV]) fit-12-il ġimgħa wara l-waqfien tat-trattament (SVR12).

Fost l-individwi infettati bil-ġenotip 1b/1 ieħor, il-medjan tal-età kien 55 sena (firxa: 22 sa 82); 61% kienu rġiel; 60 % kienu Bojod; 20% kienu Suwed jew Amerikani Afrikani; 6% kienu Ispaniċi jew Latino; 82% kienu individwi li qatt ma kienu hadu trattament qabel; 18% kienu individwi li diġà hadu trattament qabel; il-medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem kienet 26 kg/m²; 64 % kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' aktar minn 800,000 UI/mL; 22 % kellhom cirrozi; 71% kellhom alleli IL28B mhux C/C (CT jew TT); 18 % kellhom infezzjoni b'HCV/HIV-1 fl-istess waqt.

Ir-riżultati tat-trattament f'individwi infettati bil-ġenotip 1b ittrattati b'elbasvir/grazoprevir għal 12-il ġimgħa huma pprezentati f'Tabella 9.

Tabella 9: SVR f'individwi[¶] infettati bil-ġenotip 1b[†]

Karatteristiċi fil-Linja Bażi	SVR
	EBR ma' GZR għal 12-il ġimgħa (N=312)
SVR totali	96% (301/312)
Riżultat għall-individwi mingħajr SVR	
Falliment viroloġiku waqt it-trattament*	0% (0/312)
Rikaduta	1% (4/312)
Oħrajn [‡]	2% (7/312)
SVR skont l-istat ta' ċirrożi	
Mhux ċirrotiċi	95% (232/243)
Ċirrotiċi	100% (69/69)

[†]Jinkludi erba' individwi infettati b'sottotipi tal-ġenotip 1 li mhumiex 1a jew 1b.

[¶]Jinkludi individwi minn C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY u C-SURFER.

*Jinkludi individwi b'avvanz viroloġiku.

[‡]Oħrajn jinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers, ma komplewx jiġu segwiti, jew l-individwu waqaf mill-istudju.

Fost l-individwi infettati bil-ġenotip 1a, il-medjan tal-età kien 54 sena (firxa: 19 sa 76); 71% kienu rġiel; 71 % kienu Bojod; 22% kienu Suwed jew Amerikani Afrikani; 9% kienu Ispaniċi jew Latino; 74% kienu individwi li qatt ma kienu ħadu trattament qabel; 26% kienu individwi li diġà ħadu trattament qabel; il-medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem kienet 27 kg/m²; 75 % kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' aktar minn 800,000 UI/mL; 23 % kellhom ċirrożi; 72% kellhom alleli IL28B mhux C/C (CT jew TT); 30 % kellhom infezzjoni b'HCV/HIV-1 fl-istess waqt.

Ir-riżultati tat-trattament f'individwi infettati bil-ġenotip 1a ttrattati b'elbasvir/grazoprevir għal 12-il ġimgħa jew elbasvir/grazoprevir ma' ribavirin għal 16-il ġimgħa huma pprezentati f'Tabella 10.

Tabella 10: SVR f'individwi[¶] infettati bil-ġenotip 1a

Karatteristiċi fil-Linja Bażi	SVR	
	EBR ma' GZR 12-il Ġimgha N=519	EBR ma' GZR + RBV 16-il Ġimgha N=58
SVR totali	93% (483/519)	95% (55/58)
Riżultat għall-individwi mingħajr SVR		
Falliment viroloġiku waqt it-trattament*	1% (3/519)	0% (0/58)
Rikaduta	4% (23/519)	0% (0/58)
Oħrajn [‡]	2% (10/519)	5% (3/58)
SVR skont l-istat ta' ċirrożi		
Mhux ċirrotiċi	93% (379/408)	92% (33/36)
Ċirrotiċi	94% (104/111)	100% (22/22)
SVR skont il-preżenza ta' polimorfizmi ta' NS5A assoċjati ma' rezistenza fil-linja bażi ^{†, §}		
Assenti	97% (464/476)	100% (51/51)
Preżenti	53% (16/30)	100% (4/4)
SVR skont l-ammont ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi		
≤800,000 UI/mL	98% (135/138)	100% (9/9)
>800,000 UI/mL	91% (348/381)	94% (46/49)

[¶]Jinkludi individwi minn C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY u C-SURFER.

*Jinkludi individwi b'avvanz viroloġiku.

[‡] Oħrajn jinkludi individwi li waqfu minhabba avveniment avvers, ma komplewx jiġu segwiti, jew l-individwu waqaf mill-istudju.

[†] Jinkludi individwi b'dejta minn sekwenzar fil-linja bażi u li jew kisbu SVR12 jew issodisfaw kriterji għal falliment viroloġiku.

[§]Polimorfizmi ta' NS5A tal-GT1a: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D, u Y93C/H/N.

Fost l-individwi infettati bil-ġenotip 4, il-medjan tal-età kien 51 sena (firxa: 28 sa 75); 66 % kienu rgjel; 88 % kienu Bojod; 8 % kienu Suwed jew Amerikani Afrikani; 11% kienu Ispaniċi jew Latino; 77% kienu individwi li qatt ma kienu ħadu trattament qabel; 23% kienu individwi li diġà ħadu trattament qabel; il-medja tal-indiċi tal-massa tal-ġisem kienet 25 kg/m²; 56 % kellhom livelli ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi ta' aktar minn 800,000 UI/mL; 22 % kellhom ċirrożi; 73% kellhom alleli IL28B mhux C/C (CT jew TT); 40 % kellhom infezzjoni b'HCV/HIV-1 fl-istess waqt.

Ir-riżultati tat-trattament f'individwi infettati bil-ġenotip 4 ttrattati b'elbasvir/grazoprevir għal 12-il ġimgha jew elbasvir/grazoprevir ma' ribavirin għal 16-il ġimgha huma pprezentati f'Tabella 11.

Tabella 11: SVR f'individwi infettati bil-ġenotip 4

Karatteristiċi fil-Linja Bażi	SVR	
	EBR ma' GZR 12-il Ġimgha N=65	EBR ma' GZR + RBV 16-il Ġimgha N=8
SVR totali	94% (61/65)	100% (8/8)
Riżultat għall-individwi mingħajr SVR		
Falliment viroloġiku waqt it-trattament*	0% (0/65)	0% (0/8)
Rikaduta†	3% (2/65)	0% (0/8)
Oħrajn‡	3% (2/65)	0% (0/8)
SVR skont l-istat ta' ċirrozi		
Mhux ċirrotiċi§	96% (51/53)	100% (4/4)
Ċirrotiċi	83% (10/12)	100% (4/4)
SVR skont l-ammont ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi		
≤800,000 UI/mL‡	93% (27/29)	100% (3/3)
>800,000 UI/mL†	94% (34/36)	100% (5/5)

*Jinkludi individwi minn C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, u C-SCAPE.

*Jinkludi individwi b'avvanz viroloġiku.

†Iż-żewġ individwi li kellhom rikaduta kellhom >800,000 UI/mL ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi

‡Iż-żewġ individwi li ma rrexxielhomx jiksbu SVR għal raġunijiet oħra minbarra falliment viroloġiku kellhom ≤800,000 UI/mL ta' RNA ta' HCV fil-linja bażi.

§Jinkludi individwu 1 bi stat ta' ċirrozi "mhux magħruf" f'C-SCAPE.

Studju kliniku f'individwi b'mard kroniku avvanzat tal-kliwi b'infezzjoni ta' CHC bil-ġenotip 1
Fl-istudju C-SURFER, SVR totali inkiseb f'94 % (115/122) tal-individwi li kienu qed jirċievu EBR + GZR għal 12-il ġimgha.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' ZEPATIER ġiet evalwata fi studju kliniku, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża fi 22 individwu pedjatriku ta' età ta' 12-il sena sa inqas minn 18-il sena li rċievu ZEPATIER għal 12-il ġimgha. Individwi infettati b'HCV GT1a b'sostituzzjonijiet NS5A waħda jew aktar assoċjati ma' rezistenza fil-linja bażi ġew esklużi milli jipparteċipaw fl-istudju.

F'dan l-istudju, individwi li qatt ma kienu ħadu trattament qabel jew li kellhom esperjenza ta' trattament ta' età ta' 12-il sena sa anqas minn 18-il sena b'CHC ta' ġenotip 1 jew 4, mingħajr ċirrozi, ġew ittrattati b'ZEPATIER għal 12-il ġimgha. L-età medjana kienet ta' 13.5 snin (firxa: 12 sa 17); 50 % kienu nisa; 95 % kienu Bojod; il-firxa tal-piżijiet kienet minn 28.1 kg sa 96.5 kg; 95.5 % kellhom ġenotip 1 u 4.5 % kellhom ġenotip 4; 63.6 % qatt ma kienu ħadu trattament qabel, 36.4 % kienu ħadu trattament qabel; 45.5 % kellhom livelli fil-linja bażi tal-HCV RNA ta' aktar minn 800,000 IU/mL. Ir-rata totali ta' SVR12 kienet 100 % (22/22). Is-sigurtà, il-farmakokinetika u l-effikaċja osservati f'dan l-istudju kienu kumparabbli ma' dawk osservati fl-adulti.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti ta' elbasvir/grazoprevir lil individwi infettati b'HCV, l-ogħla konċentrazzjonijiet ta' elbasvir fil-plażma jsehħu f' medjan ta' T_{max} ta' 3 sigħat (firxa ta' 3 sa 6 sigħat); l-ogħla konċentrazzjonijiet ta' grazoprevir fil-plażma jsehħu f' medjan ta' T_{max} ta' sagħtejn (firxa ta' 30 minuta

sa 3 sigħat). Għal elbasvir, il-bijodisponibilità assoluta hija stmata li tkun 32%. Għal grazoprevir, il-bijodisponibilità assoluta wara doża waħda ta' 200 mg varjat minn 15 – 27% u wara haġna doża ta' 200 mg varjat minn 20 – 40%.

Meta mqabbel ma' kondizzjonijiet ta' sawm, l-għoti ta' doża waħda ta' elbasvir/grazoprevir ma' ikla b'ammont kbir ta' xaħam (900 kcal, 500 kcal ġejjin mix-xaħam) lil individwi f'saħħithom wasslet għal tnaqqis fl-AUC_{0-inf} u s-C_{max} ta' elbasvir ta' madwar 11 % u 15 %, rispettivament u židiet fl-AUC_{0-inf} u s-C_{max} ta' grazoprevir ta' madwar 1.5 darbiet u 2.8 darbiet, rispettivament. Dawn id-differenzi fl-esponiment għal elbasvir u grazoprevir mhumiex rilevanti b'mod kliniku; għalhekk, elbasvir/grazoprevir jista' jittiehed mingħajr ma jitqies il-ħin tal-ikel.

Il-farmakokinetika ta' elbasvir hija simili f'individwi f'saħħithom u individwi infettati b'HCV. Esponimenti orali għal grazoprevir huma madwar darbtejn aktar f'individwi infettati b'HCV meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom. Abbaži tal-mudellar farmakokinetiku ta' popolazzjoni f'individwi mhux ċirrotiċi, infettati b'HCV, il-medja ġeometrika tal-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' elbasvir fi stat fiss b'50 mg kienu 2,180 nM•siegħa u 137 nM rispettivament, u l-medja ġeometrika tal-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' grazoprevir fi stat fiss b'100 mg kienu 1,860 nM•siegħa u 220 nM, rispettivament. Wara għoti ta' elbasvir/grazoprevir darba kuljum lil individwi infettati b'HCV, elbasvir u grazoprevir laħqu l-istat fiss f'madwar 6 ijiem.

Distribuzzjoni

Elbasvir u grazoprevir jintrabtu b'mod estensiv (> 99.9 % u 98.8 %, rispettivament) ma' proteini tal-plażma tal-bniedem. Kemm elbasvir kif ukoll grazoprevir jintrabtu mal-albumina tas-serum u mal-glikoproteina α 1-acid tal-bniedem. L-irbit mal-proteini tal-plażma ma jinbidilx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied.

Eliminazzjoni

Il-medja ġeometrika tal-half-life terminali apparenti (medja ġeometrika tal-koeffiċjent ta' varjazzjoni %) hija madwar 24 (24 %) siegħa b'50 mg elbasvir u madwar 31 (34 %) siegħa b'100 mg grazoprevir f'individwi infettati b'HCV.

Metaboliżmu

Elbasvir u grazoprevir huma eliminati b'mod parzjali permezz ta' metaboliżmu ossidattiv, l-aktar permezz ta' CYP3A. Fil-plażma tal-bniedem ma ġew osservati l-ebda metaboliti jicċirkulaw la ta' elbasvir u lanqas ta' grazoprevir.

Tneħħija

Ir-rotta primarja ta' eliminazzjoni ta' elbasvir u grazoprevir hija permezz tal-ippurgar bi kważi d-doża radjutikkettata kollha (> 90 %) miġbura mill-ippurgar meta mqabbla ma' < 1 % fl-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' elbasvir kienet bejn wieħed u ieħor fi proporzjon mad-doża fuq il-firxa ta' 5-100 mg darba kuljum. Il-farmakokinetika ta' grazoprevir ždiedet b'mod aktar minn fi proporzjon mad-doża fuq il-firxa ta' 10-800 mg darba kuljum f'individwi infettati b'HCV.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

F'individwi mhux infettati b'HCV b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) li ma kinux fuq id-dijalisi, il-valuri tal-AUC għal elbasvir u grazoprevir ždiedu b'86 % u 65 %, rispettivament, meta mqabbla ma' individwi mhux infettati b'HCV b'funzjoni normali tal-kliewi (eGFR > 80 mL/min/1.73 m²). F'individwi mhux infettati b'HCV b'indeboliment sever tal-kliewi,

dipendenti fuq id-dijalisi, il-valuri tal-AUC ta' elbasvir u grazoprevir ma kinux mibdula meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. Il-koncentrazzjonijiet ta' elbasvir ma setghux jigu kwantifikati fil-kampjuni tas-soluzzjoni tad-dijalisi. Anqas minn 0.5 % ta' grazoprevir gie rkuprat mis-soluzzjoni tad-dijalisi wara sessjoni ta' 4 sigħat ta' dijalisi.

F'analizi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni f'pazjenti infettati b'HCV, l-AUCs ta' elbasvir u grazoprevir kienu 25 % u 10 % oghla, rispettivament, f'pazjenti dipendenti fuq id-dijalisi u 46 % u 40 % oghla, rispettivament, f'pazjenti li mhumiex dipendenti fuq id-dijalisi b'indeboliment sever tal-kliewi meta mqabbla mal-AUC ta' elbasvir u grazoprevir f'pazjenti mingħajr indeboliment sever tal-kliewi.

Indeboliment epatiku

F'individwi mhux infettati b'HCV b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh A [CP-A], puntegg ta' 5-6), l-AUC_{0-inf} ta' elbasvir tnaqqset b'40% u l-AUC₀₋₂₄ ta' grazoprevir fi stat fiss zdieget b'70 % meta mqabbla ma' individwi f'sahhithom b'karatteristici jaqblu.

F'individwi mhux infettati b'HCV b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B [CP-B], puntegg ta' 7-9) u b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C [CP-C], puntegg ta' 10-15) l-AUC ta' elbasvir naqset bi 28 % u 12 %, rispettivament, filwaqt li l-AUC₀₋₂₄ ta' grazoprevir fi stat fiss zdieget b'5 darbiet u 12-il darba rispettivament, meta mqabbla ma' individwi f'sahhithom b'karatteristici jaqblu (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Analizi PK ta' popolazzjoni ta' pazjenti infettati b'HCV fi studji ta' Fazi 2 u 3 uriet li l-AUC₀₋₂₄ ta' grazoprevir fi stat fiss zdieget b'madwar 65% f'pazjenti infettati b'HCV b'cirrozi kkumpensata (kollha b'CP-A) meta mqabbla ma' pazjenti infettati b'HCV mingħajr cirrozi, filwaqt li l-AUC ta' elbasvir fi stat fiss kienet simili (ara sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' elbasvir u grazoprevir gew evalwati fi 22 individwu pedjatriku ta' eta ta' 12-il sena u akbar li rievew doza ta' ZEPATIER kuljum (50 mg elbasvir/100 mg grazoprevir). L-esponimenti għal elbasvir u grazoprevir f'individwi pedjatriki kienu kumparabbli ma' dawk osservati fl-adulti.

F'individwi pedjatriki ta' eta ta' 12-il sena u akbar, il-medja geometrika tal-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' elbasvir fi stat fiss bid-doza ta' 50 mg kienet ta' 2,410 nM•siegha u 190 nM rispettivament, u l-medja geometrika tal-AUC₀₋₂₄ u s-C_{max} ta' grazoprevir fi stat fiss bid-doza ta' 100 mg kienet ta' 1,450 nM•siegha u 246 nM, rispettivament.

Anzjani

F'analizi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, l-AUCs ta' elbasvir u grazoprevir huma stmata li jkunu 16 % u 45 % oghla, rispettivament, f'individwi b'eta ta' ≥ 65 sena meta mqabbla ma' individwi li għandhom inqas minn 65 sena. Dawn il-bidliet mhumiex rilevanti b'mod kliniku; għalhekk, ma huwa rakkomandat l-ebda agġustament fid-doza ta' elbasvir/grazoprevir abbaži tal-eta (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sess tal-persuna

F'analizi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, l-AUCs ta' elbasvir u grazoprevir huma stmata li jkunu 50 % u 30 % oghla, rispettivament, fin-nisa meta mqabbla mal-irgiel. Dawn il-bidliet mhumiex rilevanti b'mod kliniku; għalhekk, ma huwa rakkomandat l-ebda agġustament fid-doza ta' elbasvir/grazoprevir abbaži tas-sess tal-persuna (ara sezzjoni 4.4).

Piż/BMI

F'analizi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, ma kien hemm l-ebda effett tal-piż fuq il-farmakokinetika ta' elbasvir. L-AUC ta' grazoprevir hija stmata li tkun 15 % oghla f'individwu li jiżen 53 kg meta mqabbel ma' individwu ta' 77 kg. Din il-bidla mhijiex rilevanti b'mod kliniku għal grazoprevir. Għalhekk, ma huwa rakkomandat l-ebda agġustament fid-doza ta' elbasvir/grazoprevir abbaži tal-piż/BMI (ara sezzjoni 4.4).

Razza/Etnicità

F'analisi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni, l-AUCs ta' elbasvir u grazoprevir huma stmati li jkunu 15 % u 50 % oghla, rispettivament, għal Asjatiçi meta mqabbla ma' Bojod. Stimi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' esponiment għal elbasvir u grazoprevir kienu komparabbli bejn Bojod u Suwed/Amerikani Afrikani. Dawn il-bidliet ma kinux rilevanti b'mod kliniku; għalhekk, ma huwa rakkomandat l-ebda agġustament fid-doża ta' elbasvir/grazoprevir abbażi tar-razza/etnicità (ara sezzjoni 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali b'grazoprevir jew elbasvir għall-bnedmin. L-effetti fi studji mhux kliniçi kienu osservati biss f'espożizzjonijiet ikkunsidrati li kienu oghla b'mod suffiċjenti mill-espożizzjoni massima umana li jindika ftit rilevanza għall-użu kliniku. Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kanċer b'grazoprevir u elbasvir.

Żvilupp tal-embriju u tal-fetu u żvilupp wara t-twelid

Elbasvir

Elbasvir ingħata lill-firien u lill-fniek mingħajr ma kkawża effetti avversi fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu jew fuq l-iżvilupp ta' wara t-twelid sal-oghla doži ttestjati (madwar 9 darbiet u 17-il darba aktar mill-esponiment tal-bniedem fil-firien u l-fniek, rispettivament). Elbasvir intwera li jgħaddi mill-plaċenta fil-firien u fil-fniek. Elbasvir ġie eliminat fil-ħalib ta' firien li kienu qed iredgħu b'konċentrazzjonijiet 4 darbiet aktar mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-omm.

Grazoprevir

Grazoprevir ingħata lill-firien u lill-fniek mingħajr ma kkawża effetti avversi fuq l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu jew fuq l-iżvilupp ta' wara t-twelid sal-oghla doži ttestjati (madwar 79 darba u 39 darba aktar mill-esponiment tal-bniedem fil-firien u l-fniek, rispettivament). Grazoprevir intwera li jgħaddi mill-plaċenta fil-firien u l-fniek. Grazoprevir ġie eliminat fil-ħalib ta' firien li kienu qed iredgħu b'konċentrazzjonijiet < 1 aktar mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-omm.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Sodium laurilsulfate
Vitamin E polyethylene glycol succinate
Copovidone
Hypromellose
Microcrystalline cellulose
Mannitol (E421)
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Sodium chloride
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Lactose monohydrate
Hypromellose
Titanium dioxide
Triacetin

Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide iswed (E172)
Carnauba wax

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sakemm tużah biex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Il-pilloli huma ppakkjati f'kartuna li fiha żewġ (2) kards tal-kartun, kull kard tal-kartun fiha (2) folji tal-aluminju b'għadd ta' 7 issiġillati fil-kard tal-kartun għal total ta' 28 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1119/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Lulju 2016
Data tal-aħħar tiġdid: 06 ta' Mejju 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZEPATIER 50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
elbasvir/grazoprevir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg elbasvir u 100 mg grazoprevir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u sodium.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1119/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ZEPATIER

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Portafoll fuq ġewwa

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZEPATIER 50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
elbasvir/grazoprevir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg elbasvir u 100 mg grazoprevir.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose u sodium.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.
T
TL
E
H
Ġ
S
H

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD + logo

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1119/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ZEPATIER

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA INKULLATA ĠOL-PORTAFOLL TA' ĠEWWA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ZEPATIER
elbasvir/grazoprevir
elbasvirum/grazoprevirum

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Logo ta' MSD

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ZEPATIER 50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita elbasvir/grazoprevir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu ZEPATIER u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu ZEPATIER
3. Kif għandek tiehu ZEPATIER
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen ZEPATIER
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu ZEPATIER u għalxiex jintuża

X'inhu ZEPATIER

ZEPATIER huwa mediċina antivirali li fih is-sustanzi attivi elbasvir u grazoprevir.

Għalxiex jintuża ZEPATIER

ZEPATIER jintuża għat-trattament ta' infezzjoni tal-epatite Ċ fit-tul f'adulti u tfal ta' età ta' 12-il sena u akbar li jiżnu tal-anqas 30 kilogramma.

Kif jahdem ZEPATIER

L-epatite Ċ huwa virus li jinfetta l-fwied. Is-sustanzi attivi fil-mediċina jahdmu flimkien billi jimblukaw żewġ proteini differenti li l-virus tal-epatite Ċ jeħtieġ biex jikber u jirriproduċi. Dan jippermetti li l-infezzjoni titneħħa b'mod permanenti mill-ġisem.

ZEPATIER xi drabi jittiehed ma' mediċina oħra, ribavirin.

Huwa importanti ħafna li inti taqra wkoll il-fuljetti tal-mediċini l-oħra li inti se tkun se tiehu ma' ZEPATIER. Jekk inti għandek xi mistoqsijiet dwar il-mediċini tiegħek, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu ZEPATIER

Tihux ZEPATIER jekk:

- inti allergiku għal elbasvir, grazoprevir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- inti għandek ċerti problemi moderati jew severi fil-fwied
- inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:
 - o rifampicin, li s-soltu jingħata għat-tuberkulożi
 - o inibituri ta' HIV protease bħal atazanavir, darunavir, lopinavir saquinavir, jew tipranavir
 - o efavirenz jew etravirine għall-HIV

- elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate jew elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide għall-HIV
- ciclosporin biex iwaqqaf trapjant ta' organu milli jiġi rifjutat mill-ġisem jew biex jitratta mard infjammatorju serju fl-għajnejn, fil-kliewi, fil-gogi jew fil-ġilda
- bosentan għall-pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun
- carbamazepine jew phenytoin, li jintużaw l-aktar għall-epilessija u aċċessjonijiet
- modafinil biex jgħin lil persuni li ma jistgħux jibqgħu imqajmin
- St. John's wort (*Hypericum perforatum*, medicina magħmula mill-ħxejjex) għad-depressjoni jew problemi oħra

Jekk inti qed tiehu ZEPATIER ma' ribavirin, jekk jogħġbok kun ċert li taqra s-sezzjoni "Tihux" tal-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin. Jekk inti m'intix ċert minn xi informazzjoni fil-fuljett ta' tagħrif, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu ZEPATIER jekk inti:

- bħalissa għandek infezzjoni jew kellek infezzjoni preċedenti bil-virus tal-epatite B, minħabba li t-tabib tiegħek jista' jkun irid jimmonitorjak aktar mill-qrib
- qatt hadt medicini għall-epatite Ċ
- għandek xi problemi fil-fwied minbarra l-epatite Ċ
- kellek trapjant tal-fwied
- tbat bid-dijabete. Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ aktar mill-qrib tal-livell ta' glukożju fid-demmm tiegħek u/jew aġġustament tal-medikazzjoni għad-dijabete tiegħek wara li tibda tiehu ZEPATIER. Xi pazjenti bid-dijabete esperjenzaw livelli baxxi ta' zokkor fid-demmm (ipoglicemija) wara li bdew kura b'medicini bħal ZEPATIER
- għandek xi kondizzjonijiet mediċi oħra.

Testijiet tad-demmm

It-tabib tiegħek se jittestjalek id-demmm qabel, waqt u wara t-trattament b'ZEPATIER. Dan biex it-tabib ikun jista':

- jiddeċiedi jekk inti għandekx tiehu ZEPATIER u għal kemm żmien
- jiddeċiedi liema medicini oħra għandek tiehu ma' ZEPATIER u għal kemm żmien
- jiċċekkja għal effetti sekondarji
- jiċċekkja jekk it-trattament tiegħek hadimx u jekk intix ħieles mill-epatite Ċ
- jiċċekkja kif qed jaħdem il-fwied tiegħek – għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti jkollok xi wieħed minn dawn is-sinjali ta' problemi tal-fwied: telf ta' aptit; thossok imdardar jew tirremetti; thossok għajjen jew dgħajjef; il-ġilda jew l-abjad ta' għajnejk jisfaru; bidliet fil-kulur tal-ippurgar tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jkun irid jittestjalek id-demmm biex jiċċekkja kif qed jaħdem il-fwied jekk inti tiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Tfal

ZEPATIER mhux mhuwiex qiegħed biex jintuża fi tfal ta' età ta' anqas minn 12-il sena.

Medicini oħra u ZEPATIER

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar, jew tista' tiehu xi medicini oħra. Dan jinkludi medicini magħmula mill-ħxejjex u medicini li jinkisbu mingħajr ricetta. Żomm lista tal-medicini tiegħek u uriha lit-tabib u lill-ispizjar meta inti ġgħib medicina ġdida.

Hemm xi medicini li **inti m'għandekx tiehu** ma' ZEPATIER. Ara l-lista taħt "Tihux ZEPATIER jekk inti qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin."

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti tiehu xi waħda minn dawn il-medicini li ġejjin:

- ketoconazole mill-halq għal infezzjonijiet bil-fungu
- tacrolimus biex jevita li trapjant ta' organu jiġi rifjutat
- dabigatran biex jevita tghaqqid tad-demmm

- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin, jew lovastatin, biex ibaxxu l-livell ta' kolesterol fid-demm.
- sunitinib biex jittratta ċerti kancers
- warfarin u mediċini oħra simili msejha antagonisiti tal-vitamina K użati biex iraqqu d-demm. It-tabib jaf ikun jeħtieġ iżid il-frekwenza tat-testijiet tad-demm tiegħek biex jiċċekkja kemm id-demm tiegħek jista' jagħqad sew.

Il-funzjoni tal-fwied tiegħek tista' titjieb bi trattament għall-epatite C u għalhekk tista' taffettwa mediċini oħra li huma pproċessati mill-fwied. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jimmonitorja mill-qrib dawn il-mediċini l-oħra li inti tkun qed tieħu u jagħmel aġġustamenti waqt it-terapja b'ZEPATIER.

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn ibiddel il-mediċini tiegħek jew ibiddel id-doża tal-mediċini tiegħek.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert), kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu ZEPATIER.

Tqala u kontraċezzjoni

L-effetti ta' ZEPATIER fit-tqala mhumiex magħrufa. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

ZEPATIER ma'ribavirin

- Inti m'għandekx toħroġ tqila jekk inti qed tieħu ZEPATIER ma' ribavirin. Ribavirin jista' jkun ta' ħsara kbira għal tarbija li għadha ma tweliditx. Dan ifisser li inti u s-sieheb/sieħba tiegħek għandkom tieħu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali jekk ikun hemm xi ċans li inti jew is-sieħba tiegħek tista' toħroġ tqila.
- Inti jew is-sieheb/sieħba tiegħek għandkom tużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt u għal xi żmien wara t-trattament b'ZEPATIER ma' ribavirin. Kellek lit-tabib tiegħek dwar metodi differenti ta' kontraċezzjoni li huma adattati għalik.
- Jekk inti jew is-sieħba tiegħek toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu ZEPATIER ma' ribavirin jew fix-xhur ta' wara, għid lit-tabib tiegħek minnufih.
- Huwa importanti hafna li inti taqra l-informazzjoni dwar tqala u kontraċezzjoni fil-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin. Huwa importanti li kemm in-nisa kif ukoll l-irġiel jaqraw l-informazzjoni.

Treddigh

Kellek lit-tabib tiegħek qabel tieħu ZEPATIER jekk inti qed tredda'. Mhux magħruf jekk iż-żewġ mediċini f'ZEPATIER jgħaddux fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Jekk inti qed tieħu ZEPATIER ma' ribavirin, qis li inti taqra wkoll t-taqsimiet dwar it-Tqala u Treddigh tal-fuljett ta' tagħrif ta' din il-mediċini l-oħra.

Sewqan u thaddimx ta' magni

Issuqx u thaddimx magni jekk inti thossok ghajjien wara li tieħu l-mediċina tiegħek.

ZEPATIER fih lactose

ZEPATIER fih lactose monohydrate. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

ZEPATIER fih sodium

Din il-mediċina fiha 69.85 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull pillola. Dan huwa ekwivalenti għal 3.5% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif ghandek tiehu ZEPATIER

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu ZEPATIER jekk inti qatt hadt xi medicini għall-epatite C jew jekk inti għadek xi kondizzjoni medika ohra.

Kemm ghandek tiehu

Id-doża rakkomandata hija **pillola waħda darba kuljum** mal-ikel jew mingħajru. It-tabib tieghek se jgħidlek għal kemm-il ġimgħa għandek iddum tiehu ZEPATIER.

Ibla' l-pillola shiħa mal-ikel jew mingħajru. Tomgħodx, tfarrakx u taqsamx il-pillola. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk għandek problemi biex tibla' l-pilloli.

Jekk tiehu ZEPATIER aktar milli suppost

Jekk tiehu ZEPATIER aktar milli suppost, kellem lit-tabib tieghek minnufih. Hiu l-pakkett tal-medicina mieghek biex tkun tista' turi lit-tabib tieghek xi tkun hadt.

Jekk tinsa tiehu ZEPATIER

Huwa importanti li ma taqbiżx doża ta' din il-medicina. Jekk taqbez doża, aħdem kemm għadda ħin minn meta kellek tiehu ZEPATIER:

- Jekk għaddew inqas minn 16-il siegħa minn meta kellek tiehu d-doża, hu d-doża maqbuża kemm jista jkun malajr. Imbagħad hu d-doża li jkun imissek fil-ħin tas-soltu.
- Jekk għaddew aktar minn 16-il siegħa minn meta kellek tiehu d-doża, tihux id-doża maqbuża. Stenna u hu d-doża li jmissek fil-ħin tas-soltu.
- M'għandekx tiehu doża doppja (zewġ dozi f'daqqa) biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu.

Tiqafx tiehu ZEPATIER

Tiqafx tiehu din il-medicina sakemm ma jgħidlekx tagħmel dan it-tabib tieghek. Huwa importanti ħafna li inti ttemm il-kors shiħ ta' trattament. Dan jagħti l-medicinia l-aħjar opportunità biex tittratta l-infezzjoni tal-epatite C tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin jistgħu jseħħu b'din il-medicina:

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin.

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- thossok għajjien ħafna (għeja kbira)
- uġiħ ta' ras

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- thossok imdardar/ra (nawsja)
- thossok dgħajjef jew b'nuqqas ta' energija (astinja)
- ħakk
- dijarea
- problemi bl-irqad (insomnja)
- uġiħ fil-ġogi jew ġogi juġġħu u minfuhin
- stitikezza
- thossok stordut/a
- telf t'aptit

- tħossok irritabbli
- uġiġħ fil-muskoli
- uġiġħ fl-istonku
- telf mhux normal ta' xagħar jew ix-xagħar jehfief
- tħossok nervuż/a (ansjetà)
- depressjoni
- ħalq xott
- tirremetti.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju għall-funzjoni tal-fwied

Rappurtar ta' effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen ZEPATIER

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-ippakkjar tal-folja wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ZEPATIER

- **Is-sustanzi attivi huma:** elbasvir u grazoprevir. Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg elbasvir u 100 mg grazoprevir.
- **Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:**
Qalba tal-pillola:
 Sodium laurilsulfate, vitamina E polyethylene glycol succinate, copovidone, hypromellose, microcrystalline cellulose, mannitol (E421), lactose monohydrate, croscarmellose sodium, sodium chloride, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate
Kisja b'rita:
 Lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide, triacetin, iron oxide isfar (E172), iron oxide aħmar (E172), iron oxide iswed (E172), xemgħa carnauba

Kif jidher ZEPATIER u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita huma ta' lewn kannella jagħti fl-isfar, ovali imnaqqxin b'"770" fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola hija twila 21 mm u wiesa 10 mm.

Il-pilloli huma ppakkjati f'kartuna li fiha żewġ kards tal-kartun, kull kard tal-kartun fija 2 folji tal-aluminju b'għadd ta' 7 pilloli l-wahda. Kull kartuna fiha total ta' 28 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Għal kull taġġir dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.