

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg elbasvirja in 100 mg grazoprevirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 87,02 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 69,85 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

Ovalna, 21 mm x 10 mm velika tableta bež barve, ki ima na eni strani vtisnjeno oznako "770", na drugi strani pa je brez oznake.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo ZEPATIER je indicirano za zdravljenje kroničnega hepatitisa C pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 12 let ali več in s telesno maso vsaj 30 kg (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

Za specifično aktivnost glede na genotip virusa hepatitisa C (HCV) glejte poglavji 4.4 in 5.1.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom ZEPATIER mora uvesti in spremljati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov s kroničnim hepatitisom C.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je ena tableta na dan.

Preglednica 1 prikazuje priporočene režime in trajanje zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

**Preglednica 1: Priporočeno zdravljenje kroničnega hepatitisa C z zdravilom ZEPATIER pri bolnikih s kompenzirano cirozo ali brez nje (samo Child-Pugh A)**

genotip HCV	Zdravljenje in trajanje zdravljenja
1a	Zdravilo ZEPATIER 12 tednov  Zdravilo ZEPATIER 16 tednov plus ribavirin <sup>A</sup> – o tem načinu zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki imajo izhodiščno koncentracijo HCV RNA > 800.000 i.e./ml in/ali prisotne specifične polimorfizme NS5A, ki povzročajo najmanj 5-kratno zmanjšanje aktivnosti elbasvirja, saj se tako zmanjša tveganje za neuspeh zdravljenja (glejte poglavje 5.1).
1b	Zdravilo ZEPATIER 12 tednov
4	Zdravilo ZEPATIER 12 tednov  Zdravilo ZEPATIER 16 tednov plus ribavirin <sup>A</sup> – o tem načinu zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, ki imajo izhodiščno koncentracijo HCV RNA > 800.000 i.e./ml, saj se tako zmanjša tveganje za neuspeh zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

<sup>A</sup> V kliničnih študijah pri odraslih je odmerek ribavirina temeljil na telesni masi (< 66 kg = 800 mg/dan, 66 do 80 kg = 1.000 mg/dan, 81 do 105 kg = 1.200 mg/dan, > 105 kg = 1.400 mg/dan) in je bil uporabljen v dveh deljenih odmerkih s hrano.

Za podrobna navodila glede odmerjanja ribavirina, vključno s prilagoditvijo odmerka, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za ribavirin.

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da v 4 urah po zaužitju zdravila bruhamo, vzamejo dodatno tableto do 8 ur pred naslednjim odmerkom. Če se bruhanje pojavi več kot 4 ure po zaužitju zdravila, dodaten odmerek ni potreben.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila ZEPATIER in je od časa, ko po navadi vzame zdravilo, minilo manj kot 16 ur, mora vzeti zdravilo ZEPATIER čim prej, naslednji odmerek pa ob običajnem času. Če je od časa, ko po navadi vzame zdravilo ZEPATIER, minilo že več kot 16 ur, NE SME vzeti izpuščenega odmerka, naslednji odmerek pa mora vzeti po običajnem urniku jemanja. Bolnikom je treba naročiti, da ne smejo vzeti dvojnega odmerka.

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka zdravila ZEPATIER ni potrebna (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Okvara ledvic in končna odpoved ledvic*

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic (vključno z bolniki na hemodializi ali peritonealni dializi) prilagoditev odmerka zdravila ZEPATIER ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child Pugh A) prilagoditev odmerka zdravila ZEPATIER ni potrebna. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child Pugh B ali C) je zdravilo ZEPATIER kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pri prejemnikih darovanih jeter varnost in učinkovitost zdravila ZEPATIER nista bili dokazani.

### *Pediatrična populacija*

Pri pediatričnih bolnikih, starih 12 let ali več in s telesno maso vsaj 30 kg, odmerka zdravila ZEPATIER ni treba prilagoditi (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Varnost in učinkovitost zdravila ZEPATIER pri otrocih, starih manj kot 12 let, nista bili dokazani.

### Način uporabe

za peroralno uporabo

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele in se jih lahko vzame s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh B ali C) (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sočasna uporaba z zaviralci transportnega polipeptida organskih anionov 1B (OATP1B), kot so rifampicin, atazanavir, darunavir, lopinavir, sakvinavir, tipranavir, kobicistat ali ciklosporin (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Sočasna uporaba z induktorji citokroma P450 3A (CYP3A) ali P-glikoproteina (P-gp), kot so efavirenz, fenitoin, karbamazepin, bosentan, etravirin, modafinil ali šentjanževka (*Hypericum perforatum*) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Zvišanje ALT

Deleži zakasnelega zvišanja ALT med zdravljenjem so neposredno povezani s plazemsko izpostavljenostjo grazoprevirju. V kliničnih študijah z zdravilom ZEPATIER v kombinaciji z ribavirinom ali brez njega so zvišanja ALT na več kot 5-krat nad zgornjo normalno mejo (ZNM) zabeležili pri < 1 % preiskovancev (glejte poglavje 4.8). Večji deleži zakasnelega zvišanja ALT so se pojavili pri ženskah (2 % [11/652]), Azijcih (2 % [4/165]) in preiskovancih, starih ≥ 65 let (2 % [3/187]) (glejte poglavji 4.8 in 5.2). Zakasnela zvišanja ALT so se po navadi pojavila v 8. tednu zdravljenja ali kasneje.

Laboratorijske teste za oceno delovanja jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, v 8. tednu zdravljenja in še glede na klinične indikacije. Če traja zdravljenje 16 tednov, je treba dodatno laboratorijsko preiskavo jetrnih testov opraviti v 12. tednu zdravljenja.

- Bolnikom je treba naročiti, naj se takoj posvetujejo z zdravnikom, če se pri njih pojavi utrujenost, splošna oslabeledost, pomanjkanje apetita, navzea in bruhanje, zlatenica ali svetlo blato.
- Če so vrednosti ALT potrjeno višje od 10-krat nad ZNM, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja z zdravilom ZEPATIER.
- Če zvišanje ALT spremljajo znaki ali simptomi vnetja jeter ali zvišan konjugiran bilirubin, alkalna fosfataza ali internacionalno normalizirano razmerje (INR), je treba zdravljenje z zdravilom ZEPATIER ukiniti.

#### Za genotip specifična aktivnost

Učinkovitost zdravila ZEPATIER pri genotipih HCV 2, 3, 5 in 6 ni bila dokazana. Zdravilo ZEPATIER ni priporočljivo za bolnike, okužene s temi genotipi.

## Ponovno zdravljenje

Učinkovitost zdravila ZEPATIER ni bila dokazana pri bolnikih, predhodno izpostavljenih zdravilu ZEPATIER ali zdravilom iz istih skupin, kot zdravilo ZEPATIER (zaviralci NS5A ali NS3/4A, razen telaprevirja, simeprevirja, boceprevirja) (glejte poglavje 5.1).

## Medsebojno delovanje z zdravili

Sočasna uporaba zdravila ZEPATIER in zaviralcev OATP1B je kontraindicirana, ker lahko pomembno zviša koncentracijo grazoprevirja v plazmi.

Sočasna uporaba zdravila ZEPATIER in induktorjev CYP3A ali P-gp je kontraindicirana, ker lahko pomembno zniža koncentracijo elbasvirja in grazoprevirja v plazmi in lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila ZEPATIER (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 5.2).

Sočasna uporaba zdravila ZEPATIER in močnih zaviralcev CYP3A zviša koncentracijo elbasvirja in grazoprevirja in zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

## Sočasna okužba s HCV/HBV (virusom hepatitisa B)

Med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravili z direktnim delovanjem na viruse so poročali o reaktivaciji virusa hepatitisa B (HBV), nekateri primeri so bili smrtni. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja izvesti presejanje za HBV. Pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV/HCV obstaja tveganje za reaktivacijo HBV, zato jih je treba spremljati in zdraviti po trenutno veljavnih kliničnih smernicah.

## Uporaba pri sladkornih bolnikih

Pri sladkornih bolnikih se lahko po začetku zdravljenja okužbe s HCV z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom izboljša nadzor nad sladkorjem, kar ima lahko za posledico simptomatsko hipoglikemijo. Pri sladkornih bolnikih, ki so se začeli zdraviti z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom, je treba zlasti v prvih treh mesecih skrbno spremljati ravni krvnega sladkorja ter po potrebi prilagoditi zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni. O začetku zdravljenja z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom je treba obvestiti zdravnika, odgovornega za zdravljenje sladkorne bolezni pri zadevnem bolniku.

## Pediatrična populacija

Zdravilo ZEPATIER ni indicirano za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let.

## Pomožne snovi

Zdravilo ZEPATIER vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbicijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo ZEPATIER vsebuje 69,85 mg natrija na tableto, kar je enako 3,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Možen vpliv drugih zdravil na zdravilo ZEPATIER

Grazoprevir je substrat prenašalcev zdravil OATP1B. Sočasna uporaba zdravila ZEPATIER z zdravili, ki zavirajo prenašalce OATP1B, je kontraindicirana, ker lahko pomembno zviša koncentracijo grazoprevirja v plazmi (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Elbasvir in grazoprevir sta substrata CYP3A in P-gp. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A ali P-gp z zdravilom ZEPATIER je kontraindicirana, ker lahko zniža koncentracijo elbasvirja in grazoprevirja v plazmi, kar pa lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila ZEPATIER (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zdravila ZEPATIER z močnimi zaviralci CYP3A zviša koncentracijo elbasvirja in grazoprevirja v plazmi in zato sočasna uporaba ni priporočljiva (glejte preglednico 2 in poglavje 4.4). Sočasna uporaba zdravila ZEPATIER z zaviralci P-gp predvidoma minimalno vpliva na koncentracije zdravila ZEPATIER v plazmi.

Možnosti, da je grazoprevir substrat za protein odpornosti pri raku dojke (BCRP – *breast cancer resistance protein*), ni mogoče izključiti.

#### Možen vpliv zdravila ZEPATIER na druga zdravila

Elbasvir in grazoprevir pri človeku zavirata prenašalni BCRP v črevesu in lahko zvišata koncentracijo sočasno uporabljenih substratov BCRP v plazmi. Elbasvir *in vitro* ne zavira CYP3A, grazoprevir pa ga pri človeku zavira šibko. Sočasna uporaba z grazoprevirjem ni klinično pomembno povečala izpostavljenosti substratom CYP3A. Odmerka substratov CYP3A med sočasno uporabo z zdravilom ZEPATIER zato ni treba prilagoditi.

Elbasvir pri človeku minimalno zavira P-gp v črevesu in ne povzroči klinično pomembnega zvišanja koncentracije digoksina (ki je substrat P-gp); AUC v plazmi poveča za 11 %. Glede na podatke *in vitro* grazoprevir ni zaviralec P-gp. Elbasvir in grazoprevir pri človeku ne zavirata OATP1B. Na podlagi podatkov *in vitro* ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravila ZEPATIER kot zaviralca drugih encimov CYP, UGT1A1, esteraz (CES1, CES2 in CatA), OAT1, OAT3 in OCT2. Glede na podatke *in vitro* ni mogoče izključiti možnosti, da GZR (grazoprevir) zavira BSEP. Glede na podatke *in vitro* ni verjetno, da bi večkratni odmerki elbasvirja ali grazoprevirja inducirali presnovo zdravil, katerih presnova poteka z izooblikami CYP.

#### Bolniki, ki se zdravijo z antagonisti vitamina K

Ker se delovanje jeter v času zdravljenja z zdravilom ZEPATIER lahko spremeni, se priporoča natančno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR).

#### Vpliv zdravljenja z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom na zdravila, ki se presnavljajo v jetrih

Grazoprevir šibko zavira CYP3A, zato se lahko zviša koncentracija substratov CYP3A. Poleg tega lahko izboljšanje jetrne funkcije med zdravljenjem z neposredno delujočim protivirusnim zdravilom zaradi očistka virusa HCV zniža plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati CYP3A. Med zdravljenjem bosta zato morda potrebna skrbno spremljanje in potencialna prilagoditev odmerka substratov CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. zaviralci kalcinevrina), saj se koncentracije zdravila lahko spreminjajo (glejte Preglednico 2).

#### Medsebojno delovanje med zdravilom ZEPATIER in drugimi zdravili

Preglednica 2 prikazuje seznam ocenjenih ali možnih medsebojnih delovanj z zdravili. Puščica navzgor "↑" oziroma puščica navzdol "↓" predstavljata spremembo izpostavljenosti, ki zahteva spremljanje ali prilagoditev odmerka tega zdravila, ali da sočasna uporaba ni priporočljiva oziroma je kontraindicirana. Vodoravna puščica "↔" predstavlja, da ne gre za klinično pomembno spremembo izpostavljenosti.

Opisana medsebojna delovanja zdravil temeljijo na izsledkih študij zdravila ZEPATIER ali elbasvirja (EBR) ali grazoprevirja (GZR) samega, oziroma gre za predvidena medsebojna delovanja, ki se lahko pojavijo z elbasvirjem ali grazoprevirjem. Ta preglednica ne vsebuje vseh medsebojnih delovanj.

**Preglednica 2: Medsebojno delovanje in priporočila glede odmerkov med uporabo z drugimi zdravili**

Zdravila po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracijo zdravil. Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ali C <sub>24</sub> (verjeten mehanizem medsebojnega delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom ZEPATIER
<b>ZDRAVILA ZA ZMANJŠEVANJE KISLINE</b>		
<i>Antagonisti receptorjev H<sub>2</sub></i>		
Famotidin (20 mg enkratni odmerek)/elbasvir (50 mg enkratni odmerek)/grazoprevir (100 mg enkratni odmerek)	↔ elbasvir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C <sub>max</sub> 1,11 (0,98; 1,26) C <sub>24</sub> 1,03 (0,91; 1,17)  ↔ grazoprevir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C <sub>max</sub> 0,89 (0,71; 1,11) C <sub>24</sub> 1,12 (0,97; 1,30)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<i>Zaviralci protonske črpalke</i>		
Pantoprazol (40 mg enkrat na dan)/elbasvir (50 mg enkratni odmerek)/grazoprevir (100 mg enkratni odmerek)	↔ elbasvir AUC 1,05 (0,93; 1,18) C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,14) C <sub>24</sub> 1,03 (0,92; 1,17)  ↔ grazoprevir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C <sub>max</sub> 1,10 (0,89; 1,37) C <sub>24</sub> 1,17 (1,02; 1,34)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<i>Antacidi</i>		
Aluminijev ali magnezijev hidroksid; kalcijev karbonat	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↔ elbasvir ↔ grazoprevir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>ANTIARITMIKI</b>		
Digoksin (0,25 mg enkratni odmerek)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)	↔ digoksin AUC 1,11 (1,02; 1,22) C <sub>max</sub> 1,47 (1,25; 1,73)  (zaviranje P-gp)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
Dabigatran eteksilat	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↑ dabigatran  (zaviranje P-gp)	Med sočasno uporabo z elbasvirjem se koncentracije dabigatrana lahko zvišajo, kar lahko poveča tveganje za krvavitve. Priporočljivo je klinično in laboratorijsko spremljanje.
Antagonisti vitamina K	Medsebojnega delovanja niso proučevali.	Pri vseh antagonistih vitamina K se priporoča natančno spremljanje vrednosti INR. Razlog za to so spremembe delovanja jeter pri zdravljenju z zdravilom ZEPATIER.
<b>ANTI-KONVULZIVI</b>		
Karbamazepin Fenitoin	Medsebojno delovanje ni raziskano. Pričakovano: ↓ elbasvir ↓ grazoprevir  (indukcija CYP3A ali P-gp)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracijo zdravil. Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ali C <sub>24</sub> (verjeten mehanizem medsebojnega delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom ZEPATIER
<b>ANTIMIKOTIKI</b>		
Ketokonazol		
(400 mg peroralno enkrat na dan)/elbasvir (50 mg enkratni odmerek)	↔ elbasvir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C <sub>max</sub> 1,29 (1,00; 1,66) C <sub>24</sub> 1,89 (1,37; 2,60)	Sočasna uporaba ni priporočljiva.
(400 mg peroralno enkrat na dan)/grazoprevir (100 mg enkratni odmerek)	↑ grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C <sub>max</sub> 1,13 (0,77; 1,67)  (zaviranje CYP3A)	
<b>ZDRAVILA PROTI MIKOBakterIJAM</b>		
Rifampicin		
(600 mg enkratni odmerek i.v.)/elbasvir (50 mg enkratni odmerek)	↔ elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C <sub>max</sub> 1,41 (1,18; 1,68) C <sub>24</sub> 1,31 (1,12; 1,53)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
(600 mg enkratni odmerek i.v.)/grazoprevir (200 mg enkratni odmerek)	↑ grazoprevir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C <sub>max</sub> 10,94 (8,92; 13,43) C <sub>24</sub> 1,77 (1,40; 2,24)  (zaviranje OATP1B)	
(600 mg peroralno enkrat na dan)/elbasvir (50 mg enkratni odmerek)	↔ elbasvir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C <sub>max</sub> 1,29 (1,06; 1,58) C <sub>24</sub> 1,21 (1,03; 1,43)	
(600 mg peroralni enkratni odmerek)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↑ grazoprevir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C <sub>max</sub> 6,52 (5,16; 8,24) C <sub>24</sub> 1,31 (1,12; 1,53)  (zaviranje OATP1B)	
(600 mg peroralno enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↔ grazoprevir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C <sub>max</sub> 1,16 (0,82; 1,65) C <sub>24</sub> 0,10 (0,07; 0,13)  (zaviranje OATP1B in indukcija CYP3A)	
<b>ZDRAVILA PROTI ASTMI</b>		
Montelukast (10 mg enkratni odmerek)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↔ montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81; 1,06) C <sub>24</sub> 1,39 (1,25; 1,56)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>ANTAGONISTI ENDOTELINA</b>		
Bosentan	Medsebojno delovanje ni raziskano. <i>Pričakovano:</i> ↓ elbasvir ↓ grazoprevir  (indukcija CYP3A ali P-gp)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.



Zdravila po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracijo zdravil. Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ali C <sub>24</sub> (verjeten mehanizem medsebojnega delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom ZEPATIER
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE HCV</b>		
Sofosbuvir (400 mg enkratni odmerek sofosbuvirja)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↔ sofosbuvir AUC 2,43 (2,12; 2,79) C <sub>max</sub> 2,27 (1,72; 2,99)  ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05; 1,21) C <sub>max</sub> 0,87 (0,78; 0,96) C <sub>24</sub> 1,53 (1,43; 1,63)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA</b>		
Šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Medsebojno delovanje ni raziskano. <i>Pričakovano:</i> ↓ elbasvir ↓ grazoprevir  (indukcija CYP3A ali P-gp)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE HBV IN HIV: NUKLEOT(Z)IDNI ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE</b>		
Dizoproksiltenofovirijev fumarat		
(300 mg enkrat na dan)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)	↔ elbasvir AUC 0,93 (0,82; 1,05) C <sub>max</sub> 0,88 (0,77; 1,00) C <sub>24</sub> 0,92 (0,18; 1,05)  ↔ tenofovir AUC 1,34 (1,23; 1,47) C <sub>max</sub> 1,47 (1,32; 1,63) C <sub>24</sub> 1,29 (1,18; 1,41)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
(300 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↔ grazoprevir AUC 0,86 (0,55; 1,12) C <sub>max</sub> 0,78 (0,51; 1,18) C <sub>24</sub> 0,89 (0,78; 1,01)  ↔ tenofovir AUC 1,18 (1,09; 1,28) C <sub>max</sub> 1,14 (1,04; 1,25) C <sub>24</sub> 1,24 (1,10; 1,39)	
(300 mg enkrat na dan)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)/grazoprevir (100 mg enkrat na dan)	↔ tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C <sub>max</sub> 1,14 (0,95; 1,36) C <sub>24</sub> 1,23 (1,09; 1,40)	
Lamivudin Abakavir Entekavir	Medsebojno delovanje ni raziskano. <i>Pričakovano:</i> ↔ elbasvir ↔ grazoprevir ↔ lamivudin ↔ abakavir ↔ entekavir	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Vplivi na koncentracijo zdravil. Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> ali C<sub>24</sub> (verjeten mehanizem medsebojnega delovanja)</b>	<b>Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom ZEPATIER</b>
Emtricitabin (200 mg enkrat na dan)	Medsebojno delovanje raziskano med uporabo kombinacije elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoprosiltenofovirijev fumarat v fiksni odmerkih.  ↔ emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C <sub>max</sub> 0,96 (0,90; 1,02) C <sub>24</sub> 1,19 (1,13; 1,25)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE HIV: ZAVIRALCI PROTEAZ</b>		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg enkrat na dan)/ritonavir (100 mg enkrat na dan)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)	↑ elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C <sub>max</sub> 4,15 (3,46; 4,97) C <sub>24</sub> 6,45 (5,51; 7,54)  (kombinacija mehanizmov vključno z zaviranjem CYP3A)  ↔ atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C <sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) C <sub>24</sub> 1,15 (1,02; 1,29)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
(300 mg enkrat na dan)/ritonavir (100 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↑ grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C <sub>max</sub> 6,24 (4,42; 8,81) C <sub>24</sub> 11,64 (7,96; 17,02)  (kombinacija zaviranja OATP1B in CYP3A)  ↔ atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C <sub>max</sub> 1,12 (1,01; 1,24) C <sub>24</sub> 1,23 (1,13; 2,34)	
Darunavir/ritonavir		
(600 mg dvakrat na dan)/ritonavir (100 mg dvakrat na dan)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)	↔ elbasvir AUC 1,66 (1,35; 2,05) C <sub>max</sub> 1,67 (1,36; 2,05) C <sub>24</sub> 1,82 (1,39; 2,39)  ↔ darunavir AUC 0,95 (0,86; 1,06) C <sub>max</sub> 0,95 (0,85; 1,05) C <sub>12</sub> 0,94 (0,85; 1,05)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracijo zdravil. Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ali C <sub>24</sub> (verjeten mehanizem medsebojnega delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom ZEPATIER
(600 mg dvakrat na dan)/ritonavir (100 mg dvakrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↑ grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C <sub>max</sub> 5,27 (4,04; 6,86) C <sub>24</sub> 8,05 (6,33; 10,24)  (kombinacija zaviranja OATP1B in CYP3A)  ↔ darunavir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C <sub>max</sub> 1,10 (0,96; 1,25) C <sub>12</sub> 1,00 (0,85; 1,18)	
<b>Lopinavir/ritonavir</b>		
(400 mg dvakrat na dan)/ritonavir (100 mg dvakrat na dan)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)	↑ elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C <sub>max</sub> 2,87 (2,29; 3,58) C <sub>24</sub> 4,58 (3,72; 5,64)  (kombinacija mehanizmov vključno z zaviranjem CYP3A)  ↔ lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,13) C <sub>12</sub> 1,07 (0,97; 1,18)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
(400 mg dvakrat na dan)/ritonavir (100 mg dvakrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↑ grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C <sub>max</sub> 7,31 (5,65; 9,45) C <sub>24</sub> 21,70 (12,99; 36,25)  (kombinacija zaviranja OATP1B in CYP3A)  ↔ lopinavir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C <sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,08) C <sub>12</sub> 0,97 (0,81; 1,15)	
Sakvinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	Medsebojno delovanje ni raziskano. <i>Pričakovano:</i> ↑ grazoprevir  (kombinacija mehanizmov vključno z zaviranjem CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE HIV: NENUKLEOZIDNI ZAVIRALCI REVERZNE TRANSKRIPTAZE HIV</b>		
<b>Efavirenz</b>		
(600 mg enkrat na dan)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)	↓ elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C <sub>max</sub> 0,55 (0,41; 0,73) C <sub>24</sub> 0,41 (0,28; 0,59)  (indukcija CYP3A ali P-gp)  ↔ efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C <sub>max</sub> 0,74 (0,67; 0,82) C <sub>24</sub> 0,91 (0,87; 0,96)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracijo zdravil. Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ali C <sub>24</sub> (verjeten mehanizem medsebojnega delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom ZEPATIER
(600 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↓grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C <sub>max</sub> 0,13 (0,09; 0,19) C <sub>24</sub> 0,31 (0,25; 0,38)  (indukcija CYP3A in P-gp)  ↔ efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C <sub>max</sub> 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>24</sub> 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirin	Medsebojno delovanje ni raziskano. <i>Pričakovano:</i> ↓ elbasvir ↓ grazoprevir  (indukcija CYP3A ali P-gp)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
Rilpivirin (25 mg enkrat na dan)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↔ elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C <sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,16) C <sub>24</sub> 1,04 (0,98; 1,11)  ↔ grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) C <sub>24</sub> 1,00 (0,93; 1,07)  ↔ rilpivirin AUC 1,13 (1,07; 1,20) C <sub>max</sub> 1,07 (0,97; 1,17) C <sub>24</sub> 1,16 (1,09; 1,23)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE HIV: ZAVIRALCI INTEGRAZE</b>		
Dolutegravir (50 mg enkratni odmerki)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↔ elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C <sub>max</sub> 0,97 (0,89; 1,05) C <sub>24</sub> 0,98 (0,93; 1,03)  ↔ grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C <sub>max</sub> 0,64 (0,44; 0,93) C <sub>24</sub> 0,86 (0,79; 0,93)  ↔ dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C <sub>max</sub> 1,22 (1,05; 1,40) C <sub>24</sub> 1,14 (0,95; 1,36)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Raltegravir (400 mg enkratni odmerki)/elbasvir (50 mg enkratni odmerki)	↔ elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,29) C <sub>24</sub> 0,80 (0,55; 1,16)  ↔ raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C <sub>max</sub> 1,09 (0,83; 1,44) C <sub>12</sub> 0,99 (0,80; 1,22)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracijo zdravil. Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ali C <sub>24</sub> (verjeten mehanizem medsebojnega delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom ZEPATIER
(400 mg dvakrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↔ grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C <sub>max</sub> 0,85 (0,62; 1,16) C <sub>24</sub> 0,90 (0,82; 0,99)  ↔ raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C <sub>max</sub> 1,46 (0,78; 2,73) C <sub>12</sub> 1,47 (1,08; 2,00)	
<b>PROTIVIRUSNA ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE HIV: DRUGA ZDRAVILA</b>		
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoprosiltenofovirijev fumarat (kombinacija fiksnih odmerkov)		
elvitegravir (150 mg enkrat na dan)/kobicistat (150 mg enkrat na dan)/emtricitabin (200 mg enkrat na dan)/dizoprosiltenofovirijev fumarat (300 mg enkrat na dan)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)/grazoprevir (100 mg enkrat na dan)	↑ elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C <sub>max</sub> 1,91 (1,77; 2,05) C <sub>24</sub> 2,38 (2,19; 2,60)  (zaviranje CYP3A in OATP1B)  ↑ grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C <sub>max</sub> 4,59 (3,70; 5,69) C <sub>24</sub> 2,78 (2,48; 3,11)  (zaviranje CYP3A in OATP1B)  ↔ elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C <sub>max</sub> 1,02 (0,93; 1,11) C <sub>24</sub> 1,31 (1,11; 1,55)  ↔ kobicistat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C <sub>max</sub> 1,39 (1,29; 1,50)  ↔ emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C <sub>max</sub> 0,96 (0,90; 1,02) C <sub>24</sub> 1,19 (1,13; 1,25)  ↔ tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C <sub>max</sub> 1,25 (1,14; 1,37) C <sub>24</sub> 1,20 (1,15; 1,26)	Sočasna uporaba z zdravilom ZEPATIER je kontraindicirana.
<b>ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-CoA</b>		
Atorvastatin		
(20 mg enkratni odmerek)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↑ atorvastatin AUC 3,00 (2,42; 3,72) C <sub>max</sub> 5,66 (3,39; 9,45)  (predvsem zaradi zaviranja črevesne BCRP)  ↔ grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C <sub>max</sub> 1,26 (0,83; 1,90) C <sub>24</sub> 1,11 (1,00; 1,23)	Odmerek atorvastatina med sočasno uporabo z zdravilom ZEPATIER ne sme preseči dnevnega odmerka 20 mg.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracijo zdravil. Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ali C <sub>24</sub> (verjeten mehanizem medsebojnega delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom ZEPATIER
(10 mg enkratni odmerek)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↑ atorvastatin AUC 1,94 (1,63; 2,33) C <sub>max</sub> 4,34 (3,10; 6,07) C <sub>24</sub> 0,21 (0,17; 0,26)	
Rosuvastatin		
(10 mg enkratni odmerek)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↑ rosuvastatin AUC 1,59 (1,33; 1,89) C <sub>max</sub> 4,25 (3,25; 5,56) C <sub>24</sub> 0,80 (0,70; 0,91)  (zaviranje črevesne BCRP)  ↔ grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C <sub>max</sub> 1,13 (0,77; 1,65) C <sub>24</sub> 0,93 (0,84; 1,03)	Odmerek rosuvastatina med sočasno uporabo z zdravilom ZEPATIER ne sme preseči dnevnega odmerka 10 mg.
(10 mg enkratni odmerek)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↑ rosuvastatin AUC 2,26 (1,89; 2,69) C <sub>max</sub> 5,49 (4,29; 7,04) C <sub>24</sub> 0,98 (0,84; 1,13)  (zaviranje črevesne BCRP)  ↔ elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C <sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,26) C <sub>24</sub> 0,96 (0,86; 1,08)  ↔ grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C <sub>max</sub> 0,97 (0,63; 1,50) C <sub>24</sub> 0,95 (0,87; 1,04)	
Fluvastatin Lovastatin Simvastatin	Medsebojno delovanje ni raziskano. <i>Pričakovano:</i> ↑ fluvastatin (predvsem zaradi zaviranja črevesne BCRP)  ↑ lovastatin (zaviranje CYP3A)  ↑ simvastatin (predvsem zaradi zaviranja črevesne BCRP in zaviranja CYP3A)	Odmerek fluvastatina, lovastatina ali simvastatina med sočasno uporabo z zdravilom ZEPATIER ne sme preseči dnevnega odmerka 20 mg.
Pitavastatin (1 mg enkratni odmerek)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↔ pitavastatin AUC 1,11 (0,91; 1,34) C <sub>max</sub> 1,27 (1,07; 1,52)  ↔ grazoprevir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C <sub>max</sub> 0,72 (0,57; 0,92) C <sub>24</sub> 0,91 (0,82; 1,01)	Priprilagoditev odmerka ni potrebna.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracijo zdravil. Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ali C <sub>24</sub> (verjeten mehanizem medsebojnega delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom ZEPATIER
Pravastatin (40 mg enkratni odmerki)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	<p>↔ pravastatin AUC 1,33 (1,09; 1,64) C<sub>max</sub> 1,28 (1,05; 1,55)</p> <p>↔ elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C<sub>max</sub> 0,97 (0,89; 1,05) C<sub>24</sub> 0,97 (0,92; 1,02)</p> <p>↔ grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C<sub>max</sub> 1,42 (1,00; 2,03) C<sub>24</sub> 1,07 (0,99; 1,16)</p>	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>IMUNOSUPRESIVI</b>		
Ciklosporin (400 mg enkratni odmerki)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	<p>↔ elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C<sub>max</sub> 1,95 (1,84; 2,07) C<sub>24</sub> 2,21 (1,98; 2,47)</p> <p>↑ grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C<sub>max</sub> 17,00 (12,94; 22,34) C<sub>24</sub> 3,39 (2,82; 4,09)</p> <p>(deloma zaradi zaviranja OATP1B in CYP3A)</p> <p>↔ ciklosporin AUC 0,96 (0,90; 1,02) C<sub>max</sub> 0,90 (0,85; 0,97) C<sub>12</sub> 1,00 (0,92; 1,08)</p>	Sočasna uporaba je kontraindicirana.
Mofetilmikofenolat (1.000 mg enkratni odmerki)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	<p>↔ elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C<sub>max</sub> 1,07 (0,98; 1,16) C<sub>24</sub> 1,05 (0,97; 1,14)</p> <p>↔ grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C<sub>max</sub> 0,58 (0,42; 0,82) C<sub>24</sub> 0,97 (0,89; 1,06)</p> <p>↔ mikofenolna kislina AUC 0,95 (0,87; 1,03) C<sub>max</sub> 0,85 (0,67; 1,07)</p>	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Vplivi na koncentracijo zdravil. Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> ali C<sub>24</sub> (verjeten mehanizem medsebojnega delovanja)</b>	<b>Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom ZEPATIER</b>
Prednizon (40 mg enkratni odmerki)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	<p>↔ elbasvir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C<sub>max</sub> 1,25 (1,16; 1,35) C<sub>24</sub> 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C<sub>max</sub> 1,34 (1,10; 1,62) C<sub>24</sub> 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ prednizon AUC 1,08 (1,00; 1,17) C<sub>max</sub> 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ prednizolon AUC 1,08 (1,01; 1,16) C<sub>max</sub> 1,04 (0,99; 1,09)</p>	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Takrolimus (2 mg enkratni odmerki)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	<p>↔ elbasvir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C<sub>max</sub> 0,99 (0,88; 1,10) C<sub>24</sub> 0,92 (0,83; 1,02)</p> <p>↔ grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C<sub>max</sub> 1,07 (0,83; 1,37) C<sub>24</sub> 0,94 (0,87; 1,02)</p> <p>↑ takrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C<sub>max</sub> 0,60 (0,52; 0,69) C<sub>12</sub> 1,70 (1,49; 1,94)</p> <p>(zaviranje CYP3A)</p>	Po začetku sočasne uporabe so priporočljive pogoste kontrole koncentracije takrolimusa v polni krvi, sprememb delovanja ledvic in neželenih učinkov povezanih s takrolimusom. Med zdravljenjem bo morda potrebno natančno spremljanje in potencialna prilagoditev odmerka takrolimusa, saj se zaradi očistka virusa HCV koncentracija zdravila lahko zmanjša.
<b>ZAVIRALEC KINAZE</b>		
sunitinib	Medsebojno delovanje ni raziskano. <i>Pričakovano:</i> ↑ sunitinib  (verjetno zaradi zaviranja črevesne BCRP)	Sočasna uporaba zdravila ZEPATIER s sunitinibom lahko zviša koncentracije sunitiniba, kar lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov povezanih s sunitinibom. Pri uporabi je potrebna previdnost. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka sunitiniba.
<b>NADOMESTNO ZDRAVLJENJE Z OPIOIDI</b>		
Buprenorfin/nalokson		
(8 mg/2 mg enkratni odmerki)/elbasvir (50 mg enkratni odmerki)	<p>↔ elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C<sub>max</sub> 1,13 (0,87; 1,46) C<sub>24</sub> 1,22 (0,99; 1,51)</p> <p>↔ buprenorfin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C<sub>max</sub> 0,94 (0,82; 1,08) C<sub>24</sub> 0,98 (0,88; 1,09)</p> <p>↔ nalokson AUC 0,88 (0,76; 1,02) C<sub>max</sub> 0,85 (0,66; 1,09)</p>	Prilagoditev odmerka ni potrebna.



<b>Zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Vplivi na koncentracijo zdravil. Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> ali C<sub>24</sub> (verjeten mehanizem medsebojnega delovanja)</b>	<b>Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom ZEPATIER</b>
(8-24 mg/2-6 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	<p>↔ grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C<sub>max</sub> 0,76 (0,40; 1,44) C<sub>24</sub> 0,69 (0,54; 0,88)</p> <p>↔ buprenorfin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C<sub>max</sub> 0,90 (0,76; 1,07)</p>	
<b>Metadon</b>		
(20-120 mg enkrat na dan)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)	<p>↔ R-metadon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C<sub>max</sub> 1,07 (0,95; 1,20) C<sub>24</sub> 1,10 (0,96; 1,26)</p> <p>↔ S-metadon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C<sub>max</sub> 1,09 (0,95; 1,25) C<sub>24</sub> 1,20 (0,98; 1,47)</p>	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
(20-150 mg enkrat na dan)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	<p>↔ R-metadon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C<sub>max</sub> 1,03 (0,96; 1,11)</p> <p>↔ S-metadon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C<sub>max</sub> 1,15 (1,07; 1,25)</p>	
<b>PERORALNI KONTRACEPATIVI</b>		
<b>Etinilestradiol (EE)/levonorgestrel (LNG)</b>		
(0,03 mg EE/0,15 mg LNG enkratni odmerki)/elbasvir (50 mg enkrat na dan)	<p>↔ EE AUC 1,01 (0,97; 1,05) C<sub>max</sub> 1,10 (1,05; 1,16)</p> <p>↔ LNG AUC 1,14 (1,04; 1,24) C<sub>max</sub> 1,02 (0,95; 1,08)</p>	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
(0,03 mg EE/0,15 mg LNG enkratni odmerki)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	<p>↔ EE AUC 1,10 (1,05; 1,14) C<sub>max</sub> 1,05 (0,98; 1,12)</p> <p>↔ LNG AUC 1,23 (1,15; 1,32) C<sub>max</sub> 0,93 (0,84; 1,03)</p>	
<b>VEZALCI FOSFATOV</b>		
Kalcijev acetat (2.668 mg enkratni odmerki)/elbasvir (50 mg enkratni odmerki)/grazoprevir (100 mg enkratni odmerki)	<p>↔ elbasvir AUC 0,92 (0,75; 1,14) C<sub>max</sub> 0,86 (0,71; 1,04) C<sub>24</sub> 0,87 (0,70; 1,09)</p> <p>↔ grazoprevir AUC 0,79 (0,68; 0,91) C<sub>max</sub> 0,57 (0,40; 0,83) C<sub>24</sub> 0,77 (0,61; 0,99)</p>	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Zdravila po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracijo zdravil. Povprečno razmerje (90 % interval zaupanja) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> ali C <sub>24</sub> (verjeten mehanizem medsebojnega delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom ZEPATIER
Sevelamerijev karbonat (2.400 mg enkratni odmerek)/elbasvir (50 mg enkratni odmerek)/grazoprevir (100 mg enkratni odmerek)	↔ elbasvir AUC 1,13 (0,94; 1,37) C <sub>max</sub> 1,07 (0,88; 1,29) C <sub>24</sub> 1,22 (1,02; 1,45)  ↔ grazoprevir AUC 0,82 (0,68; 0,99) C <sub>max</sub> 0,53 (0,37; 0,76) C <sub>24</sub> 0,84 (0,71; 0,99)	
<b>SEDATIVI</b>		
Midazolam (2 mg enkratni odmerek)/grazoprevir (200 mg enkrat na dan)	↔ midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C <sub>max</sub> 1,15 (1,01; 1,31)	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>STIMULANSI</b>		
Modafinil	Medsebojno delovanje ni raziskano. <i>Pričakovano:</i> ↓ elbasvir ↓ grazoprevir  (indukcija CYP3A ali P-gp)	Sočasna uporaba je kontraindicirana.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Če je zdravilo ZEPATIER uporabljeno sočasno z ribavirinom, veljajo glede kontracepcije, testov nosečnosti, nosečnosti, dojenja in plodnosti za to kombinirano shemo enake informacije kot za ribavirin (za dodatne informacije glejte povzetek glavnih značilnosti sočasno uporabljenega zdravila).

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Kadar se zdravilo ZEPATIER uporablja skupaj z ribavirinom, morajo ženske v rodni dobi ali njihovi spolni partnerji med zdravljenjem in še določeno obdobje po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo.

#### Nosečnost

Ustreznih in dobro nadzorovanih študij z zdravilom ZEPATIER pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Ker študije o sposobnosti razmnoževanja na živalih ne napovejo vedno tudi odziva pri človeku, se zdravilo ZEPATIER med nosečnostjo lahko uporabi le, če možna korist upravičuje morebitno tveganje za plod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se elbasvir ali grazoprevir in njuni presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje elbasvirja in grazoprevirja v mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom ZEPATIER, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

## Plodnost

Podatkov o vplivu elbasvirja in grazoprevirja na plodnost pri človeku ni na voljo. Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov elbasvirja ali grazoprevirja na plodnost ob izpostavljenostih elbasvirju in grazoprevirju, ki so bile večje od izpostavljenosti pri človeku med uporabo priporočenega kliničnega odmerka (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo ZEPATIER (uporabljeno samo ali v kombinaciji z ribavirinom) verjetno ne bo imelo vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem z zdravilom ZEPATIER poročali o utrujenosti (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila ZEPATIER so ocenili na podlagi 3 s placebom nadzorovanih študij in 7 nenadzorovanih kliničnih študij 2. in 3. faze pri približno 2.000 preiskovancih s kronično okužbo s hepatitisom C in kompenzirano boleznijo jeter (s cirozo ali brez nje).

V kliničnih študijah sta bila najpogostejša neželena učinka (več kot 10 %) utrujenost in glavobol. Resne neželene učinke (bolečino v trebuhu, tranzitorno ishemično atako in anemijo) je imelo manj kot 1 % preiskovancev, zdravljenih z zdravilom ZEPATIER z ribavirinom ali brez njega. Pri manj kot 1 % preiskovancev, zdravljenih z zdravilom ZEPATIER z ribavirinom ali brez njega, so zdravljenje zaradi pojava neželenih učinkov trajno ukinili. Pogostnost resnih neželenih učinkov in ukinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov so bile pri preiskovancih s kompenzirano cirozo primerljive s tistimi pri preiskovancih brez ciroze.

Pri preučevanju elbasvirja/grazoprevirja skupaj z ribavirinom, je bil najpogostejši neželeni učinek kombinacije elbasvirja/grazoprevirja z ribavirinom skladen z znanim varnostnim profilom ribavirina.

#### Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Spodaj navedeni neželeni učinki so bili ugotovljeni pri bolnikih, ki so 12 tednov jemali zdravilo ZEPATIER brez ribavirina. Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) ali zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

#### **Preglednica 3: Neželeni učinki zdravila ZEPATIER\***

<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	
Pogosti	zmanjšanje apetita
<i>Psihiatrične motnje:</i>	
Pogosti	nespečnost, anksioznost, depresija
<i>Bolezni živčevja:</i>	
Zelo pogosti	glavobol
Pogosti	omotica
<i>Bolezni prebavil:</i>	
Pogosti	navzea, diareja, zaprtost, bolečina v zgornjem delu trebuha, bolečina v trebuhu, suha usta, bruhanje
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
Pogosti	pruritus, alopecija
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:</i>	
Pogosti	artralgija, mialgija

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
Zelo pogosti	utrujenost
Pogosti	astenija, razdražljivost

\*na podlagi združenih podatkov pri bolnikih, ki so se 12 tednov zdravili z zdravilom ZEPATIER brez ribavirina

#### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Neenormalni izvidi laboratorijskih preiskav*

Spremembe izbranih laboratorijskih parametrov so opisane v preglednici 4.

#### **Preglednica 4: Izbrani, zaradi zdravljenja nastali, neenormalni izvidi laboratorijskih preiskav**

Laboratorijski parametri	ZEPATIER* n = 834 n (%)
<b>ALT (i.e./l)</b>	
5,1-10,0 × ZNM <sup>†</sup> (3. stopnja)	6 (0,7 %)
> 10,0 × ZNM (4. stopnja)	6 (0,7 %)
<b>Celokupni bilirubin (mg/dl)</b>	
2,6-5,0 × ZNM (3. stopnja)	3 (0,4 %)
> 5,0 × ZNM (4. stopnja)	0

\*na podlagi združenih podatkov pri bolnikih, ki so se 12 tednov zdravili z zdravilom ZEPATIER brez ribavirina

<sup>†</sup>ZNM: zgornja normalna meja glede na laboratorijske preiskave

#### Zakasnela zvišanja ALT v serumu

V kliničnih študijah zdravila ZEPATIER z ribavirinom ali brez njega so (ne glede na trajanje zdravljenja) zvišanja ALT na več kot 5-krat nad ZNM zabeležili pri < 1 % (13/1.690) preiskovancev. Zvišanja so se po navadi pojavila v 8. tednu zdravljenja ali kasneje (povprečni čas do pojava 10 tednov, v razponu od 6 do 12 tednov). Ta zakasnela zvišanja ALT so bila praviloma asimptomatska. Večina zakasnelih zvišanj ALT se je normalizirala med nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom ZEPATIER ali po koncu zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Zakasnela zvišanja ALT so bila pogostejša pri preiskovancih, ki so imeli višjo koncentracijo grazoprevirja v plazmi (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2). Trajanje zdravljenja ni vplivalo na pojavnost zakasnelih zvišanj ALT. Ciroza ni bila dejavnik tveganja za zakasnelo zvišanje ALT. Zvišanja ALT na > 2,5 – 5-krat nad ZNM med zdravljenjem so zabeležili pri manj kot 1 % preiskovancev, zdravljenih z zdravilom ZEPATIER z ribavirinom ali brez njega. Zdravljenja zaradi teh zvišanj ALT v nobenem primeru ni bilo treba ukiniti.

#### Pediatrična populacija

Ocena varnosti zdravila ZEPATIER pri pediatričnih bolnikih, starih 12 let ali več, temelji na podatkih odprte klinične študije faze 2b; študija je zajela 22 bolnikov, ki so jih 12 tednov zdravili z zdravilom ZEPATIER. Opaženi neželeni učinki so se skladali s tistimi, ki so jih opažali v kliničnih študijah zdravila ZEPATIER pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila ZEPATIER pri človeku je malo. Največji odmerek elbasvirja je bil 200 mg enkrat na dan 10 dni in največji enkratni odmerek je bil 800 mg. Največji odmerek grazoprevirja je bil 1.000 mg enkrat na dan 10 dni in največji enkratni odmerek je bil 1.600 mg. V teh študijah pri zdravih prostovoljcih so bili neželeni učinki po pogostnosti in izrazitosti podobni kot v skupinah s placebom.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo bolnika spremljati glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

Hemodializa ne odstrani ne elbasvirja ne grazoprevirja. Ni pričakovati, da se elbasvir in grazoprevir odstranita s peritonealno dializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila z direktnim delovanjem na viruse, zdravila za zdravljenje infekcij z virusom hepatitisa C, oznaka ATC: J05AP54.

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo ZEPATIER je kombinacija dveh direktno delujočih protivirusnih učinkovin z različnima mehanizmoma delovanja. Njuni profili odpornosti se ne prekrivajo in zdravilo tako deluje usmerjeno proti HCV na več stopnjah življenjskega ciklusa virusa.

Elbasvir je zaviralec NS5A HCV, ki je bistvena za replikacijo virusne RNA in sestavljanje viriona.

Grazoprevir je zaviralec proteaze NS3/4A HCV, ki je potrebna za proteolitično cepitev HCV kodiranega poliproteina (v zrele oblike proteinov NS3, NS4A, NS4B, NS5A in NS5B) in je bistvena za replikacijo virusov. V biokemičnem preizkusu je grazoprevir zavrl proteolitično aktivnost rekombinantnih proteaznih encimov NS3/4A HCV genotipov 1a, 1b, 3 in 4a z vrednostmi IC<sub>50</sub> od 4 do 690 pM.

#### Protivirusna aktivnost

Vrednosti EC<sub>50</sub> za elbasvir in grazoprevir proti replikonom polne dolžine ali himeričnim replikonom, ki kodirajo zaporedje NS5A ali NS3 iz referenčnih zaporedij in kliničnih izolatov, so prikazane v preglednici 5.

**Preglednica 5: Aktivnosti elbasvirja in grazoprevirja v GT1a, GT1b in GT4 referenčnih zaporedjih in kliničnih izolatih celičnih replikonov**

	Elbasvir	Grazoprevir
Referenca	EC <sub>50</sub> nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Klinični izolati	mediana vrednot EC <sub>50</sub> (razpon) nM	
GT1a	0,005 (0,003 – 0,009) <sup>a</sup>	0,8 (0,4 – 5,1) <sup>d</sup>
GT1b	0,009 (0,005 – 0,01) <sup>b</sup>	0,3 (0,2 – 5,9) <sup>e</sup>
GT4	0,0007 (0,0002 – 34) <sup>c</sup>	0,2 (0,11 – 0,33) <sup>a</sup>
Število testiranih izolatov: a = 5, b = 4, c = 14, d = 10, e = 9		

### Odpornost

#### *V celični kulturi*

Replikoni HCV z zmanjšano dovzetnostjo za elbasvir in grazoprevir so bili izbrani v celični kulturi za genotipe 1a, 1b in 4.

Za elbasvir so v replikonih genotipa HCV 1a posamezne substitucije NS5A Q30D/E/H/R, L31M/V in Y93C/H/N zmanjšale protivirusno aktivnost elbasvirja za 6- do 2.000-krat. V replikonih genotipa HCV 1b sta posamezni substituciji NS5A L31F in Y93H zmanjšali protivirusno aktivnost elbasvirja za 17-krat. V replikonih genotipa HCV 4 so posamezne substitucije NS5A L30S, M31V in Y93H zmanjšale protivirusno aktivnost elbasvirja za 3- do 23-krat. Na splošno so kombinacije substitucij, povezanih z odpornostjo na elbasvir, pri genotipih 1a, 1b ali 4 dodatno zmanjšale protivirusno aktivnost elbasvirja.

Za grazoprevir je v replikonih genotipa HCV 1a posamezna substitucija NS3 D168A/E/G/S/V zmanjšala protivirusno aktivnost grazoprevirja za 2- do 81-krat. V replikonih genotipa HCV 1b so posamezne substitucije NS3 F43S, A156S/T/V in D168A/G/V zmanjšale protivirusno aktivnost grazoprevirja za 3- do 375-krat. V replikonih genotipa HCV 4 je posamezna substitucija NS3 D168A/V zmanjšala protivirusno aktivnost grazoprevirja za 110- do 320-krat. Na splošno so kombinacije substitucij, povezanih z odpornostjo na grazoprevir, pri genotipih HCV 1a, 1b ali 4 dodatno zmanjšale protivirusno aktivnost grazoprevirja.

#### *V kliničnih študijah*

V združeni analizi preiskovancev, zdravljenih po shemah, ki so vključevale elbasvir/grazoprevir ali elbasvir + grazoprevir (z ribavirinom ali brez njega) v kliničnih študijah 2. in 3. faze, so odpornost analizirali pri 50 preiskovancih z virološkim neuspehom, pri katerih so bili na voljo podatki o zaporedjih (6 preiskovancev z virološkim neuspehom med zdravljenjem, 44 z recidivom po zdravljenju).

Med zdravljenjem nastale substitucije, opažene v virusnih populacijah pri teh preiskovancih glede na genotipe, so prikazane v preglednici 6. Med zdravljenjem nastale substitucije so pri tarčnih molekulah obeh HCV zdravil odkrili pri 23/37 (62 %) preiskovancih z genotipom 1a, 1/8 (13 %) z genotipom 1b in 2/5 (40 %) z genotipom 4.

**Preglednica 6: Med zdravljenjem nastale aminokislinske substitucije v združeni analizi shem zdravljenja z zdravilom ZEPATIER z ribavirinom ali brez njega v kliničnih študijah 2. in 3. faze**

Tarčna molekula	Nastale aminokislinske substitucije	Genotip 1a n = 37 % (n)	Genotip 1b n = 8 % (n)	Genotip 4 n = 5 % (n)
NS5A	katera koli od naslednjih substitucij NS5A: M/L28A/G/T/S* Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81 % (30)	88 % (7)	100 % (5)
	M/L28A/G/T/S	19 % (7)	13 % (1)	60 % (3)
	Q30H/K/Y	14 % (5)	--	--
	Q30R	46 % (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V <sup>†</sup>	11 % (4)	25 % (2)	40 % (2)
	H/P58D <sup>‡</sup>	5 % (3)	--	20 % (1)
	Y93H/N/S	14 % (5)	63 % (5)	20 % (1)
NS3	katera koli od naslednjih substitucij NS3: V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78 % (29)	25 % (2)	40 % (2)
	V36L/M	11 % (4)	--	--
	Y56F/H	14 % (5)	13 % (1)	--
	V107I	3 % (1)	13 % (1)	--
	R155I/K	5 % (2)	--	--
	A156T	27 % (10)	13 % (1)	20 % (1)
	A156G/V/M	8 % (3)	--	60 % (3)
	V158A	5 % (2)	--	--
	D168A	35 % (13)	--	20 % (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	14 % (5)	--	20 % (1)
	V170I	--	--	20 % (1)

\*Referenčni zaporedji za NS5A na aminokislini 28 sta M (genotip 1a) in L (genotip 1b in genotipa 4a in 4d).

<sup>†</sup>Referenčni zaporedji za NS5A na aminokislini 31 sta L (genotip 1a in genotip 1b) in M (genotipa 4a in 4d).

<sup>‡</sup>Referenčni zaporedji za NS5A na aminokislini 58 sta H (genotip 1a) in P (genotip 1b in genotipa 4a in 4d).

#### Navzkrižna odpornost

Elbasvir je *in vitro* aktiven proti substitucijama NS5A genotipa 1a M28V in Q30L, substitucijam genotipa 1b L28M/V, R30Q, L31V in Y93C ter substituciji genotipa 4 M31V, ki povzročijo odpornost na druge zaviralce NS5A. Na splošno lahko druge substitucije NS5A, ki povzročijo odpornost na zaviralce NS5A, povzročijo tudi odpornost na elbasvir. Substitucije NS5A, ki povzročijo odpornost na elbasvir, lahko zmanjšajo protivirusno aktivnost drugih zaviralcev NS5A.

Grazoprevir je *in vitro* aktiven proti naslednjim substitucijam NS3 genotipa 1a, ki povzročajo odpornost na druge zaviralce proteaz NS3/4A: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Grazoprevir je *in vitro* aktiven proti naslednjim substitucijam NS3 genotipa 1b, ki povzročijo odpornost na druge zaviralce proteaz NS3/4A: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Nekatere substitucije NS3 na A156 in D168 povzročijo manjšo protivirusno aktivnost grazoprevirja in tudi drugih zaviralcev proteaz NS3/4A.

Substitucije, povezane z odpornostjo na zaviralce NS5B, ne vplivajo na aktivnost elbasvirja ali grazoprevirja.

#### Trajnost z odpornostjo povezanih substitucij

Trajnost aminokislinskih substitucij na NS5A oziroma NS3, nastalih med zdravljenjem z elbasvirjem in grazoprevirjem, so raziskali pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1, v študijah 2. in 3. faze, pri katerih je imel virus med zdravljenjem nastale in z odpornostjo povezane substitucije v tarčni molekuli, in sicer pri tistih preiskovancih, pri katerih so bili na voljo podatki za vsaj 24 tednov po zdravljenju (pridobljeni s pomočjo populacijskega sekvenciranja (po Sangerju)).

Virusne populacije, ki imajo med zdravljenjem z nastankom odpornosti povezane substitucije NS5A, so na splošno trajnejše kot z odpornostjo povezane substitucije NS3. Med preiskovanci, okuženimi z genotipom 1a, so bile z odpornostjo povezane substitucije NS5A prisotne v zaznavnih vrednostih pri 95 % (35/37) preiskovancev v 12. tednu spremljanja in pri 100 % (9/9) v 24. tednu spremljanja. Med preiskovanci, okuženimi z genotipom 1b, so bile z odpornostjo povezane substitucije NS5A prisotne v zaznavnih vrednostih pri 100 % (7/7) preiskovancev v 12. tednu spremljanja in pri 100 % (3/3) v 24. tednu spremljanja.

Med preiskovanci, okuženimi z genotipom 1a, so bile z odpornostjo povezane substitucije NS3 prisotne v zaznavnih vrednostih pri 31 % (4/13) preiskovancev v 24. tednu spremljanja. Med preiskovanci, okuženimi z genotipom 1b, so bile z odpornostjo povezane substitucije NS3 prisotne v zaznavnih vrednostih pri 50 % (1/2) preiskovancev v 24. tednu spremljanja.

Zaradi majhnega števila preiskovancev, okuženih z genotipom 4, ki so imeli med zdravljenjem z nastankom odpornosti povezane substitucije NS5A in NS3, trendov trajnosti teh substitucij pri tem genotipu ni bilo mogoče ugotoviti.

Dolgoročni klinični vpliv pojava oziroma trajnosti z odpornostjo na zdravilo ZEPATIER povezanih substitucij, ki vsebujejo virus, ni znan.

#### Vpliv izhodiščnih polimorfizmov HCV na odziv na zdravljenje

V združenih analizah preiskovancev, ki so dosegli SVR12 ali so ustrezali kriterijem za virološki neuspeh, so ocenili razširjenost in vpliv polimorfizmov NS5A (vključno z M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D in Y93C/H/N) in polimorfizmov NS3 (substitucije na položajih 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 in 175), ki *in vitro* za več kot 5-krat zmanjšajo protivirusno aktivnost elbasvirja in grazoprevirja. Ugotovljene razlike v odzivu na zdravljenje glede na režim zdravljenja pri posebnih populacijah bolnikov in glede na prisotnost ali odsotnost izhodiščnih polimorfizmov NS5A ali NS3 so navedene v preglednici 7.



**Preglednica 7: SVR pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1a, genotipom 1b ali predhodno zdravljenih preiskovancih, okuženih z genotipom 4, z izhodiščnimi polimorfizmi NS5A oziroma NS3**

	SVR12 glede na režim zdravljenja			
	ZEPATIER 12 tednov		ZEPATIER + RBV 16 tednov	
Populacija bolnikov	preiskovanci brez izhodiščnih polimorfizmov NS5A* % (n/N)	preiskovanci z izhodiščnimi polimorfizmi NS5A* % (n/N)	preiskovanci brez izhodiščnih polimorfizmov NS5A* % (n/N)	preiskovanci z izhodiščnimi polimorfizmi NS5A* % (n/N)
<b>Genotip 1a<sup>†</sup></b>	97 % (464/476)	53 % (16/30)	100 % (51/51)	100 % (4/4)
<b>Genotip 1b<sup>‡</sup></b>	99 % (259/260)	92 % (36/39)		
	preiskovanci brez izhodiščnih polimorfizmov NS3 <sup>¶</sup> % (n/N)	preiskovanci z izhodiščnimi polimorfizmi NS3 <sup>¶</sup> % (n/N)		
<b>Genotip 4 (predhodno zdravljeni)<sup>#</sup></b>	86 % (25/29)	100 % (7/7)		

\*polimorfizem NS5A (> 5-krat zmanjša učinkovitost elbasvirja) vključno z M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D in Y93C/H/N  
<sup>†</sup>V združenih analizah je bila celokupna razširjenost z genotipom 1a okuženih preiskovancev z izhodiščnimi polimorfizmi NS5A 7 % (55/825).  
<sup>‡</sup>V združenih analizah je bila celokupna razširjenost z genotipom 1b okuženih preiskovancev z izhodiščnimi polimorfizmi NS5A 14 % (74/540).  
<sup>¶</sup>Za polimorfizme NS3 so upoštevali katero koli aminokislinsko substitucijo na položajih 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 in 175.  
<sup>#</sup>V združenih analizah je bila celokupna razširjenost z genotipom 4 okuženih preiskovancev z izhodiščnimi polimorfizmi NS3 19 % (7/36).

#### Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost elbasvirja/grazoprevirja (sočasno uporabljena v fiksni kombinaciji odmerkov: EBR/GZR) ali elbasvirja + grazoprevirja (sočasno uporabljena vsak posamezno; EBR + GZR) so ocenili v 8 kliničnih študijah pri odraslih in 1 klinični študiji pri pediatričnih bolnikih, v katere je bilo vključenih približno 2.000 preiskovancev (glejte preglednico 8).

**Preglednica 8: Študije, izvedene z zdravilom ZEPATIER**

Študija	Populacija	Študijske skupine in trajanje (število zdravljenih preiskovancev)	Dodatne podrobnosti o študiji
C-EDGE TN (dvojno slepa)	GT 1, 4, 6 TN s cirozo ali brez nje	<ul style="list-style-type: none"> <li>EBR/GZR* 12 tednov (n = 316)</li> <li>placebo 12 tednov (n = 105)</li> </ul>	S placebo nadzorovana študija, v kateri so preiskovance v razmerju 3:1 randomizirali na: 12-tedensko uporabo EBR/GZR (skupina s takojšnjim zdravljenjem [ITG – <i>immediate treatment group</i> ]) ali 12-tedensko uporabo placeba, kateri je sledilo 12-tedensko odprto zdravljenje z EBR/GZR (skupina z odloženim zdravljenjem [DTG – <i>deferred treatment group</i> ]).
C-EDGE COINFECTION (odprta)	GT 1, 4, 6 TN s cirozo ali brez nje, sočasna okužba s HCV/HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>EBR/GZR 12 tednov (n = 218)</li> </ul>	
C-SURFER (dvojno slepa)	GT 1 TN ali TE s cirozo ali brez nje, kronična bolezen ledvic (KBL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>EBR* + GZR* 12 tednov (n = 122)</li> <li>placebo 12 tednov (n = 113)</li> </ul>	S placebo nadzorovana študija je bila izvedena pri preiskovancih s KBL 4. (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) ali 5. stopnje (eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), vključno s preiskovanci na hemodializi. Preiskovance so v razmerju 1:1 randomizirali v eno od naslednjih terapevtskih skupin: EBR + GZR 12 tednov (ITG) ali placebo 12 tednov, čemur je sledilo odprto 12-tedensko zdravljenje z EBR/GZR (DTG). Poleg tega je 11 preiskovancev 12 tednov odprto prejelo EBR + GZR (skupina z intenzivno FK).
C-WORTHY (odprta)	GT 1, 3 TN s cirozo ali brez nje, TE neodzivni s cirozo ali brez nje, TN okuženi s HCV/HIV brez ciroze	<ul style="list-style-type: none"> <li>EBR* + GZR* 8 tednov (n = 31), 12 tednov (n = 136) ali 18 tednov (n = 63)</li> <li>EBR* + GZR* + RBV† 8 tednov (n = 60), 12 tednov (n = 152) ali 18 tednov (n = 65)</li> </ul>	<p>Večstopenjska študija z več skupinami.</p> <p>Preiskovance, okužene z GT 1b in brez ciroze, so za 8 tednov v razmerju 1:1 randomizirali na EBR + GZR z RBV ali brez njega.</p> <p>TN preiskovance, okužene z GT 3 in brez ciroze, so za 12 ali 18 tednov randomizirali na EBR + GZR z RBV.</p> <p>TN preiskovance, okužene z GT 1 in s cirozo ali brez nje (s sočasno okužbo s HCV/HIV-1 ali brez nje), ali preiskovance, ki se niso odzvali na peg-IFN + RBV, so za 8, 12 ali 18 tednov randomizirali na EBR + GZR z RBV ali brez njega.</p>

Študija	Populacija	Študijske skupine in trajanje (število zdravljenih preiskovancev)	Dodatne podrobnosti o študiji
C-SCAPE (odprta)	GT 4, 6 TN brez ciroze	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* 12 tednov (n = 14)</li> <li>• EBR* + GZR* + RBV† 12 tednov (n = 14)</li> </ul>	Preiskovanci so bili v skupine randomizirani v razmerju 1:1.
C-EDGE TE (odprta)	GT 1, 4, 6 TE s cirozo ali brez nje in s sočasno okužbo s HCV/HIV-1 ali brez nje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR 12 tednov (n = 105) ali 16 tednov (n = 105)</li> <li>• EBR/GZR + RBV† 12 tednov (n = 104) ali 16 tednov (n = 106)</li> </ul>	Preiskovanci so bili v skupine randomizirani v razmerju 1:1:1:1.
C-SALVAGE (odprta)	GT 1 TE s shemo HCV zaviralca proteaz, ‡ s cirozo ali brez nje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* + RBV† 12 tednov (n = 79)</li> </ul>	Preiskovanci, pri katerih predhodno zdravljenje z boceprevirjem, simeprevirjem ali telaprevirjem v kombinaciji s peg-IFN + RBV ni bilo uspešno, so 12 tednov prejeli EBR + GZR z RBV.
C-EDGE COSTAR (dvojno slepa)	GT 1, 4, 6 TN s cirozo ali brez nje, zdravljenje z opioidnimi agonisti	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR 12 tednov (n = 201)</li> <li>• placebo 12 tednov (n = 100)</li> </ul>	S placebom nadzorovana študija, v kateri so preiskovance v razmerju 2:1 za 12 tednov randomizirali na EBR/GZR (ITG) ali za 12 tednov na placebo, čemur je sledilo odprto 12-tedensko zdravljenje z EBR/GZR (DTG). Preiskovancev s pozitivnim presejalnim urinskim testom za prisotnost drog niso izključili oziroma prekinili njihovega sodelovanja v preskušanjih.
MK-5172A-079 (odprta)	GT 1, 4 TN ali TE pediatrični preiskovanci	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR 12 tednov (n = 22)</li> </ul>	Nerandomizirana, odprta študija z eno samo skupino pri še nezdravljenih in že zdravljenih pediatričnih preiskovancih, ki je vključevala 22 preiskovancev v starosti od 12 do manj kot 18 let, ki so imeli kronični hepatitis C z GT 1 ali 4 brez ciroze in so 12 tednov prejeli EBR/GZR.

GT = genotip

TN (*Treatment-Naïve*) = še nezdravljeni

TE (*Treatment-Experienced*) = že zdravljeni (neuspeh predhodnega zdravljenja z interferonom [IFN] ali peginterferonom alfa [peg-IFN] z ribavirinom (RBV) ali brez njega, ali neprenašanje predhodnega zdravljenja)

\*EBR = elbasvir 50 mg, GZR = grazoprevir 100 mg, EBR/GZR = sočasno uporabljena v fiksni kombinaciji odmerkov; EBR + GZR = sočasno uporabljena vsak posamezno

†RBV so uporabljali v celotnem dnevnem odmerku od 800 mg do 1.400 mg glede na telesno maso (glejte poglavje 4.2).

‡ Neuspeh predhodnega zdravljenja z boceprevirjem, telaprevirjem ali simeprevirjem v kombinaciji s peg-IFN + RBV

V vseh študijah je bil primarni opazovani dogodek trajen virološki odziv (SVR – *sustained virologic response*). Opredeljen je bil kot HCV RNA pod spodnjo mejo količinske zaznave (LLOQ – *lower limit of quantification*: 15 HCV RNA i.e./ml razen v C-WORTHY in C-SCAPE [25 HCV RNA i.e./ml]) v 12. tednu po koncu zdravljenja (SVR12).

Med preiskovanci, okuženimi z genotipom 1b/drugimi genotipi 1, je bila mediana starost 55 let (v razponu od 22 do 82), 61 % je bilo moških, 60 % je bilo belcev, 20 % je bilo črncev ali Afroameričanov, 6 % je bilo Latinoameričanov, 82 % je bilo predhodno nezdravljenih, 18 % je bilo predhodno že zdravljenih, povprečni indeks telesne mase je bil 26 kg/m<sup>2</sup>, 64 % je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA večjo kot 800.000 i.e./ml, 22 % je imelo cirozo, 71 % je imelo varianto IL28B ne-CC (CT ali TT), 18 % je imelo sočasno okužbo s HCV/HIV-1.

Izidi zdravljenja pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1b, zdravljenih z elbasvirjem/grazoprevirjem 12 tednov, so prikazani v preglednici 9.

**Preglednica 9: SVR pri preiskovancih<sup>¶</sup>, okuženih z genotipom 1b<sup>†</sup>**

Osnovni podatki	SVR
	<b>EBR z GZR 12 tednov (n = 312)</b>
Celokupni SVR	96 % (301/312)
Izid pri preiskovancih brez SVR	
Virološki neuspeh med zdravljenjem*	0 % (0/312)
Recidiv	1 % (4/312)
Drugo <sup>‡</sup>	2 % (7/312)
SVR glede na prisotnost ciroze	
Brez ciroze	95 % (232/243)
S cirozo	100 % (69/69)

<sup>†</sup>Vključuje štiri preiskovance, okužene z drugimi podtipi genotipa 1, razen 1a in 1b.

<sup>¶</sup>Vključuje preiskovance iz C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY in C-SURFER.

\*Vključuje preiskovance z virološkim prebojem.

<sup>‡</sup> "Drugo" vključuje preiskovance, ki so z zdravljenjem prenehali zaradi neželenega učinka, so se izgubili spremljanju ali so se umaknili iz študije.

Med preiskovanci, okuženimi z genotipom 1a, je bila mediana starost 54 let (v razponu od 19 do 76), 71 % je bilo moških, 71 % je bilo belcev, 22 % je bilo črncev ali Afroameričanov, 9 % je bilo Latinoameričanov, 74 % je bilo predhodno nezdravljenih, 26 % je bilo predhodno že zdravljenih, povprečni indeks telesne mase je bil 27 kg/m<sup>2</sup>, 75 % je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA večjo kot 800.000 i.e./ml, 23 % je imelo cirozo, 72 % je imelo varianto IL28B ne-CC (CT ali TT), 30 % je imelo sočasno okužbo s HCV/HIV-1.

Izidi zdravljenja pri preiskovancih, okuženih z genotipom 1a, zdravljenih z elbasvirjem/grazoprevirjem 12 tednov ali elbasvirjem/grazoprevirjem z ribavirinom 16 tednov, so prikazani v preglednici 10.

**Preglednica 10: SVR pri preiskovancih<sup>¶</sup>, okuženih z genotipom 1a**

Osnovni podatki	SVR	
	EBR z GZR 12 tednov n = 519	EBR z GZR + RBV 16 tednov n = 58
Celokupni SVR	93 % (483/519)	95 % (55/58)
Izid pri preiskovancih brez SVR		
Virološki neuspeh med zdravljenjem *	1 % (3/519)	0 % (0/58)
Recidiv	4 % (23/519)	0 % (0/58)
Drugo <sup>‡</sup>	2 % (10/519)	5 % (3/58)
SVR glede na prisotnost ciroze		
Brez ciroze	93 % (379/408)	92 % (33/36)
S cirozo	94 % (104/111)	100 % (22/22)
SVR glede na izhodiščno prisotnost z odpornostjo povezanih polimorfizmov NS5A <sup>†, §</sup>		
Odsotni	97 % (464/476)	100 % (51/51)
Prisotni	53 % (16/30)	100 % (4/4)
SVR glede na izhodiščno koncentracijo HCV RNA		
<= 800.000 i.e./ml	98 % (135/138)	100 % (9/9)
> 800.000 i.e./ml	91 % (348/381)	94 % (46/49)

<sup>¶</sup>Vključuje preiskovance iz C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY in C-SURFER.

\*Vključuje preiskovance z virološkim prebojem.

<sup>‡</sup>"Drugo" vključuje preiskovance, ki so z zdravljenjem prenehali zaradi neželenega učinka, so se izgubili spremljanju ali so se umaknili iz študije.

<sup>†</sup>Vključuje preiskovance, pri katerih so na voljo podatki o izhodiščnem sekvenciranju, in ki so dosegli SVR12 oziroma ustrezali kriterijem za virološki neuspeh.

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

Med preiskovanci, okuženimi z genotipom 4, je bila mediana starost 51 let (v razponu od 28 do 75), 66 % je bilo moških, 88 % je bilo belcev, 8 % je bilo črncev ali Afroameričanov, 11 % je bilo Latinoameričanov, 77 % je bilo predhodno nezdravljenih, 23 % je bilo predhodno že zdravljenih, povprečni indeks telesne mase je bil 25 kg/m<sup>2</sup>, 56 % je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA večjo kot 800.000 i.e./ml, 22 % je imelo cirozo, 73 % je imelo varianto IL28B ne-CC (CT ali TT), 40 % je imelo sočasno okužbo s HCV/HIV-1.

Izidi zdravljenja pri preiskovancih, okuženih z genotipom 4, zdravljenih z elbasvirjem/grazoprevirjem 12 tednov ali elbasvirjem/grazoprevirjem z ribavirinom 16 tednov, so prikazani v preglednici 11.

**Preglednica 11: SVR pri preiskovancih<sup>¶</sup>, okuženih z genotipom 4**

Osnovni podatki	SVR	
	EBR z GZR 12 tednov n = 65	EBR z GZR + RBV 16 tednov n = 8
Celokupni SVR	94 % (61/65)	100 % (8/8)
Izid pri preiskovancih brez SVR		
Virološki neuspeh med zdravljenjem *	0 % (0/65)	0 % (0/8)
Recidiv †	3 % (2/65)	0 % (0/8)
Drugo ‡	3 % (2/65)	0 % (0/8)
SVR glede na prisotnost ciroze		
Brez ciroze §	96 % (51/53)	100 % (4/4)
S cirozo	83 % (10/12)	100 % (4/4)
SVR glede na izhodiščno koncentracijo HCV RNA		
<= 800.000 i.e./ml ‡	93 % (27/29)	100 % (3/3)
> 800.000 i.e./ml †	94 % (34/36)	100 % (5/5)

¶Vključuje preiskovance iz C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE in C-SCAPE.

\*Vključuje preiskovance z virološkim prebojem.

†Oba preiskovanca z recidivom sta imela izhodiščno koncentracijo HCV RNA > 800.000 i.e./ml.

‡Oba preiskovanca, ki nista dosegla SVR zaradi katerega koli drugega vzroka kot virološkega neuspeha, sta imela izhodiščno koncentracijo HCV RNA <= 800.000 i.e./ml.

§Vključuje 1 preiskovanca, pri katerem je bila v C-SCAPE prisotnost ciroze neznan.

#### *Klinična študija pri preiskovancih s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 in z napredovalo kronično boleznijo ledvic*

V študiji C-SURFER je skupno SVR doseglo 94 % (115/122) preiskovancev, ki so 12 tednov prejeli EBR + GZR.

#### Pediatrična populacija

Učinkovitost zdravila ZEPATIER so ocenili v odprti klinični študiji pri 22 pediatričnih preiskovancih, starih od 12 do manj kot 18 let, ki so 12 tednov prejeli zdravilo ZEPATIER. V sodelovanje v študiji niso bili vključeni preiskovanci, okuženi s HCV GT1a, ki so imeli izhodiščno eno ali več z odpornostjo povezanih substitucij NS5A.

V tej študiji so še nezdravljene ali že zdravljene preiskovance, stare od 12 do manj kot 18 let s kroničnim hepatitisom C z genotipoma 1 ali 4 in brez ciroze, 12 tednov zdravili z zdravilom ZEPATIER. Mediana starost je bila 13,5 leta (razpon: od 12 do 17), 50 % je bilo žensk, 95 % je bilo belcev, telesna masa je bila od 28,1 do 96,5 kg, 95,5 % je imelo genotip 1 in 4,5 % genotip 4, 63,6 % še ni bilo zdravljenih, 36,4 % je bilo že zdravljenih, 45,5 % je imelo izhodiščno koncentracijo HCV RNA večjo kot 800.000 i.e./ml. Celotni delež SVR12 je bil 100 % (22/22). Varnost, farmakokinetika in učinkovitost, ki so jih opazovali v tej študiji, so bile primerljive tistim, ki so jih opazili pri odraslih.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po uporabi elbasvirja/grazoprevirja pri preiskovancih, okuženih s HCV, je največja koncentracija elbasvirja v plazmi dosežena po medianem  $t_{max}$  3 ure (v razponu od 3 do 6 ur), največja koncentracija grazoprevirja v plazmi pa po medianem  $t_{max}$  2 uri (v razponu od 30 minut do 3 ur). Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost elbasvirja 32 %. Absolutna biološka uporabnost grazoprevirja po enkratnem odmerku 200 mg je bila v razponu od 15 - 27 %, po večratnih odmerkih 200 mg pa od 20 - 40 %.

V primerjavi z uporabo na tešče je uporaba enkratnega odmerka elbasvirja/grazoprevirja z zelo mastnim obrokom (900 kcal, 500 kcal iz maščob) pri zdravih preiskovancih zmanjšala  $AUC_{0-inf}$  elbasvirja za približno 11 % in njegovo  $C_{max}$  za približno 15 % ter povečala  $AUC_{0-inf}$  grazoprevirja za približno 1,5-krat in njegovo  $C_{max}$  za približno 2,8-krat. Te razlike v izpostavljenosti elbasvirju in grazoprevirju klinično niso pomembne, zato se lahko elbasvir/grazoprevir jemlje ne glede na hrano.

Farmakokinetika elbasvirja je pri zdravih preiskovancih podobna kot pri okuženih s HCV. Izpostavljenost peroralno uporabljenemu grazoprevirju je pri preiskovancih, okuženih s HCV, približno 2-krat večja kot pri zdravih preiskovancih. Pri preiskovancih, okuženih s HCV in brez ciroze, je na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja v stanju dinamičnega ravnovesja pri uporabi 50 mg elbasvirja geometrična sredina  $AUC_{0-24}$  2.180 nM•hr in njegova  $C_{max}$  137 nM, pri uporabi 100 mg grazoprevirja pa je v stanju dinamičnega ravnovesja njegova geometrična sredina  $AUC_{0-24}$  1.860 nM•hr in njegova  $C_{max}$  220 nM. Pri uporabi elbasvirja/grazoprevirja enkrat na dan pri preiskovancih, okuženih s HCV, sta elbasvir in grazoprevir dosegla stanje dinamičnega ravnovesja v približno 6 dneh.

#### Porazdelitev

Elbasvir in grazoprevir sta v veliki meri vezana na beljakovine v humani plazmi (elbasvir > 99,9 %, grazoprevir 98,8 %). Elbasvir in grazoprevir se vežeta na humani serumski albumin in  $\alpha$ 1-kisli glikoprotein. Vezava na beljakovine v plazmi pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni pomembno spremenjena.

#### Odstranjevanje

Pri preiskovancih, okuženih s HCV, je geometrična sredina navideznega terminalnega razpolovnega časa (% geometrične sredine koeficienta variacije) pri odmerku 50 mg elbasvirja približno 24 (24 %) ur in pri odmerku 100 mg grazoprevirja približno 31 (34 %) ur.

#### Biotransformacija

Elbasvir in grazoprevir se delno odstranjujeta z oksidativno presnovo, predvsem preko CYP3A. V humani plazmi niso odkrili presnovkov elbasvirja ali grazoprevirja.

#### Izločanje

Primarna pot izločanja elbasvirja in grazoprevirja je izločanje v blatu: v blatu se je pojavil skoraj ves (> 90 %) radioaktivno označeni odmerek, v urinu pa < 1 %.

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika elbasvirja je v razponu od 5 do 100 mg enkrat na dan približno sorazmerna odmerku. Farmakokinetika grazoprevirja se je pri preiskovancih, okuženih s HCV, v razponu odmerkov od 10 do 800 mg enkrat na dan povečevala bolj kot odmerku sorazmerno.

#### Farmakokinetika pri posebnih populacijah

##### *Okvara ledvic*

Pri preiskovancih, neokuženih s HCV in s hudo okvaro ledvic ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ki niso bili na dializi, sta bili  $AUC$  elbasvirja za 86 %,  $AUC$  grazoprevirja pa za 65 % večji kot pri preiskovancih, ki niso bili okuženi s HCV in so imeli normalno delovanje ledvic ( $eGFR > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Pri preiskovancih, neokuženih s HCV in s hudo okvaro ledvic, odvisnih od dialize, sta bili  $AUC$  elbasvirja in grazoprevirja nespremenjeni v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem ledvic. Koncentracije elbasvirja v vzorcih dializata ni bilo mogoče količinsko določiti. Med 4-urno dializo se je v dializatu pojavilo manj kot 0,5 % grazoprevirja.

V populacijski farmakokinetični analizi bolnikov, okuženih s HCV, sta bili AUC elbasvirja oz. grazoprevirja pri bolnikih s hudo okvaro ledvic v primerjavi z AUC elbasvirja oz. grazoprevirja pri bolnikih brez hude okvare ledvic večji za 25 % oz. 10 % pri dializnih bolnikih in za 46 % oz. 40 % pri nedializnih bolnikih s hudo okvaro ledvic.

#### *Okvara jeter*

Pri s HCV neokuženih preiskovancih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A [CP-A], ocena 5-6) se je  $AUC_{0-inf}$  elbasvirja zmanjšala za 40 %,  $AUC_{0-24}$  grazoprevirja v stanju dinamičnega ravnovesja pa za 70 % zvečala v primerjavi z odgovarjajočimi zdravimi preiskovanci.

Pri s HCV neokuženih preiskovancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B [CP-B], ocena 7-9) oz. hudo okvaro jeter (Child-Pugh C [CP-C], ocena 10-15) se je AUC elbasvirja zmanjšala za 28 % oz. 12 %, medtem ko se je  $AUC_{0-24}$  grazoprevirja v stanju dinamičnega ravnovesja 5-krat oz. 12-krat zvečala v primerjavi z odgovarjajočimi zdravimi preiskovanci (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Populacijske farmakokinetične analize s HCV okuženih bolnikov v študijah 2. in 3. faze so pokazale, da se je  $AUC_{0-24}$  grazoprevirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, okuženih s HCV in kompenzirano cirozo (vsi CP-A), povečala za 65 % v primerjavi z bolniki, okuženimi s HCV in brez ciroze, medtem ko je bila AUC elbasvirja v stanju dinamičnega ravnovesja podobna (glejte poglavje 4.2).

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko elbasvirja in grazoprevirja so ocenili pri 22 pediatričnih preiskovancih, starih 12 let ali več, ki so prejeli dnevni odmerek zdravila ZEPATIER (50 mg elbasvirja/100 mg grazoprevirja). Izpostavljenost elbasvirju in grazoprevirju je bila pri pediatričnih preiskovancih primerljiva kot pri odraslih.

Pri pediatričnih preiskovancih, starih 12 let ali več, sta bili v stanju dinamičnega ravnovesja ob uporabi 50 mg elbasvirja geometrična sredina njegove  $AUC_{0-24}$  2.410 nM•hr in njegove  $C_{max}$  190 nM, ob uporabi 100 mg grazoprevirja pa sta bili v stanju dinamičnega ravnovesja geometrična sredina njegove  $AUC_{0-24}$  1.450 nM•hr in njegove  $C_{max}$  246 nM.

#### *Starejši bolniki*

V populacijskih farmakokinetičnih analizah so ocenili, da je AUC elbasvirja pri preiskovancih, starih  $\geq 65$  let, za 16 % večja in AUC grazoprevirja za 45 % večja kot pri preiskovancih, starih manj kot 65 let. Te spremembe niso klinično pomembne, zato prilagoditev odmerka elbasvirja/grazoprevirja glede na starost ni potrebna (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

#### *Spol*

V populacijskih farmakokinetičnih analizah so ocenili, da je pri ženskah AUC elbasvirja za 50 % večja in AUC grazoprevirja za 30 % večja kot pri moških. Te spremembe niso klinično pomembne, zato prilagoditev odmerka elbasvirja/grazoprevirja glede na spol ni potrebna (glejte poglavje 4.4).

#### *Telesna masa/ITM*

V populacijskih farmakokinetičnih analizah telesna masa ni vplivala na farmakokinetiko elbasvirja. Ocenjujejo, da je AUC grazoprevirja 15 % večja pri preiskovancih s telesno maso 53 kg kot pri tistih s telesno maso 77 kg. Ta sprememba za grazoprevir ni klinično pomembna, zato prilagoditev odmerka elbasvirja/grazoprevirja glede na telesno maso/indeks telesne mase ni potrebna (glejte poglavje 4.4).

#### *Rasa/etnična pripadnost*

V populacijskih farmakokinetičnih analizah so ocenili, da je pri Azijcih AUC elbasvirja za 15 % večja in AUC grazoprevirja za 50 % večja kot pri belcih. Populacijske farmakokinetične ocene izpostavljenosti elbasvirju in grazoprevirju so bile med belci in črnci/Afroameričani primerljive. Te spremembe niso klinično pomembne, zato prilagoditev odmerka elbasvirja/grazoprevirja glede na raso/etnično pripadnost ni potrebna (glejte poglavje 4.4).



### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in toksičnega vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja za grazoprevir in elbasvir ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenostih, bistveno večjih od največje izpostavljenosti pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Študij kancerogenosti z grazoprevirjem in elbasvirjem niso izvedli.

#### Embrio-fetalni in postnatalni razvoj

##### *Elbasvir*

Elbasvir pri podganah in kuncih vse do največjih testiranih odmerkov (približno 9-kratnik (pri podganah) in 17-kratnik (pri kuncih) izpostavljenosti pri človeku) ni imel neželenih učinkov na embrio-fetalni in postnatalni razvoj. Elbasvir pri podganah in kuncih prehaja skozi placento. Elbasvir se je v mleku doječih podgan izločal v koncentraciji, ki je bila 4-krat tolikšna kot koncentracija v plazmi samice.

##### *Grazoprevir*

Grazoprevir pri podganah in kuncih vse do največjih testiranih odmerkov (približno 79-kratnik (pri podganah) in 39-kratnik (pri kuncih) izpostavljenosti pri človeku) ni imel neželenih učinkov na embrio-fetalni in postnatalni razvoj. Grazoprevir pri podganah in kuncih prehaja skozi placento. Grazoprevir se je v mleku doječih podgan izločal v koncentraciji, ki je bila manj kot 1-krat tolikšna kot koncentracija v plazmi samice.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete

natrijev lavrilsulfat  
polietilenglikolsukcinat vitamina E  
kopovidon  
hipromeloza  
mikrokristalna celuloza  
manitol (E421)  
laktoza monohidrat  
premreženi natrijev karmelozat  
natrijev klorid  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

laktoza monohidrat  
hipromeloza  
titanov dioksid  
triacetin  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
črni železov oksid (E172)  
karnauba vosek

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature. Do uporabe shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete so pakirane v škatli, ki vsebuje dva (2) kartonska ovitka; vsak kartonski ovitek vsebuje dva (2) aluminijasta pretisna omota s 7 tabletami, zapečateni v kartonskem ovitku, tako da škatla vsebuje skupaj 28 tablet.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/16/1119/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. julij 2016  
Datum zadnjega podaljšanja: 06. maj 2021

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla

**1. IME ZDRAVILA**

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmsko obložene tablete  
elbasvir/grazoprevir

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg elbasvirja in 100 mg grazoprevirja.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo in natrij.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta  
28 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/16/1119/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

zepatier

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



## PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

**Pretisna zgibanka**

### 1. IME ZDRAVILA

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmsko obložene tablete  
elbasvir/grazoprevir

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg elbasvirja in 100 mg grazoprevirja.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo in natrij.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta  
14 filmsko obloženih tablet

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba  
PON  
TOR  
SRE  
ČET  
PET  
SOB  
NED

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MSD + logo

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/16/1119/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

zepatier

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT, PRILEPLJEN V PRETISNO ZGIBANKO**

**1. IME ZDRAVILA**

ZEPATIER  
elbasvir/grazoprevir  
elbasvirum/grazoprevirum

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

MSD logo

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### ZEPATIER 50 mg/100 mg filmsko obložene tablete elbasvir/grazoprevir

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ZEPATIER in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ZEPATIER
3. Kako jemati zdravilo ZEPATIER
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ZEPATIER
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo ZEPATIER in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo ZEPATIER

Zdravilo ZEPATIER je protivirusno zdravilo, ki vsebuje učinkovini elbasvir in grazoprevir.

##### Za kaj uporabljamo zdravilo ZEPATIER

Zdravilo ZEPATIER uporabljamo za zdravljenje dolgotrajne okužbe s hepatitisom C pri odraslih in pri otrocih, starih 12 let ali več in s telesno maso vsaj 30 kilogramov.

##### Kako deluje zdravilo ZEPATIER

Virus hepatitisa C je virus, ki okuži jetra. Učinkovini v zdravilu delujeta skupaj in blokirata dve različni beljakovini, ki ju virusi hepatitisa C potrebujejo za rast in razmnoževanje. To omogoči trajno odpravo okužbe iz telesa.

Zdravilo ZEPATIER se včasih jemlje skupaj z zdravilom, ki vsebuje drugo učinkovino, in sicer ribavirin.

Zelo pomembno je, da preberete tudi navodilo za uporabo drugega zdravila, ki ga boste jemali skupaj z zdravilom ZEPATIER. Če imate o svojih zdravilih kakšna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ZEPATIER

##### Ne jemljite zdravila ZEPATIER

- če ste alergični na elbasvir, grazoprevir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate zmerne ali hude težave z jetri.
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
  - rifampicin, ki se običajno uporablja za tuberkulozo,
  - zaviralce HIV proteaze, na primer atazanavir, darunavir, lopinavir, sakvinavir ali tipranavir,

- efavirenz ali etravirin za HIV,
- elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat ali elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid za HIV,
- ciklosporin za preprečitev zavrnitve darovanega organa ali za zdravljenje resnih vnetnih bolezni oči, ledvic, sklepov ali kože,
- bosentan za pljučno arterijsko hipertenzijo,
- karbamazepin ali fenitoin, ki se uporabljata predvsem za epilepsijo in napade krčev,
- modafinil, ki pomaga ljudem, ki ne morejo ostati budni,
- šentjanževko (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora za depresijo ali druge težave.

Če jemljete zdravilo ZEPATIER z ribavirinom, morate prebrati tudi poglavje "Ne jemljite zdravila" v navodilu za uporabo za ribavirin. Če ste glede katere koli informacije v navodilu za uporabo negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila ZEPATIER se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda bolj skrbno spremljal,
- ste kdaj jemali katero koli zdravilo za hepatitis C,
- imate razen hepatitisa C še kakšne druge težave z jetri,
- so vam presadili jetra,
- imate sladkorno bolezen. Po začetku jemanja zdravila ZEPATIER morda potrebujete skrbno spremljanje ravni sladkorja v krvi in/ali prilagoditev zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Nekateri sladkorni bolniki so imeli po začetku zdravljenja z zdravili, kot je zdravilo ZEPATIER, nizke ravni sladkorja v krvi (hipoglikemija).
- imate kakršno koli drugo bolezen.

### **Preiskave krvi**

Zdravnik vas bo pred zdravljenjem, med zdravljenjem in po zdravljenju z zdravilom ZEPATIER napotil na preiskave krvi. To mu bo omogočilo:

- da se odloči, ali morate jemati zdravilo ZEPATIER in koliko časa,
- da se odloči, katera druga zdravila morate jemati skupaj z zdravilom ZEPATIER in koliko časa,
- da preveri ali so se morda pojavili neželeni učinki,
- da preveri, ali je zdravljenje pri vas delovalo in nimate več hepatitisa C,
- da preveri, kako vam delujejo jetra. Zdravnika morate takoj obvestiti, če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih znakov težav z jetri: izguba apetita; siljenje na bruhanje ali bruhanje, utrujenost ali šibkost, porumenelost kože ali oči, spremenjena barva blata. Če se pri vas pojavi kateri koli od teh simptomov, vas bo zdravnik morda napotil na preiskavo krvi, da bo ugotovil, kako vam delujejo jetra.

### **Otroci**

Zdravilo ZEPATIER ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let.

### **Druga zdravila in zdravilo ZEPATIER**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila rastlinskega izvora in zdravila, ki ste jih dobili brez recepta. Vodite seznam svojih zdravil in ga pokažite zdravniku in farmacevtu, kadar dobite kakšno novo zdravilo.

Nekaterih zdravil **ne smete** jemati skupaj z zdravilom ZEPATIER. Za seznam teh zdravil glejte "Ne jemljite zdravila ZEPATIER, če jemljete katero od naslednjih zdravil."

### **Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil:**

- ketokonazol, ki ga vzamete skozi usta za glivne okužbe,
- takrolimus za preprečitev zavrnitve darovanega organa,

- dabigatran za preprečitev krvnih strdkov,
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin ali lovastatin za znižanje holesterola v krvi,
- sunitinib za zdravljenje določenih vrst raka,
- varfarin in druga podobna zdravila, imenovana antagonisti vitamina K, ki se uporabljajo za redčenje krvi. Zdravnik bo morda moral povečati pogostnost krvnih preiskav, da bo lahko spremljal, kako dobro se lahko vaša kri strjuje.

Delovanje jeter se lahko zaradi zdravljenja hepatitisa C izboljša, kar lahko vpliva na druga zdravila, ki se presnavljajo v jetrih. Zdravnik bo morda moral skrbno spremljati ta zdravila, ki jih jemljete, in po uvedbi zdravila ZEPATIER izvesti prilagoditve.

Zdravnik vam bo morda moral zamenjati zdravila oziroma spremeniti odmerke zdravil.

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se pred jemanjem zdravila ZEPATIER posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in kontracepcija**

Učinki zdravila ZEPATIER med nosečnostjo niso znani. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

### **Zdravilo ZEPATIER z ribavirinom**

- Medtem ko jemljete zdravilo ZEPATIER z ribavirinom, ne smete zanositi. Ribavirin lahko močno škoduje nerojenemu otroku. Vi in vaša partnerka morata biti zato pri spolnih odnosih posebej pazljiva, če obstaja kakršna koli možnost za zanositev.
- Vi ali vaša partnerka morate med zdravljenjem s kombinacijo zdravila ZEPATIER in ribavirina ter še nekaj časa po zdravljenju uporabljati ustrezno kontracepcijo. Z zdravnikom se posvetujte o primernih načinih kontracepcije.
- Če ženska zanosi v obdobju jemanja zdravila ZEPATIER skupaj z ribavirinom ali v mesecih po zdravljenju, je treba o tem takoj obvestiti zdravnika.
- Zelo pomembno je, da natančno preberete informacije o nosečnosti in kontracepciji v navodilu za uporabo ribavirina. Pomembno je, da te informacije prebereta oba, moški in ženska.

### **Dojenje**

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo ZEPATIER. Ni znano, ali učinkovini zdravila ZEPATIER prehajata v materino mleko.

Če jemljete zdravilo ZEPATIER z ribavirinom, morate prebrati tudi poglavje "Nosečnost in dojenje" v navodilu za uporabo za ribavirin.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če ste po jemanju zdravila utrujeni, ne vozite in ne upravljajte strojev.

### **Zdravilo ZEPATIER vsebuje laktozo**

Zdravilo ZEPATIER vsebuje laktozo monohidrat. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred začetkom jemanja tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

### **Zdravilo ZEPATIER vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 69,85 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) v vsaki tableti. To je enako 3,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

## **3. Kako jemati zdravilo ZEPATIER**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Pred začetkom jemanja zdravila ZEPATIER se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če ste kdaj jemali katero koli zdravilo za hepatitis C, ali če imate kakršno koli drugo bolezen.

### **Koliko zdravila morate vzeti**

Priporočeni odmerek je **ena tableta enkrat na dan** s hrano ali brez nje. Zdravnik vam bo povedal, koliko tednov morate jemati zdravilo ZEPATIER.

Tablete pogoltnite cele, s hrano ali brez nje. Tablet ne žvečite, drobite ali prelamljajte. Zdravnika ali farmacevta obvestite, če imate težave pri požiranju tablet.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila ZEPATIER, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila ZEPATIER, kot bi smeli, morate nemudoma obiskati zdravnika. S seboj vzemite škatlo zdravila, da boste zdravniku lahko pokazali, kaj ste vzeli.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo ZEPATIER**

Pomembno je, da ne izpustite nobenega odmerka tega zdravila. Če pozabite vzeti odmerek, izračunajte, koliko časa je minilo od takrat, ko bi morali vzeti zdravilo ZEPATIER:

- če je od takrat, ko bi morali vzeti odmerek, minilo manj kot 16 ur, vzemite izpuščen odmerek čim prej. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času jemanja.
- če je od takrat, ko bi morali vzeti odmerek, minilo že več kot 16 ur, izpuščenega odmerka ne vzemite. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času jemanja.
- Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov skupaj), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Ne prenehajte jemati zdravila ZEPATIER**

Ne prenehajte jemati tega zdravila, razen če vam tako svetuje zdravnik. Zelo pomembno je, da opravite celoten ciklus zdravljenja. Tako boste imeli najboljše možnosti, da vam zdravilo ozdravi okužbo s hepatitisom C.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Med uporabo tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zdravniku ali farmacevtu povejte, če opazite katerega koli izmed naslednjih neželenih učinkov.

**Zelo pogosti:** pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- izrazita utrujenost
- glavobol

**Pogosti:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- občutek šibkosti ali pomanjkanje energije (astenija)
- srbenje
- driska
- nespečnost
- bolečine v sklepih ali boleči, otečeni sklepi
- zaprtost
- omotica
- izguba apetita
- razdražljivost
- bolečine v mišicah
- bolečine v trebuhu
- neobičajno izpadanje ali redčenje las
- občutek tesnobe
- depresija



- suha usta
- bruhanje

**Občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nenormalni izvidi laboratorijskih testov za oceno delovanja jeter

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila ZEPATIER**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature.

Do uporabe shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo ZEPATIER**

- **Učinkovini sta:** elbasvir in grazoprevir. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg elbasvirja in 100 mg grazoprevirja.
- **Druge sestavine so:**  
*Jedro tablete:*  
 natrijev lavrilsulfat, polietilenglikolsukcinat vitamina E, kopovidon, hipromeloza, mikrokristalna celuloza, manitol (E421), laktoza monohidrat, premreženi natrijev karmelozat, natrijev klorid, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat  
*Filmska obloga:*  
 laktoza monohidrat, hipromeloza, titanov dioksid, triacetin, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), karnauba vosek

### **Izgled zdravila ZEPATIER in vsebina pakiranja**

Filmsko obložene tablete so ovalne oblike, bež barve, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "770", na drugi strani pa so brez oznake. Tableta je dolga 21 mm in široka 10 mm.

Tablete so pakirane v škatli, ki vsebuje dva kartonska ovitka; vsak kartonski ovitek vsebuje 2 aluminijasta pretisna omota s 7 tabletami. Ena škatla vsebuje skupaj 28 tablet.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

### **Proizvajalec**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**BE/LU**

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

**BG**

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

**CZ**

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

**DK**

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

**DE**

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

**EE**

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

**EL**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**ES**

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

**FR**

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

**HR**

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

**LT**

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

**HU**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**MT**

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

**NL**

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

**NO**

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

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.