

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg elbasvira i 100 mg grazoprevira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 87,02 mg laktoze (u obliku hidrata) i 69,85 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bež, ovalna tableta, dimenzija 21 mm x 10 mm, s utisnutom oznakom "770" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ZEPATIER je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa C u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina koji teže najmanje 30 kg (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

Za aktivnost protiv pojedinih genotipova virusa hepatitisa C (HCV) vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom ZEPATIER mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Doziranje

Preporučena doza je jedna tableta jedanput na dan.

Preporučeni režimi i trajanje liječenja prikazani su u Tablici 1 u nastavku (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

Tablica 1: Preporučena terapija lijekom ZEPATIER za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C u bolesnika s kompenziranom cirozom ili bez nje (samo Child-Pugh stadij A)

Genotip HCV-a	Liječenje i trajanje
1a	ZEPATIER tijekom 12 tjedana Kako bi se minimizirao rizik od neuspjeha liječenja, treba se razmotriti 16-tjedno liječenje lijekom ZEPATIER plus ribavirinom ^A , u bolesnika s početnom razinom HCV RNA >800 000 IU/ml i/ili prisutnošću specifičnih polimorfizama u NS5A koji uzrokuju najmanje peterostruko smanjenje aktivnosti elbasvira (vidjeti dio 5.1).
1b	ZEPATIER tijekom 12 tjedana
4	ZEPATIER tijekom 12 tjedana Kako bi se minimizirao rizik od neuspjeha liječenja, treba se razmotriti 16-tjedno liječenje lijekom ZEPATIER plus ribavirinom ^A , u bolesnika s početnom razinom HCV RNA >800 000 IU/ml (vidjeti dio 5.1).

^A U kliničkim ispitivanjima u odraslih doza ribavirina određivala se prema tjelesnoj težini (<66 kg=800 mg/dan, 66 do 80 kg=1000 mg/dan, 81 do 105 kg=1200 mg/dan, >105 kg=1400 mg/dan), a primjenjivala se podijeljena u dvije doze, zajedno s hranom.

Za specifične upute za doziranje ribavirina, uključujući prilagođavanje doze, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin.

Bolesnike treba uputiti da ako se povraćanje javi unutar 4 sata od primjene doze mogu uzeti dodatnu tabletu do 8 sati prije sljedeće doze. Ako se povraćanje javi više od 4 sata od primjene doze, nije potrebna dodatna doza.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka ZEPATIER unutar 16 sati od vremena kada obično uzima ZEPATIER, treba mu savjetovati da uzme ZEPATIER što je prije moguće i zatim uzme sljedeću dozu lijeka ZEPATIER u uobičajeno vrijeme. Ako je od vremena kada se ZEPATIER obično uzima prošlo više od 16 sati, bolesniku treba reći da NE SMIJE uzeti propuštenu dozu i da sljedeću dozu uzme prema uobičajenom rasporedu. Bolesnike treba upozoriti da ne smiju uzeti dvostruku dozu.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka ZEPATIER u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega i završni stadij bolesti bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka ZEPATIER u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (uključujući bolesnike na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka ZEPATIER u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A). ZEPATIER je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Sigurnost i djelotvornost lijeka ZEPATIER nisu ustanovljene u bolesnika s presatkom jetre.

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka ZEPATIER u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina koji teže najmanje 30 kg (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Sigurnost i djelotvornost lijeka ZEPATIER u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljene.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Filmom obložene tablete treba progutati cijele, a mogu se uzeti s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istodobna primjena s inhibitorima polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B (engl. *organic anion transporting polypeptide 1B*, OATP1B), poput rifampicina, atazanavira, darunavira, lopinavira, sakvinavira, tipranavira, kobicistata ili ciklosporina (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Istodobna primjena s induktorima izoenzima 3A citokroma P450 (CYP3A) ili P-glikoproteina (P-gp), poput efavirenza, fenitoina, karbamazepina, bosentana, etravirina, modafinila ili gospine trave (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Povišene vrijednosti ALT-a

Stopa kasnih povišenja vrijednosti ALT-a tijekom liječenja izravno je povezana s izloženošću grazopreviru u plazmi. Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka ZEPATIER s ribavirinom ili bez njega, u <1% ispitanika zabilježena su povišenja vrijednosti ALT-a iznad normalnih vrijednosti do više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) (vidjeti dio 4.8). Više stope kasnih povišenja vrijednosti ALT-a zabilježene su u žena (2% [11/652], Azijata (2% [4/165] i ispitanika u dobi od ≥65 godina (2% [3/187]) (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2). Ta kasna povišenja ALT-a obično su nastupila u 8. tjednu liječenja ili nakon njega.

Potrebno je provoditi laboratorijske pretrage funkcije jetre prije liječenja, u 8. tjednu liječenja i sukladno kliničkoj indikaciji. U bolesnika koji primaju terapiju tijekom 16 tjedana potrebno je provesti i dodatne laboratorijske pretrage funkcije jetre u 12. tjednu liječenja.

- Bolesnike treba uputiti da se bez odlaganja obrate svom zdravstvenom radniku ako primijete umor, slabost, gubitak teka, mučninu i povraćanje, žuticu ili promjenu boje stolice.
- Treba razmotriti prekid liječenja lijekom ZEPATIER ako se potvrdi da su vrijednosti ALT-a više od 10 puta iznad GGN-a.
- Liječenje lijekom ZEPATIER treba prekinuti ako se uz povišene vrijednosti ALT-a pojave i znakovi ili simptomi upale jetre ili porast vrijednosti konjugiranog bilirubina, alkalne fosfataze ili međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *international normalised ratio*, INR).

Aktivnost protiv pojedinih genotipova

Djelotvornost lijeka ZEPATIER nije dokazana u bolesnika s HCV-om genotipa 2, 3, 5 i 6. Ne preporučuje se primjena lijeka ZEPATIER u bolesnika zaraženih tim genotipovima.

Ponovno liječenje

Nije dokazana djelotvornost lijeka ZEPATIER u bolesnika prethodno izloženih lijeku ZEPATIER ili lijekovima iz istih skupina kojima pripadaju i djelatne tvari lijeka ZEPATIER (inhibitori NS5A ili inhibitori NS3/4A, osim telaprevira, simeprevira, boceprevira) (vidjeti dio 5.1).

Interakcije s drugim lijekovima

Istodobna primjena lijeka ZEPATIER i inhibitora OATP1B je kontraindicirana jer može značajno povišiti koncentracije grazoprevira u plazmi.

Istodobna primjena lijeka ZEPATIER i induktora CYP3A ili P-gp-a je kontraindicirana jer može značajno sniziti koncentracije elbasvira i grazoprevira u plazmi te oslabiti terapijski učinak lijeka ZEPATIER (vidjeti dijelove 4.3, 4.5 i 5.2).

Istodobna primjena lijeka ZEPATIER i snažnih inhibitora CYP3A povisuje koncentracije elbasvira i grazoprevira i stoga se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna infekcija HCV-om i HBV-om (virusom hepatitisa B)

Tijekom ili nakon liječenja antiviroticima koji djeluju izravno, zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV), neki od njih sa smrtnim ishodom. Probir na HBV mora se provesti u svih bolesnika prije početka liječenja. Bolesnici istodobno zaraženi HBV-om/HCV-om izloženi su riziku od reaktivacije HBV-a te ih stoga treba pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

Primjena u bolesnika s dijabetesom

Nakon uvođenja liječenja HCV infekcije direktno djelujućim antivirotikom (DAA), bolesnici s dijabetesom mogu imati bolju kontrolu glukoze u krvi, što može dovesti do simptomatske hipoglikemije. Razine glukoze u bolesnika s dijabetesom koji započinju liječenje direktno djelujućim antivirotikom treba pomno nadzirati, posebno unutar prva tri mjeseca, te prema potrebi prilagoditi lijek protiv dijabetesa. Liječnik zadužen za praćenje dijabetesa u bolesnika mora biti obaviješten o uvođenju terapije direktno djelujućim antivirotikom.

Pedijatrijska populacija

ZEPATIER nije indiciran za primjenu u djece mlađe od 12 godina.

Pomoćne tvari

ZEPATIER sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

ZEPATIER sadrži 69,85 mg natrija po tableti, što odgovara 3,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijal drugih lijekova da utječu na ZEPATIER

Grazoprevir je supstrat prijenosnika lijekova OATP1B. Istodobna primjena lijeka ZEPATIER s lijekovima koji inhibiraju prijenosnike OATP1B je kontraindicirana jer može dovesti do značajnog povišenja koncentracije grazoprevira u plazmi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Elbasvir i grazoprevir su supstrati za CYP3A i P-gp. Istodobna primjena induktora CYP3A ili P-gp-a s lijekom ZEPATIER je kontraindicirana jer bi mogla sniziti koncentracije elbasvira i grazoprevira u plazmi, što bi moglo smanjiti terapijski učinak lijeka ZEPATIER (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena lijeka ZEPATIER sa snažnim inhibitorima CYP3A povisuje koncentracije elbasvira i grazoprevira u plazmi i stoga se ne preporučuje (vidjeti Tablicu 2 i dio 4.4). Očekuje se da će istodobna primjena lijeka ZEPATIER s inhibitorima P-gp-a minimalno utjecati na koncentracije lijeka ZEPATIER u plazmi.

Ne može se isključiti mogućnost da je grazoprevir supstrat za protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na liječenje (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP).

Potencijal lijeka ZEPATIER da utječe na druge lijekove

Elbasvir i grazoprevir su inhibitori transportnog proteina lijekova BCRP-a u crijevima ljudi te mogu povišiti koncentracije istodobno primijenjenih supstrata BCRP-a u plazmi. Elbasvir ne inhibira CYP3A *in vitro*, a grazoprevir je slab inhibitor CYP3A u ljudi. Istodobna primjena s grazoprevirom nije klinički značajno povećala izloženost supstratima CYP3A. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu supstrata CYP3A pri njihovoj istodobnoj primjeni s lijekom ZEPATIER.

Elbasvir uzrokuje minimalnu inhibiciju P-gp-a u crijevima ljudi i ne uzrokuje klinički značajno povišenje koncentracije digoksina (supstrata P-gp-a), ali povećava AUC u plazmi za 11%. Prema podacima *in vitro*, grazoprevir nije inhibitor P-gp-a. Elbasvir i grazoprevir nisu inhibitori prijenosnika OATP1B u ljudi. Prema podacima *in vitro*, ne očekuju se klinički značajne interakcije s lijekom ZEPATIER kao inhibitorom drugih CYP enzima, UGT1A1, esteraza (CES1, CES2 i CatA), OAT1, OAT3 i OCT2. Prema podacima *in vitro* ne može se isključiti mogućnost da grazoprevir inhibira BSEP (pumpa za izbacivanje žučnih soli, engl. *bile salt export pump*). Prema podacima *in vitro*, nije vjerojatno da će primjena višestrukih doza elbasvira ili grazoprevira inducirati metabolizam lijekova koji se metaboliziraju putem izoformi CYP enzima.

Bolesnici liječeni antagonistima vitamina K

Budući da tijekom liječenja lijekom ZEPATIER može doći do promjene u funkciji jetre, preporučuje se pomno praćenje vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR).

Utjecaj terapije direktno djelujućim antiviruscima na lijekove koji se metaboliziraju putem jetre

Slaba inhibicija CYP3A grazoprevirom može povišiti razine CYP3A supstrata. Osim toga, koncentracije lijekova u plazmi koji su supstrati CYP3A mogu biti snižene poboljšanjem funkcije jetre nastalom tijekom terapije direktno djelujućim antiviruscima, a koja je povezana s klirensom HCV-a. Stoga tijekom terapije može biti potrebno pomno praćenje i eventualna prilagodba doze supstrata CYP3A s uskom terapijskom širinom (npr. inhibitora kalcineurina), s obzirom da se razine lijeka mogu promijeniti (vidjeti Tablicu 2).

Interakcije između lijeka ZEPATIER i drugih lijekova

Tablica 2 prikazuje popis utvrđenih ili potencijalnih interakcija između lijekova. Strelica usmjerena prema gore ("↑") ili dolje ("↓") predstavlja promjenu izloženosti koja zahtijeva praćenje ili prilagodbu doze tog lijeka ili znači da se istodobna primjena ne preporučuje ili je kontraindicirana. Vodoravna strelica "↔" znači da nije došlo do klinički značajne promjene izloženosti.

Opisane interakcije između lijekova temelje se na rezultatima iz ispitivanja provedenih ili s lijekom ZEPATIER ili s elbasvirom (EBR) i grazoprevirom (GZR) kao zasebnim lijekovima ili predstavljaju predviđene interakcije između lijekova koje bi mogle nastupiti kod primjene elbasvira ili grazoprevira. Tablica ne uključuje sve interakcije.

Tablica 2: Interakcije i preporuke za doziranje kod primjene s drugim lijekovima

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
LIJEKOVI ZA SNIŽAVANJE KISELOSTI		
<i>Antagonisti H₂ receptora</i>		
Famotidin (20 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg u jednokratnoj dozi)/grazoprevir (100 mg u jednokratnoj dozi)	↔ elbasvir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C_{max} 1,11 (0,98; 1,26) C₂₄ 1,03 (0,91; 1,17) ↔ grazoprevir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C_{max} 0,89 (0,71; 1,11) C₂₄ 1,12 (0,97; 1,30)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<i>Inhibitori protonske pumpe</i>		
Pantoprazol (40 mg jedanput na dan)/elbasvir (50 mg u jednokratnoj dozi)/grazoprevir (100 mg u jednokratnoj dozi)	↔ elbasvir AUC 1,05 (0,93; 1,18) C_{max} 1,02 (0,92; 1,14) C₂₄ 1,03 (0,92; 1,17) ↔ grazoprevir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C_{max} 1,10 (0,89; 1,37) C₂₄ 1,17 (1,02; 1,34)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<i>Antacidi</i>		
Aluminijev ili magnezijev hidroksid; kalcijev karbonat	Interakcija se nije ispitivala. <i>Očekivano:</i> ↔ elbasvir ↔ grazoprevir	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ANTIARITMICI		
Digoksin (0,25 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)	↔ digoksin AUC 1,11 (1,02; 1,22) C_{max} 1,47 (1,25; 1,73) (inhibicija P-gp-a)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ANTIKOAGULANSI		
Dabigatraneteksilat	Interakcija se nije ispitivala. <i>Očekivano:</i> ↑ dabigatran (inhibicija P-gp-a)	Koncentracije dabigatrana mogu se povišiti pri istodobnoj primjeni s elbasvirom, pri čemu se može povećati rizik od krvarenja. Preporučuje se kliničko i laboratorijsko praćenje.
Antagonisti vitamina K	Interakcija nije ispitana.	Preporučuje se pomno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR) uz sve antagoniste vitamina K zbog promjena u funkciji jetre tijekom liječenja lijekom ZEPATIER.
ANTIKNVULZIVI		
Karbamazepin Fenitoin	Interakcija se nije ispitivala. <i>Očekivano:</i> ↓ elbasvir ↓ grazoprevir (indukcija CYP3A ili P-gp-a)	Istodobna primjena je kontraindicirana.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
ANTIMIKOTICI		
Ketokonazol		
(400 mg peroralno jedanput na dan)/elbasvir (50 mg u jednokratnoj dozi)	↔ elbasvir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60)	Istodobna primjena se ne preporučuje.
(400 mg peroralno jedanput na dan)/grazoprevir (100 mg u jednokratnoj dozi)	↑ grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (inhibicija CYP3A)	
ANTIMIKOBAKTERIJSKI LIJEKOVI		
Rifampicin		
(600 mg u jednokratnoj i.v. dozi)/elbasvir (50 mg u jednokratnoj dozi)	↔ elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
(600 mg u jednokratnoj i.v. dozi)/grazoprevir (200 mg u jednokratnoj dozi)	↑ grazoprevir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C _{max} 10,94 (8,92; 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40; 2,24) (inhibicija OATP1B)	
(600 mg u jednokratnoj peroralnoj dozi)/elbasvir (50 mg u jednokratnoj dozi)	↔ elbasvir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C _{max} 1,29 (1,06; 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03; 1,43)	
(600 mg u jednokratnoj peroralnoj dozi)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↑ grazoprevir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C _{max} 6,52 (5,16; 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53) (inhibicija OATP1B)	
(600 mg peroralno jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ grazoprevir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C _{max} 1,16 (0,82; 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07; 0,13) (inhibicija OATP1B i indukcija CYP3A)	
ANTIASTMATICI		
Montelukast (10 mg u jednokratnoj dozi)/grazoprevir (200 mg u jednokratnoj dozi)	↔ montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ANTAGONISTI ENDOTELINA		
Bosentan	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ elbasvir ↓ grazoprevir (indukcija CYP3A ili P-gp-a)	Istodobna primjena je kontraindicirana.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE INFEKCIJE HCV-om		
Sofosbuvir (sofosbuvir 400 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ sofosbuvir AUC 2,43 (2,12; 2,79) C _{max} 2,27 (1,72; 2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05; 1,21) C _{max} 0,87 (0,78; 0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43; 1,63)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ elbasvir ↓ grazoprevir (indukcija CYP3A ili P-gp-a)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE INFEKCIJE HBV-om I HIV-om: NUKLEOZIDNI/NUKLEOTIDNI INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
Tenofovirdizoproksilfumarat		
(300 mg jedanput na dan)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)	↔ elbasvir AUC 0,93 (0,82; 1,05) C _{max} 0,88 (0,77; 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,34 (1,23; 1,47) C _{max} 1,47 (1,32; 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18; 1,41)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
(300 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ grazoprevir AUC 0,86 (0,55; 1,12) C _{max} 0,78 (0,51; 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78; 1,01) ↔ tenofovir AUC 1,18 (1,09; 1,28) C _{max} 1,14 (1,04; 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10; 1,39)	
(300 mg jedanput na dan)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)/grazoprevir (100 mg jedanput na dan)	↔ tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	
Lamivudin Abakavir Entekavir	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↔ elbasvir ↔ grazoprevir ↔ lamivudin ↔ abakavir ↔ entekavir	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
Emtricitabin (200 mg jedanput na dan)	Interakcija se ispitivala s elvitegravirom/kobicistatom/emtricitabinom/tenofovir dizoproksilfumaratom (fiksna kombinacija doza) ↔ emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE INFEKCIJE HIV-om: INHIBITORI PROTEAZE		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg jedanput na dan)/ritonavir (100 mg jedanput na dan)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)	↑ elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51; 7,54) (kombinacija mehanizama, uključujući inhibiciju CYP3A) ↔ atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02; 1,29)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
(300 mg jedanput na dan)/ritonavir (100 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200mg jedanput na dan)	↑ grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C _{max} 6,24 (4,42; 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96; 17,02) (kombinacija inhibicije OATP1B i CYP3A) ↔ atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C _{max} 1,12 (1,01; 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13; 2,34)	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
Darunavir/ritonavir		
(600 mg dvaput na dan)/ritonavir (100 mg dvaput na dan)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)	↔ elbasvir AUC 1,66 (1,35; 2,05) C _{max} 1,67 (1,36; 2,05) C ₂₄ 1,82 (1,39; 2,39) ↔ darunavir AUC 0,95 (0,86; 1,06) C _{max} 0,95 (0,85; 1,05) C ₁₂ 0,94 (0,85; 1,05)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
(600 mg dvaput na dan)/ritonavir (100 mg dvaput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↑ grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C _{max} 5,27 (4,04; 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33; 10,24) (kombinacija inhibicije OATP1B i CYP3A) ↔ darunavir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) C ₁₂ 1,00 (0,85; 1,18)	
Lopinavir/ritonavir		
(400 mg dvaput na dan)/ritonavir (100 mg dvaput na dan)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)	↑ elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C _{max} 2,87 (2,29; 3,58) C ₂₄ 4,58 (3,72; 5,64) (kombinacija mehanizama, uključujući inhibiciju CYP3A) ↔ lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) C ₁₂ 1,07 (0,97; 1,18)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
(400 mg dvaput na dan)/ritonavir (100 mg dvaput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↑ grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C _{max} 7,31 (5,65; 9,45) C ₂₄ 21,70 (12,99; 36,25) (kombinacija inhibicije OATP1B i CYP3A) ↔ lopinavir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C _{max} 0,97 (0,88; 1,08) C ₁₂ 0,97 (0,81; 1,15)	
Sakvinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	Interakcija se nije ispitala. <i>Očekivano:</i> ↑ grazoprevir (kombinacija mehanizama, uključujući inhibiciju CYP3A)	Istodobna primjena je kontraindicirana.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE INFEKCIJE HIV-om: NENUKLEOZIDNI INHIBITORI HIV REVERZNE TRANSKRIPTAZE		
Efavirenz		
(600 mg jedanput na dan)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)	↓ elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C _{max} 0,55 (0,41; 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28; 0,59) (indukcija CYP3A ili P-gp-a) ↔ efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C _{max} 0,74 (0,67; 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87; 0,96)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
(600 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↓ grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (indukcija CYP3A ili P-gp-a) ↔ efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirin	Interakcija se nije ispitala. <i>Očekivano:</i> ↓ elbasvir ↓ grazoprevir (indukcija CYP3A ili P-gp-a)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
Rilpivirin (25 mg jedanput na dan)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C _{max} 1,07 (0,99; 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98; 1,11) ↔ grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93; 1,07) ↔ rilpivirin AUC 1,13 (1,07; 1,20) C _{max} 1,07 (0,97; 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE INFEKCIJE HIV-om: INHIBITORI PRIJENOSA LANCA INTEGRAZE		
Dolutegravir (50 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,98 (0,93; 1,03) ↔ grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C_{max} 0,64 (0,44; 0,93) C₂₄ 0,86 (0,79; 0,93) ↔ dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C_{max} 1,22 (1,05; 1,40) C₂₄ 1,14 (0,95; 1,36)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Raltegravir		
(400 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg u jednokratnoj dozi)	↔ elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C_{max} 0,89 (0,61; 1,29) C₂₄ 0,80 (0,55; 1,16) ↔ raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C_{max} 1,09 (0,83; 1,44) C₁₂ 0,99 (0,80; 1,22)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
(400 mg dvaput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C_{max} 0,85 (0,62; 1,16) C₂₄ 0,90 (0,82; 0,99) ↔ raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C_{max} 1,46 (0,78; 2,73) C₁₂ 1,47 (1,08; 2,00)	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
ANTIVIROTICI ZA LIJEČENJE INFEKCIJE HIV-om: DRUGO		
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir dizoproksilfumarat (kombinacija fiksni doza)		
Elvitegravir (150 mg jedanput na dan)/kobicistat (150 mg jedanput na dan)/emtricitabin (200 mg jedanput na dan)/tenofovir dizoproksilfumarat (300 mg jedanput na dan)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)/grazoprevir (100 mg jedanput na dan)	↑ elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C_{max} 1,91 (1,77; 2,05) C₂₄ 2,38 (2,19; 2,60) (inhibicija CYP3A i OATP1B) ↑ grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C_{max} 4,59 (3,70; 5,69) C₂₄ 2,78 (2,48; 3,11) (inhibicija CYP3A i OATP1B) ↔ elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C_{max} 1,02 (0,93; 1,11) C₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ kobicistat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C_{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C_{max} 0,96 (0,90; 1,02) C₂₄ 1,19 (1,13; 1,25) ↔ tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C_{max} 1,25 (1,14; 1,37) C₂₄ 1,20 (1,15; 1,26)	Istodobna primjena s lijekom ZEPATIER je kontraindicirana.
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Atorvastatin		
(20 mg u jednokratnoj dozi)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↑ atorvastatin AUC 3,00 (2,42; 3,72) C_{max} 5,66 (3,39; 9,45) (prvenstveno zbog inhibicije BCRP-a u crijevima) ↔ grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C_{max} 1,26 (0,83; 1,90) C₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)	Pri istodobnoj primjeni s lijekom ZEPATIER, doza atorvastatina ne smije biti viša od dnevne doze od 20 mg.
(10 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↑ atorvastatin AUC 1,94 (1,63; 2,33) C_{max} 4,34 (3,10; 6,07) C₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)	

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
Rosuvastatin		
(10 mg u jednokratnoj dozi)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↑ rosuvastatin AUC 1,59 (1,33; 1,89) C_{max} 4,25 (3,25; 5,56) C₂₄ 0,80 (0,70; 0,91) (inhibicija BCRP-a u crijevima) ↔ grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C_{max} 1,13 (0,77; 1,65) C₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)	Pri istodobnoj primjeni s lijekom ZEPATIER, doza rosuvastatina ne smije biti viša od dnevne doze od 10 mg.
(10 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↑ rosuvastatin AUC 2,26 (1,89; 2,69) C_{max} 5,49 (4,29; 7,04) C₂₄ 0,98 (0,84; 1,13) (inhibicija BCRP-a u crijevima) ↔ elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C_{max} 1,11 (0,99; 1,26) C₂₄ 0,96 (0,86; 1,08) ↔ grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C_{max} 0,97 (0,63; 1,50) C₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)	
Fluvastatin Lovastatin Simvastatin	Interakcija se nije ispitivala. <i>Očekivano:</i> ↑ fluvastatin (prvenstveno zbog inhibicije BCRP-a u crijevima) ↑ lovastatin (inhibicija CYP3A) ↑ simvastatin (prvenstveno zbog inhibicije BCRP-a u crijevima i inhibicije CYP3A)	Pri istodobnoj primjeni s lijekom ZEPATIER, doza fluvastatina, lovastatina ili simvastatina ne smije biti viša od dnevne doze od 20 mg.
Pitavastatin (1 mg u jednokratnoj dozi)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ pitavastatin AUC 1,11 (0,91; 1,34) C_{max} 1,27 (1,07; 1,52) ↔ grazoprevir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C_{max} 0,72 (0,57; 0,92) C₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
Pravastatin (40 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ pravastatin AUC 1,33 (1,09; 1,64) C _{max} 1,28 (1,05; 1,55) ↔ elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C _{max} 0,97 (0,89; 1,05) C ₂₄ 0,97 (0,92; 1,02) ↔ grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C _{max} 1,42 (1,00; 2,03) C ₂₄ 1,07 (0,99; 1,16)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
IMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin (400 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C _{max} 1,95 (1,84; 2,07) C ₂₄ 2,21 (1,98; 2,47) ↑ grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C _{max} 17,00 (12,94; 22,34) C ₂₄ 3,39 (2,82; 4,09) (dijelom zbog inhibicije OATP1B i CYP3A) ↔ ciklosporin AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,90 (0,85; 0,97) C ₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)	Istodobna primjena je kontraindicirana.
Mofetilmikofenolat (1000 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C _{max} 1,07 (0,98; 1,16) C ₂₄ 1,05 (0,97; 1,14) ↔ grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C _{max} 0,58 (0,42; 0,82) C ₂₄ 0,97 (0,89; 1,06) ↔ mikofenolatna kiselina AUC 0,95 (0,87; 1,03) C _{max} 0,85 (0,67; 1,07)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
Prednizon (40 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ elbasvir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16; 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97; 1,12) ↔ grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10; 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87; 1,00) ↔ prednizon AUC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10) ↔ prednizolon AUC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
Takrolimus (2 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ elbasvir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88; 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83; 1,02) ↔ grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83; 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87; 1,02) ↑ takrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52; 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49; 1,94) (inhibicija CYP3A)	Preporučuje se učestalo praćenje koncentracija takrolimusa u punoj krvi, promjena funkcije bubrega i nuspojava povezanih s primjenom takrolimusa nakon početka istodobne primjene. Tijekom liječenja možda će biti potrebno pomno praćenje i eventualna prilagodba doze takrolimusa, s obzirom da se razine takrolimusa mogu sniziti, a što je povezano s klirensom HCV-a.
INHIBITOR KINAZE		
Sunitinib	Interakcija nije ispitivana. <i>Očekivano:</i> ↑ sunitinib (moguće zbog inhibicije BCRP-a u crijevima)	Istodobna primjena lijeka ZEPATIER sa sunitinibom može povisiti koncentracije sunitiniba, što može dovesti do povećanog rizika od nuspojava povezanih sa sunitinibom. Primjenjivati uz oprez; možda će biti potrebna prilagoba doze sunitiniba.
OPIOIDNA NADOMJESNA TERAPIJA		
Buprenorfin/nalokson		
(8 mg/2 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg u jednokratnoj dozi)	↔ elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C_{max} 1,13 (0,87; 1,46) C₂₄ 1,22 (0,99; 1,51) ↔ buprenorfin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C_{max} 0,94 (0,82; 1,08) C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↔ nalokson AUC 0,88 (0,76; 1,02) C_{max} 0,85 (0,66; 1,09)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
(8–24 mg/2–6 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C _{max} 0,76 (0,40; 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54; 0,88) ↔ buprenorfin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C _{max} 0,90 (0,76; 1,07)	
Metadon		
(20–120 mg jedanput na dan)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)	↔ R-metadon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C _{max} 1,07 (0,95; 1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96; 1,26) ↔ S-metadon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C _{max} 1,09 (0,95; 1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
(20–150 mg jedanput na dan)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ R-metadon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C _{max} 1,03 (0,96; 1,11) ↔ S-metadon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C _{max} 1,15 (1,07; 1,25)	
ORALNI KONTRACEPTIVI		
Etinilestradiol (EE) /levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg EE/0,15 mg LNG u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg jedanput na dan)	↔ EE AUC 1,01 (0,97; 1,05) C _{max} 1,10 (1,05; 1,16) ↔ LNG AUC 1,14 (1,04; 1,24) C _{max} 1,02 (0,95; 1,08)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
(0,03 mg EE/0,15 mg LNG u jednokratnoj dozi)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ EE AUC 1,10 (1,05; 1,14) C _{max} 1,05 (0,98; 1,12) ↔ LNG AUC 1,23 (1,15; 1,32) C _{max} 0,93 (0,84; 1,03)	
LIJEKOVI KOJI VEZUJU FOSFATE		
Kalcijev acetat (2668 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg u jednokratnoj dozi)/grazoprevir (100 mg u jednokratnoj dozi)	↔ elbasvir AUC 0,92 (0,75; 1,14) C _{max} 0,86 (0,71; 1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70; 1,09) ↔ grazoprevir AUC 0,79 (0,68; 0,91) C _{max} 0,57 (0,40; 0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61; 0,99)	Nije potrebno prilagođavati dozu.

Lijekovi prema terapijskim područjima	Učinci na koncentracije lijeka. Omjer srednjih vrijednosti (90% interval pouzdanosti, CI) za AUC, C _{max} , C ₁₂ ili C ₂₄ (vjerojatan mehanizam interakcije)	Preporuke za istodobnu primjenu s lijekom ZEPATIER
Sevelamer karbonat (2400 mg u jednokratnoj dozi)/elbasvir (50 mg u jednokratnoj dozi)/grazoprevir (100 mg u jednokratnoj dozi)	↔ elbasvir AUC 1,13 (0,94; 1,37) C _{max} 1,07 (0,88; 1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02; 1,45) ↔ grazoprevir AUC 0,82 (0,68; 0,99) C _{max} 0,53 (0,37; 0,76) C ₂₄ 0,84 (0,71; 0,99)	
SEDATIVI		
Midazolam (2 mg u jednokratnoj dozi)/grazoprevir (200 mg jedanput na dan)	↔ midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
STIMULANSI		
Modafinil	Interakcija se nije ispitivala. Očekivano: ↓ elbasvir ↓ grazoprevir (indukcija CYP3A ili P-gp-a)	Istodobna primjena je kontraindicirana.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Ako se ZEPATIER primjenjuje istodobno s ribavirinom, informacije koje se odnose na kontracepciju, testiranje na trudnoću, dojenje i plodnost kod primjene ribavirina vrijede i za ovaj kombinirani režim liječenja (za dodatne informacije pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka koji se istodobno primjenjuje).

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Kada se ZEPATIER primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom, žene reproduktivne dobi ili njihovi partneri muškog spola moraju koristiti učinkovit oblik kontracepcije tijekom liječenja i još neko vrijeme nakon završetka liječenja.

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja lijeka ZEPATIER u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke u smislu reproduktivne toksičnosti. Budući da se iz ispitivanja reprodukcije na životinjama ne može uvijek predvidjeti odgovor u ljudi, ZEPATIER se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist za majku opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se elbasvir ili grazoprevir i njihovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se elbasvir i grazoprevir izlučuju u mlijeko. Mora se donijeti odluka o tome hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti/privremeno odgoditi liječenje lijekom ZEPATIER uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku elbasvira i grazoprevira na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke elbasvira ili grazoprevira na plodnost pri razinama izloženosti elbasviru i grazopreviru većima od one koja se postiže u ljudi nakon primjene preporučene kliničke doze (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije vjerojatno da će ZEPATIER (primijenjen samostalno ili u kombinaciji s ribavirinom) imati učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da je tijekom liječenja lijekom ZEPATIER prijavljen umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka ZEPATIER ocjenjivala se na temelju 3 placebo kontrolirana ispitivanja i 7 nekontroliranih kliničkih ispitivanja faze 2 i 3 provedenih u približno 2000 ispitanika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C i kompenziranom bolesti jetre (s cirozom ili bez nje).

U kliničkim su ispitivanjima najčešće prijavljivane nuspojave (više od 10%) bile umor i glavobolja. Manje od 1% ispitanika liječenih lijekom ZEPATIER u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega imalo je ozbiljne nuspojave (bol u abdomenu, tranzitorna ishemijska ataka i anemija). Manje od 1% ispitanika liječenih lijekom ZEPATIER u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega trajno je prekinulo liječenje zbog nuspojava. Učestalost ozbiljnih nuspojava i prekida liječenja zbog nuspojava u ispitanika s kompenziranom cirozom bila je usporediva s onom opaženom u ispitanika bez ciroze.

Kada se elbasvir/grazoprevir ispitivao u kombinaciji s ribavirinom, najčešće nuspojave kod primjene kombinirane terapije elbasvirom/grazoprevirom + ribavirinom bile su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom ribavirina.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave utvrđene su u bolesnika koji su uzimali ZEPATIER bez ribavirina tijekom 12 tjedana. Nuspojave u nastavku razvrstane su prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. Učestalost pojavljivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) ili vrlo rijetko ($< 1/10\,000$).

Tablica 3: Nuspojave zabilježene kod primjene lijeka ZEPATIER*

Učestalost	Nuspojave
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	
često	smanjen tek
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	
često	nesanica, tjeskoba, depresija
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
vrlo često	glavobolja
često	omaglica
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
često	mučnina, proljev, konstipacija, bol u gornjem dijelu abdomena, bol u abdomenu, suha usta, povraćanje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
često	pruritus, alopecija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	
često	artralgija, mialgija

Učestalost	Nuspojave
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
vrlo često	umor
često	astenija, iritabilnost

*Na temelju objedinjenih podataka prikupljenih u bolesnika liječenih lijekom ZEPATIER bez ribavirina tijekom 12 tjedana

Opis odabranih nuspojava

Odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga

Promjene u odabranim laboratorijskim vrijednostima prikazane su u Tablici 4.

Tablica 4: Odabrana odstupanja u laboratorijskim vrijednostima koja su se pojavila pri liječenju

Laboratorijske vrijednosti	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALT (IU/l)	
5,1-10,0 × GGN† (stupanj 3)	6 (0,7%)
>10,0 × GGN (stupanj 4)	6 (0,7%)
Ukupni bilirubin (mg/dl)	
2,6-5,0 × GGN (stupanj 3)	3 (0,4%)
>5,0 × GGN (stupanj 4)	0

*Na temelju objedinjenih podataka prikupljenih u bolesnika liječenih lijekom ZEPATIER bez ribavirina tijekom 12 tjedana.

†GGN: gornja granica normale prema laboratorijskim testovima.

Kasna povišenja vrijednosti ALT-a u serumu

Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka ZEPATIER s ribavirinom ili bez njega, neovisno o trajanju liječenja, kod < 1% (13/1690) ispitanika vrijednosti ALT-a porasle su iznad normalnih vrijednosti do više od 5 puta iznad GGN-a, u pravilu u 8. tjednu liječenja ili nakon toga (srednja vrijednost vremena nastupa: 10 tjedana; raspon: 6–12 tjedana). Ta kasna povišenja vrijednosti ALT-a obično su bila asimptomatska. Većina kasnih povišenja vrijednosti ALT-a povukla se s nastavkom terapije lijekom ZEPATIER ili nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.4). Učestalost kasnih povišenja vrijednosti ALT-a bila je veća među ispitanicima s višim koncentracijama grazoprevira u plazmi (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2). Trajanje liječenja nije utjecalo na incidenciju kasnog nastupa povišenja vrijednosti ALT-a. Ciroza nije bila faktor rizika za kasno povišenje vrijednosti ALT-a. U manje od 1% ispitanika liječenih lijekom ZEPATIER s ribavirinom ili bez njega došlo je do povišenja vrijednosti ALT-a >2,5–5 puta iznad GGN-a tijekom liječenja; nijedan ispitanik nije prekinuo liječenje zbog tih povišenja ALT-a.

Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti lijeka ZEPATIER u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 12 i više godina temelji se na podacima iz otvorenog kliničkog ispitivanja faze 2b, u koje su bila uključena 22 bolesnika liječena lijekom ZEPATIER tijekom 12 tjedana. Opažene nuspojave bile su u skladu s onima opaženima u kliničkim ispitivanjima lijeka ZEPATIER u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem lijekom ZEPATIER u ljudi je ograničeno. Najviša doza elbasvira bila je 200 mg jedanput na dan tijekom 10 dana te jednokratna doza od 800 mg. Najviša doza grazoprevira bila je 1000 mg jedanput na dan tijekom 10 dana i jednokratna doza od 1600 mg. U tim ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima učestalost i težina nuspojava bile su slične onima prijavljenima u skupinama koje su primale placebo.

U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te uvesti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

Elbasvir i grazoprevir ne mogu se ukloniti hemodijalizom. Ne očekuje se da će se elbasvir i grazoprevir ukloniti peritonejskom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirolici za sistemsku primjenu, Antivirolici koji djeluju direktno, Antivirolici za liječenje HCV infekcija, ATK oznaka: J05AP54.

Mehanizam djelovanja

ZEPATIER je kombinacija dva direktno djelujuća antivirusna sredstva s različitim mehanizmima djelovanja i profilima rezistencije koji se međusobno ne preklapaju, što omogućuje ciljano djelovanje na HCV u više različitih stadija životnog ciklusa virusa.

Elbasvir inhibira protein NS5A HCV-a, koji je neophodan za replikaciju virusne RNA i stvaranje viriona.

Grazoprevir je inhibitor proteaze NS3/4A HCV-a, koja je potrebna za proteolitičko cijepanje poliproteina kojeg kodira HCV (u zrele oblike proteina NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) i neophodna za virusnu replikaciju. U biokemijskom je testu grazoprevir inhibirao proteolitičku aktivnost rekombinantnih enzima proteaze NS3/4A HCV-a genotipa 1a, 1b, 3 i 4a, uz vrijednosti IC_{50} u rasponu od 4 do 690 pM.

Antivirusna aktivnost

Vrijednosti EC_{50} elbasvira i grazoprevira protiv replikona pune duljine ili kimeričkih replikona koji kodiraju sekvence NS5A ili NS3 iz referentnih sekvenci i kliničkih izolata prikazane su u Tablici 5.

Tablica 5: Aktivnost elbasvira i grazoprevira u stanicama replikona s referentnim sekvencama GT 1a, GT1b i GT4 i stanicama replikona sa sekvencama iz kliničkih izolata

	Elbasvir	Grazoprevir
Reference	EC ₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Klinički izolati	Medijan EC ₅₀ (raspon) nM	
GT1a	0,005 (0,003-0,009) ^a	0,8 (0,4-5,1) ^d
GT1b	0,009 (0,005-0,01) ^b	0,3 (0,2-5,9) ^e
GT4	0,0007 (0,0002-34) ^c	0,2 (0,11-0,33) ^a
Broj ispitanih izolata: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Rezistencija

U staničnoj kulturi

U staničnoj su kulturi izdvojeni replikoni HCV-a smanjene osjetljivosti na elbasvir i grazoprevir za genotipove 1a, 1b i 4.

Kada je riječ o elbasviru, kod replikona HCV-a genotipa 1a, pojedinačne supstitucije Q30D/E/H/R, L31M/V i Y93C/H/N u proteinu NS5A smanjile su antivirusnu aktivnost elbasvira od 6 do 2000 puta. Kod replikona genotipa 1b, pojedinačne supstitucije L31F i Y93H u proteinu NS5A smanjile su antivirusnu aktivnost elbasvira 17 puta. Kod replikona genotipa 4, pojedinačne supstitucije L30S, M31V i Y93H u proteinu NS5A smanjile su antivirusnu aktivnost elbasvira od 3 do 23 puta. Općenito, kod replikona HCV-a genotipa 1a, 1b ili 4, kombinacije supstitucija koje se povezuju s rezistencijom na elbasvir dodatno su smanjile antivirusnu aktivnost elbasvira.

Kada je riječ o grazopreviru, kod replikona HCV-a genotipa 1a, pojedinačne supstitucije D168A/E/G/S/V u proteinu NS3 smanjile su antivirusnu aktivnost grazoprevira od 2 do 81 puta. Kod replikona genotipa 1b, pojedinačne supstitucije F43S, A156S/T/V i D168A/G/V u proteinu NS3 smanjile su antivirusnu aktivnost grazoprevira od 3 do 375 puta. Kod replikona genotipa 4, pojedinačne supstitucije D168A/V u proteinu NS3 smanjile su antivirusnu aktivnost grazoprevira od 110 do 320 puta. Općenito, kod replikona HCV-a genotipa 1a, 1b ili 4, kombinacije supstitucija koje se povezuju s rezistencijom na grazoprevir dodatno su smanjile antivirusnu aktivnost grazoprevira.

U kliničkim ispitivanjima

U analizi objedinjenih podataka prikupljenih u ispitanika liječenih režimima koji su sadržavali elbasvir/grazoprevir ili elbasvir + grazoprevir, s ribavirinom ili bez njega, u kliničkim ispitivanjima faze 2 i 3, analize rezistencije provedene su u 50 ispitanika u kojih je izostao uspješni virološki odgovor i za koje su bili dostupni podaci o sekvencama (6 u kojih je izostao virološki odgovor tijekom liječenja, 44 s relapsom nakon liječenja).

Tablica 6 prikazuje supstitucije nastale tijekom liječenja zapažene u virusnim populacijama kod tih ispitanika, prema genotipovima. Supstitucije nastale tijekom liječenja pronađene su u oba ciljna mjesta na koja djeluju lijekovi za HCV u 23/37 (62%) ispitanika s genotipom 1a, 1/8 (13%) ispitanika s genotipom 1b te 2/5 (40%) ispitanika s genotipom 4.

Tablica 6: Supstitucije aminokiselina nastale tijekom liječenja prema analizi objedinjenih podataka za režime liječenja lijekom ZEPATIER s ribavirinom ili bez njega u kliničkim ispitivanjima faze 2 i faze 3

Ciljno mjesto	Nastale supstitucije aminokiselina	Genotip 1a N = 37 % (n)	Genotip 1b N = 8 % (n)	Genotip 4 N = 5 % (n)
NS5A	Bilo koja od sljedećih supstitucija u proteinu NS5A: M/L28A/G/T/S* Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81% (30)	88% (7)	100% (5)
	M/L28A/G/T/S	19% (7)	13% (1)	60% (3)
	Q30H/K/Y	14% (5)	--	--
	Q30R	46% (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V†	11% (4)	25% (2)	40% (2)
	H/P58D‡	5% (3)	--	20% (1)
	Y93H/N/S	14% (5)	63% (5)	20% (1)
NS3	Bilo koja od sljedećih supstitucija u proteinu 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)

*Referentne sekvence za NS5A na aminokiselini 28 su M (genotip 1a) i L (genotip 1b i genotip 4a i 4d).

†Referentne sekvence za NS5A na aminokiselini 31 su L (genotip 1a i genotip 1b) i M (genotip 4a i 4d).

‡Referentne sekvence za NS5A na aminokiselini 58 su H (genotip 1a) i P (genotip 1b i genotip 4a i 4d).

Križna rezistencija

Elbasvir je aktivan *in vitro* protiv sljedećih supstitucija u proteinu NS5A: M28V i Q30L kod genotipa 1a, L28M/V, R30Q, L31V i Y93C kod genotipa 1b te M31V kod genotipa 4; sve one uzrokuju rezistenciju na druge inhibitore NS5A. Općenito, ostale supstitucije u proteinu NS5A koje uzrokuju rezistenciju na inhibitore NS5A mogu uzrokovati rezistenciju i na elbasvir. Supstitucije u proteinu NS5A koje uzrokuju rezistenciju na elbasvir mogu smanjiti antivirusnu aktivnost drugih inhibitora NS5A.

Kod genotipa 1a, grazoprevir je aktivan *in vitro* protiv sljedećih supstitucija u proteinu NS3 koje uzrokuju rezistenciju na druge inhibitore proteaze 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. Kod genotipa 1b, grazoprevir je aktivan *in vitro* protiv sljedećih supstitucija u proteinu NS3 koje uzrokuju rezistenciju na druge inhibitore proteaze 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. Neke supstitucije u proteinu NS3 na mjestima A156 i D168 smanjuju antivirusnu aktivnost grazoprevira, kao i drugih inhibitora proteaze NS3/4A.

Supstitucije povezane s rezistencijom na inhibitore NS5B ne utječu na aktivnost elbasvira ni grazoprevira.

Postojanost supstitucija povezanih s rezistencijom

Postojanost supstitucija aminokiselina u proteinima NS5A i NS3 koje nastaju tijekom liječenja elbasvirom odnosno grazoprevirom ocjenjivala se u ispitivanjima faze 2 i 3 sekvenciranjem populacije (ili Sangerovim sekvenciranjem) u ispitanika s infekcijom genotipa 1 u kojih je virus na ciljnom mjestu imao supstituciju povezanu s rezistencijom nastalu tijekom liječenja i za koje su bili dostupni podaci za razdoblje od najmanje 24 tjedna nakon liječenja.

Virusne populacije sa supstitucijama povezanim s rezistencijom u NS5A koje su nastale tijekom liječenja u pravilu su bile postojanije nego supstitucije povezane s rezistencijom u NS3. Među ispitanicima s infekcijom genotipom 1a, supstitucije povezane s rezistencijom u NS5A bile su i dalje prisutne u mjerljivim količinama u 95% (35/37) ispitanika u 12. tjednu praćenja te u 100% (9/9) ispitanika u 24. tjednu praćenja. Među ispitanicima s infekcijom genotipom 1b, supstitucije povezane s rezistencijom u NS5A bile su i dalje prisutne u mjerljivim količinama u 100% (7/7) ispitanika u 12. tjednu praćenja te u 100% (3/3) ispitanika u 24. tjednu praćenja.

Među ispitanicima s infekcijom genotipom 1a, supstitucije povezane s rezistencijom u NS3 bile su i dalje prisutne u mjerljivim količinama u 31% (4/13) ispitanika u 24. tjednu praćenja. Među ispitanicima s infekcijom genotipom 1b, supstitucije povezane s rezistencijom u NS3 bile su i dalje prisutne u mjerljivim količinama u 50% (1/2) ispitanika u 24. tjednu praćenja.

Zbog ograničenog broja ispitanika s infekcijom genotipom 4 u kojih su se tijekom liječenja razvile supstitucije povezane s rezistencijom u NS5A i NS3, za taj se genotip nisu mogli utvrditi trendovi postojanosti supstitucija nastalih tijekom liječenja.

Dugoročan klinički utjecaj pojave ili postojanosti virusa koji sadrži supstitucije povezane s rezistencijom na ZEPATIER nije poznat.

Učinak polimorfizama HCV-a prisutnih na početku ispitivanja na odgovor na liječenje

U analizama objedinjenih podataka prikupljenih u ispitanika koji su postigli SVR12 ili zadovoljili kriterije za izostanak uspješnog virološkog odgovora ocjenjivali su se prevalencija i utjecaj polimorfizama NS5A (uključujući M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D i Y93C/H/N) i polimorfizama NS3 (supstitucije na položajima 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 i 175) koji smanjuju antivirusnu aktivnost elbasvira odnosno grazoprevira *in vitro* više od 5 puta. Primijećene razlike u odgovoru na liječenje prema režimu liječenja u specifičnim populacijama bolesnika u prisutnosti ili odsutnosti polimorfizama NS5A ili NS3 na početku ispitivanja sažeto su navedene u Tablici 7.

Tablica 7: SVR u ispitanika s infekcijom GT 1a, ispitanika s infekcijom GT 1b ili prethodno liječenih ispitanika s infekcijom GT 4 koji su imali polimorfizme NS5A ili NS3 na početku ispitivanja

	SVR12 prema režimu liječenja			
	ZEPATIER, 12 tjedana		ZEPATIER + RBV, 16 tjedana	
Populacija bolesnika	Ispitanici bez polimorfizama NS5A na početku ispitivanja,* % (n/N)	Ispitanici s polimorfizmima NS5A na početku ispitivanja,* % (n/N)	Ispitanici bez polimorfizama NS5A na početku ispitivanja,* % (n/N)	Ispitanici s polimorfizmima NS5A na početku ispitivanja,* % (n/N)
GT1a†	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
GT1b‡	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Ispitanici bez polimorfizama NS3 na početku ispitivanja,¶ % (n/N)	Ispitanici s polimorfizmima NS3 na početku ispitivanja, % (n/N)		
GT4 (prethodno liječeni)#	86% (25/29)	100% (7/7)		
*Polimorfizmi u NS5A (koji su smanjili potentnost elbasvira >5 puta) uključivali su M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D i Y93C/H/N				
†Ukupna prevalencija ispitanika s infekcijom GT1a i polimorfizmima u NS5A na početku ispitivanja, u analizama objedinjenih podataka iznosila je 7% (55/825)				
‡Ukupna prevalencija ispitanika s infekcijom GT1b i polimorfizmima u NS5A na početku ispitivanja, u analizama objedinjenih podataka iznosila je 14% (74/540)				
¶Polimorfizmi u NS3 koji su se razmatrali bili su sve aminokiselinske supstitucije na položajima 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 i 175				
#Ukupna prevalencija ispitanika s infekcijom GT4 i polimorfizmima u NS3 na početku ispitivanja, u analizama objedinjenih podataka iznosila je 19% (7/36)				

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost elbasvira/grazoprevira (istodobno primijenjeni kao kombinacija fiksni doza; EBR/GZR) ili elbasvira + grazoprevira (istodobno primijenjeni kao zasebni lijekovi; EBR + GZR) ocjenjivale su se u 8 kliničkih ispitivanja u odraslih i 1 pedijatrijskom kliničkom ispitivanju, koja su obuhvatila približno 2000 ispitanika (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8: Ispitivanja provedena s lijekom ZEPATIER

Ispitivanje	Populacija	Ispitivane skupine i trajanje (broj liječenih ispitanika)	Dodatne informacije o ispitivanju
C-EDGE TN (dvostruko slijepo)	GT 1, 4, 6 PN, s cirozom ili bez nje	- EBR/GZR* tijekom 12 tjedana (N=316) - Placebo tijekom 12 tjedana (N=105)	Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem su ispitanici bili randomizirani u omjeru 3:1 za: EBR/GZR tijekom 12 tjedana (skupina liječena odmah) ili placebo tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedilo otvoreno 12-tjedno liječenje EBR/GZR (skupina s odgođenim liječenjem).
C-EDGE COINFECTION (otvoreno)	GT 1, 4, 6 PN, s cirozom ili bez nje Istodobna HCV/HIV-1 infekcija	EBR/GZR tijekom 12 tjedana (N=218)	
C-SURFER (dvostruko slijepo)	GT 1 PN ili PL, s cirozom ili bez nje Kronična bolest bubrega	- EBR*+GZR* tijekom 12 tjedana (N=122) - Placebo tijekom 12 tjedana (N=113)	Placebom kontrolirano ispitivanje u ispitanika s kroničnom bolesti bubrega stadija 4 (eGFR: 15-29 ml/min/1,73 m ²) ili stadija 5 (eGFR <15 ml/min/1,73 m ²), uključujući ispitanike na hemodijalizi. Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 u jednu od sljedećih liječenih skupina: EBR+GZR tijekom 12 tjedana (skupina liječena odmah) ili placebo tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedilo 12-tjedno otvoreno liječenje kombinacijom EBR/GZR (skupina s odgođenim liječenjem). Osim toga, 11 ispitanika primalo je otvoreno liječenje kombinacijom EBR+GZR tijekom 12 tjedana (skupina s intenzivnim farmakokinetičkim testiranjem).

Ispitivanje	Populacija	Ispitivane skupine i trajanje (broj liječenih ispitanika)	Dodatne informacije o ispitivanju
C-WORTHY (otvoreno)	GT 1, 3 PN, s cirozom ili bez nje PL bez odgovora na prethodno liječenje, s cirozom ili bez nje PN s istodobnom HCV/HIV-1 infekcijom, bez ciroze	- EBR*+GZR* tijekom 8, 12 ili 18 tjedana (N=31, 136 odnosno 63) - EBR*+GZR* + RBV[†] tijekom 8, 12 ili 18 tjedana (N=60, 152 odnosno 65)	Ispitivanje s više skupina, provedeno u više faza. Ispitanici s infekcijom genotipom 1b bez ciroze bili su randomizirani u omjeru 1:1 za EBR+GZR, s RBV ili bez njega, tijekom 8 tjedana. Ispitanici koji prethodno nisu liječeni s infekcijom genotipom 3 bez ciroze bili su randomizirani za EBR+GZR s RBV-om tijekom 12 ili 18 tjedana. Ispitanici koji prethodno nisu liječeni s infekcijom genotipom 1, s cirozom ili bez nje (s istodobnom HCV/HIV-1 infekcijom ili bez nje) ili koji nisu ostvarili nikakav odgovor na peg-IFN+RBV, bili su randomizirani za EBR+GZR, s RBV-om ili bez njega, tijekom 8, 12 ili 18 tjedana.
C-SCAPE (otvoreno)	GT 4, 6 PN, bez ciroze	- EBR*+GZR* tijekom 12 tjedana (N=14) - EBR*+GZR*+RBV[†] tijekom 12 tjedana (N=14)	Ispitanici su bili randomizirani u ispitivane skupine u omjeru 1:1.
C-EDGE TE (otvoreno)	GT 1, 4, 6 PL, s cirozom ili bez nje te s istodobnom HCV/HIV-1 infekcijom ili bez nje	- EBR/GZR tijekom 12 ili 16 tjedana (N=105 odnosno 105) - EBR/GZR+RBV[†] tijekom 12 ili 16 tjedana (N=104 odnosno 106)	Ispitanici su bili randomizirani u ispitivane skupine u omjeru 1:1:1:1.
C-SALVAGE (otvoreno)	GT 1 PL režimom koji je uključivao inhibitor HCV proteaze [‡] , s cirozom ili bez nje	EBR*+GZR*+RBV[†] tijekom 12 tjedana (N=79)	Ispitanici koji nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje boceprevirom, simeprevirom ili telaprevirom u kombinaciji s peg-IFN+RBV primali su EBR+GZR s RBV-om tijekom 12 tjedana.

Ispitivanje	Populacija	Ispitivane skupine i trajanje (broj liječenih ispitanika)	Dodatne informacije o ispitivanju
C-EDGE COSTAR (dvostruko slijepo)	GT 1, 4, 6 PN, s cirozom ili bez nje Liječenje opijatnim agonistima	- EBR/GZR tijekom 12 tjedana (N=201) - Placebo tijekom 12 tjedana (N=100)	Placebom kontrolirano ispitivanje u kojem su ispitanici bili randomizirani u omjeru 2:1 za EBR/GZR tijekom 12 tjedana (skupina liječena odmah) ili placebo tijekom 12 tjedana, nakon čega je uslijedilo otvoreno 12-tjedno liječenje kombinacijom EBR/GZR (skupina s odgođenim liječenjem). Pozitivan nalaz pretrage mokraće na drogu nije bio razlog za neuključivanje ispitanika u ispitivanje ili isključivanje iz njega.
MK-5172A-079 (otvoreno)	GT 1, 4 PN ili PL pedijatrijski ispitanici	EBR/GZR tijekom 12 tjedana (N=22)	Nerandomizirano, neusporedno, otvoreno ispitivanje u prethodno neliječenih ili prethodno liječenih pedijatrijskih ispitanika, koje je uključivalo 22 ispitanika u dobi od 12 do manje od 18 godina s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C genotipa 1 ili 4 bez ciroze, koji su primali EBR/GZR tijekom 12 tjedana.

GT = genotip

PN = prethodno nisu bili liječeni

PL = prethodno liječeni (nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje interferonom [IFN] ili peginterferonom alfa [peg-IFN], s ribavirinom [RBV] ili bez njega, ili nisu podnosili prethodnu terapiju)

* EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = istodobno primijenjeni kao kombinacija fiksnih doza;

EBR + GZR = primijenjeni istodobno kao zasebni lijekovi

†RBV se primjenjivao u ukupnoj dnevnoj dozi od 800 mg do 1400 mg, određenoj na temelju tjelesne težine (vidjeti dio 4.2)

‡ Nisu uspješno odgovorili na prethodno liječenje boceprevirom, telaprevirom ili simeprevirom u kombinaciji s peg-IFN+RBV

U svim je ispitivanjima primarna mjera ishoda bio održan virološki odgovor (engl. *sustained virologic response*, SVR), koji se definirao kao vrijednost HCV RNA ispod donje granice kvantifikacije (engl. *lower limit of quantification*, LLOQ: 15 HCV RNA IU/ml, osim u ispitivanjima C-WORTHY i C-SCAPE [25 HCV RNA IU/ml]) 12 tjedana nakon prestanka liječenja (SVR12).

Među ispitanicima s infekcijom genotipom 1b/1 drugo, medijan dobi iznosio je 55 godina (raspon: 22 do 82); 61% ispitanika bili su muškarci; 60% bili su bijelci; 20% bili su crnci ili Afroamerikanci; 6% bili su hispanoameričkog ili latinoameričkog podrijetla; 82% ispitanika prethodno nije bilo liječeno, dok je njih 18% prethodno primalo liječenje; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 26 kg/m²; 64% ispitanika je na početku ispitivanja imalo vrijednost HCV RNA iznad 800 000 IU/ml; 22% imalo je cirozu; 71% imalo je alele IL28B koji nisu bili genotipa C/C (CT ili TT), a njih 18% imalo je istodobnu HCV/HIV-1 infekciju.

Ishodi liječenja u ispitanika s infekcijom genotipom 1b liječenih elbasvirom/grazoprevirom tijekom 12 tjedana prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9: SVR u ispitanika s infekcijom genotipom 1b^{†‡}

Početne značajke	SVR
	EBR s GZR-om tijekom 12 tjedana (N = 312)
Ukupni SVR	96% (301/312)
Ishod u ispitanika bez SVR-a	
Bez uspješnog virološkog odgovora tijekom liječenja*	0% (0/312)
Relaps	1% (4/312)
Drugo [‡]	2% (7/312)
SVR prema statusu ciroze	
Bez ciroze	95% (232/243)
Ciroza	100% (69/69)

[†]Uključuje četiri ispitanika s infekcijom virusom genotipa 1 podtipa koji nije 1a ili 1b.

[‡]Uključuje ispitanike iz ispitivanja C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY i C-SURFER

*Uključuje ispitanike s virološkim probojem.

[‡]"Drugo" uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nuspojave, koji su izgubljeni u razdoblju praćenja ili one koji su prekinuli ispitivanje.

Među ispitanicima s infekcijom genotipom 1a, medijan dobi iznosio je 54 godine (raspon: 19 do 76); 71% ispitanika bili su muškarci; 71% bili su bijelci; 22% bili su crnci ili Afroamerikanci; 9% bili su hispanoameričkog ili latinoameričkog podrijetla; 74% ispitanika prethodno nije bilo liječeno, dok je njih 26% prethodno primalo liječenje; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 27 kg/m²; 75% ispitanika je na početku ispitivanja imalo vrijednost HCV RNA iznad 800 000 IU/ml; 23% imalo je cirozu; 72% imalo je alele IL28B koji nisu bili genotipa C/C (CT ili TT), a njih 30% imalo je istodobnu HCV/HIV-1 infekciju.

Ishodi liječenja u ispitanika s infekcijom genotipom 1a liječenih elbasvirom/grazoprevirom tijekom 12 tjedana ili elbasvirom/grazoprevirom u kombinaciji s ribavirinom tijekom 16 tjedana prikazani su u Tablici 10.

Tablica 10: SVR u ispitanika s infekcijom genotipom 1a[†]

Početne značajke	SVR	
	EBR s GZR-om 12 tjedana N=519	EBR s GZR-om + RBV 16 tjedana N=58
Ukupni SVR	93% (483/519)	95% (55/58)
Ishod u ispitanika bez SVR-a		
Bez uspješnog virološkog odgovora tijekom liječenja*	1% (3/519)	0% (0/58)
Relaps	4% (23/519)	0% (0/58)
Drugo [‡]	2% (10/519)	5% (3/58)
SVR prema statusu ciroze		
Bez ciroze	93% (379/408)	92% (33/36)
Ciroza	94% (104/111)	100% (22/22)
SVR prema prisutnosti polimorfizama NS5A povezanih s rezistencijom na početku ispitivanja ^{†,§}		
Odsutni	97% (464/476)	100% (51/51)
Prisutni	53% (16/30)	100% (4/4)
SVR prema početnoj vrijednosti HCV RNA		
≤ 800 000 IU/ml	98% (135/138)	100% (9/9)
> 800 000 IU/ml	91% (348/381)	94% (46/49)

[†]Uključuje ispitanike iz ispitivanja C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY i C-SURFER

*Uključuje ispitanike s virološkim probomem.

[‡]"Drugo" uključuje ispitanike koji su prekinuli liječenje zbog nuspojave, koji su izgubljeni u razdoblju praćenja ili one koji su prekinuli ispitivanje.

[†]Uključuje ispitanike za koje su postojali podaci prikupljeni sekvenciranjem na početku ispitivanja i koji su ili postigli SVR12 ili zadovoljili kriterije za izostanak uspješnog virološkog odgovora.

[§]Polimorfizmi NS5A kod infekcije GT1a: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D i Y93C/H/N

Među ispitanicima s infekcijom genotipom 4, medijan dobi iznosio je 51 godinu (raspon: 28 do 75); 66% ispitanika bili su muškarci; 88% bili su bijelci; 8% bili su crnci ili Afroamerikanci; 11% bili su hispanoameričkog ili latinoameričkog podrijetla; 77% ispitanika prethodno nije bilo liječeno, dok je njih 23% prethodno liječeno; srednja vrijednost indeksa tjelesne mase iznosila je 25 kg/m²; 56% ispitanika je na početku ispitivanja imalo vrijednost HCV RNA iznad 800 000 IU/ml; 22% imalo je cirozu; 73% imalo je alele IL28B koji nisu bili genotipa C/C (CT ili TT), a njih 40% imalo je istodobnu HCV/HIV-1 infekciju.

Ishodi liječenja u ispitanika s infekcijom genotipom 4 liječenih elbasvirom/grazoprevirom tijekom 12 tjedana ili elbasvirom/grazoprevirom u kombinaciji s ribavirinom tijekom 16 tjedana prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11: SVR u ispitanika s infekcijom genotipom 4[†]

Početne značajke	SVR	
	EBR s GZR-om 12 tjedana N=65	EBR s GZR-om + RBV 16 tjedana N=8
Ukupni SVR	94% (61/65)	100% (8/8)
Ishod u ispitanika bez SVR-a		
Bez uspješnog virološkog odgovora tijekom liječenja*	0% (0/65)	0% (0/8)
Relaps [†]	3% (2/65)	0% (0/8)
Drugo [‡]	3% (2/65)	0% (0/8)
SVR prema statusu ciroze		
Bez ciroze [§]	96% (51/53)	100% (4/4)
Ciroza	83% (10/12)	100% (4/4)
SVR prema početnoj vrijednosti HCV RNA		
≤ 800 000 IU/ml [‡]	93% (27/29)	100% (3/3)
> 800 000 IU/ml [†]	94% (34/36)	100% (5/5)

[†]Uključuje ispitanike iz ispitivanja C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE i C-SCAPE

*Uključuje ispitanike s virološkim probomem.

[†]Oba ispitanika s relapsom imala su početnu vrijednost HCV RNA > 800 000 IU/ml.

[‡]Oba ispitanika koja nisu uspjela postići SVR zbog nekog drugog razloga osim izostanka uspješnog virološkog odgovora imala su početnu vrijednost HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml.

[§]Uključuje 1 ispitanika sa statusom ciroze "nepoznato" u ispitivanju C-SCAPE.

Kliničko ispitivanje u ispitanika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa C genotipa 1 i uznapredovalom kroničnom bolešću bubrega

U ispitivanju C-SURFER, ukupni SVR postiglo je 94% (115/122) ispitanika koji su primali EBR + GZR tijekom 12 tjedana.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost lijeka ZEPATIER ocjenjivala se u otvorenom kliničkom ispitivanju provedenom u 22 pedijatrijska ispitanika u dobi od 12 do manje od 18 godina, koji su primali ZEPATIER tijekom 12 tjedana. Ispitanici s infekcijom virusom hepatitisa C genotipa 1a koji su imali jednu ili više supstitucija povezanih s rezistencijom u proteinu NS5A na početku ispitivanja nisu mogli sudjelovati u ispitivanju.

U ovom su ispitivanju prethodno neliječeni ili prethodno liječeni ispitanici u dobi od 12 do manje od 18 godina s kroničnim hepatitisom C genotipa 1 ili 4, bez ciroze, liječeni lijekom ZEPATIER tijekom 12 tjedana. Medijan dobi iznosio je 13,5 godina (raspon: 12 do 17 godina); 50% ispitanika bilo je ženskog spola; 95% njih su bili bijelci; raspon tjelesne težine bio je od 28,1 kg do 96,5 kg; 95,5% ispitanika imalo je infekciju genotipom 1, a 4,5% njih infekciju genotipom 4; 63,6% ispitanika prethodno nije bilo liječeno, dok ih je 36,4% prethodno bilo liječeno; 45,5% ispitanika je na početku ispitivanja imalo vrijednost HCV RNA iznad 800 000 IU/ml. Ukupna stopa odgovora SVR12 iznosila je 100% (22/22). Sigurnost, farmakokinetika i djelotvornost opaženi u ovom ispitivanju bili su usporedivi s onima opaženima u odraslih.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon primjene elbasvira/grazoprevira u ispitanika s infekcijom HCV-om, elbasvir postiže vršne koncentracije u plazmi nakon medijana T_{max} od 3 sata (raspon od 3 do 6 sati), a grazoprevir nakon medijana T_{max} od 2 sata (raspon od 30 minuta do 3 sata). Procijenjena apsolutna bioraspodjelivost

elbasvira je 32%. Apsolutna bioraspoloživost grazoprevira nakon pojedinačne doze od 200 mg je u rasponu 15-27%, a nakon višekratnih doza od 200 mg u rasponu 20-40%.

U odnosu na primjenu natašte, primjena jednokratne doze elbasvira/grazoprevira uz obrok s visokim udjelom masti (900 kcal, 500 kcal iz masti) u zdravih ispitanika snizila je $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} elbasvira za približno 11% odnosno 15% te povisila $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} grazoprevira za približno 1,5 puta odnosno 2,8 puta. Te razlike u izloženosti elbasviru i grazopreviru nisu klinički značajne; stoga se elbasvir/grazoprevir može uzimati neovisno o hrani.

Farmakokinetika elbasvira slična je u zdravih ispitanika i onih zaraženih HCV-om. Izloženost grazopreviru nakon peroralne primjene približno je 2 puta veća u ispitanika zaraženih HCV-om nego u zdravih ispitanika. Populacijsko farmakokinetičko modeliranje provedeno u ispitanika zaraženih HCV-om bez ciroze pokazalo je da geometrijska srednja vrijednost AUC_{0-24} i C_{max} elbasvira u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 50 mg iznosi 2180 nM•hr odnosno 137 nM, dok geometrijska srednja vrijednost AUC_{0-24} i C_{max} grazoprevira u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 100 mg iznosi 1860 nM•hr odnosno 220 nM. Nakon primjene elbasvira/grazoprevira jedanput na dan u ispitanika s infekcijom HCV-om, elbasvir i grazoprevir postigli su stanje dinamičke ravnoteže nakon približno 6 dana.

Distribucija

Elbasvir i grazoprevir se u velikoj mjeri (> 99,9% odnosno 98,8%) vezuju za proteine u plazmi ljudi. I elbasvir i grazoprevir vezuju se za albumin i α 1-kiseli glikoprotein u serumu ljudi. Vezanje za proteine u plazmi nije značajno izmijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili funkcije jetre.

Eliminacija

Geometrijska srednja vrijednost prividnog terminalnog poluvijeka (% geometrijske srednje vrijednosti koeficijenta varijacije) u ispitanika zaraženih HCV-om iznosi približno 24 (24%) sata za elbasvir u dozi od 50 mg te približno 31 (34%) sat za grazoprevir u dozi od 100 mg.

Metabolizam

Elbasvir i grazoprevir djelomično se eliminiraju oksidacijskim metabolizmom, prvenstveno putem CYP3A. U ljudskoj plazmi nisu pronađeni cirkulirajući metaboliti ni elbasvira ni grazoprevira.

Izlučivanje

Primarni put eliminacije elbasvira i grazoprevira je putem fecesa; gotovo je sva (> 90%) radioaktivno označena doza pronađena u fecesu, dok je u mokraći pronađeno < 1% doze.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika elbasvira bila je približno proporcionalna primijenjenoj dozi u rasponu doza od 5 do 100 mg jedanput na dan. Farmakokinetika grazoprevira rasla je više nego proporcionalno primijenjenoj dozi u rasponu doza od 10 do 800 mg primijenjenih jedanput na dan u ispitanika zaraženih HCV-om.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitanika bez infekcije HCV-om koji su imali teško oštećenje funkcije bubrega ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) i nisu bili na dijalizi, vrijednosti AUC elbasvira i grazoprevira povećale su se za 86% odnosno 65% u odnosu na ispitanike bez infekcije HCV-om s normalnom funkcijom bubrega ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²). U ispitanika bez infekcije HCV-om koji su imali teško oštećenje funkcije bubrega ovisno o dijalizi, vrijednosti AUC elbasvira i grazoprevira nisu se promijenile u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom bubrega. Koncentracije elbasvira u

uzorcima dijalizata nisu bile mjerljive. Manje od 0,5% grazoprevira pronađeno je u dijalizatu tijekom 4-satne dijalize.

Populacijska farmakokinetička analiza provedena u bolesnika s HCV infekcijom pokazala je da je među bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega AUC elbasvira i grazoprevira bio 25% odnosno 10% veći u bolesnika ovisnih o dijalizi te 46% odnosno 40% veći u bolesnika koji nisu ovisili o dijalizi u usporedbi s AUC-om elbasvira i grazoprevira u bolesnika bez teškog oštećenja funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitanika bez infekcije HCV-om koji su imali blago oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij A [CP-A], rezultat: 5-6), AUC_{0-inf} elbasvira smanjio se za 40%, dok se AUC_{0-24} grazoprevira u stanju dinamičke ravnoteže povećao za 70% u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima.

U ispitanika bez infekcije HCV-om koji su imali umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij B [CP-B], rezultat: 7-9) i teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C [CP-C], rezultat: 10-15), AUC elbasvira smanjio se za 28% odnosno 12%, dok se AUC_{0-24} grazoprevira u stanju dinamičke ravnoteže povećao 5 puta odnosno 12 puta u usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

Populacijske farmakokinetičke analize bolesnika s HCV infekcijom iz ispitivanja faze 2 i 3 pokazale su da se AUC_{0-24} grazoprevira u stanju dinamičke ravnoteže povećao za približno 65% u bolesnika s HCV infekcijom s kompenziranom cirozom (svi su bili stadija CP-A) u usporedbi s onima bez ciroze, dok je AUC elbasvira u stanju dinamičke ravnoteže bio sličan (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika elbasvira i grazoprevira ocjenjivala se u 22 pedijatrijska ispitanika u dobi od 12 i više godina, koji su primali dnevnu dozu lijeka ZEPATIER (50 mg elbasvira/100 mg grazoprevira). Izloženost elbasviru i grazopreviru u pedijatrijskih bolesnika bila je usporediva s onom opaženom u odraslih.

U pedijatrijskih ispitanika u dobi od 12 ili više godina geometrijska srednja vrijednost AUC_{0-24} i C_{max} elbasvira u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 50 mg iznosila je 2410 nM•hr odnosno 190 nM, dok je geometrijska srednja vrijednost AUC_{0-24} i C_{max} grazoprevira u stanju dinamičke ravnoteže pri dozi od 100 mg iznosila 1450 nM•hr odnosno 246 nM.

Starije osobe

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, procjenjuje se da je AUC elbasvira 16% veći, a AUC grazoprevira 45% veći u ispitanika u dobi od ≥ 65 godina nego u ispitanika mlađih od 65 godina. Te promjene nisu klinički značajne; stoga se ne preporučuje prilagođavati dozu elbasvira/grazoprevira na temelju dobi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Spol

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, procjenjuje se da je AUC elbasvira 50% veći, a AUC grazoprevira 30% veći u žena nego u muškaraca. Te promjene nisu klinički značajne; stoga se ne preporučuje prilagođavati dozu elbasvira/grazoprevira na temelju spola (vidjeti dio 4.4).

Tjelesna težina/indeks tjelesne mase

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, tjelesna težina nije utjecala na farmakokinetiku elbasvira. Procjenjuje se da je AUC grazoprevira 15% veći u ispitanika tjelesne težine 53 kg nego u ispitanika tjelesne težine 77 kg. Ta promjena nije klinički značajna za grazoprevir. Stoga se ne preporučuje prilagođavati dozu elbasvira/grazoprevira na temelju tjelesne težine/indeksa tjelesne mase (vidjeti dio 4.4).

Rasa/etničko podrijetlo

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, procjenjuje se da je AUC elbasvira 15% veći, a AUC grazoprevira 50% veći u Azijata nego u bijelaca. Populacijske farmakokinetičke procjene

izloženosti elbasviru i grazopreviru bile su usporedive između bijelaca i crnaca/Afroamerikanaca. Te promjene nisu klinički značajne; stoga se ne preporučuje prilagođavati dozu elbasvira/grazoprevira na temelju rase/etničkog podrijetla (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti grazoprevira ili elbasvira. U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalne izloženosti u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti grazoprevira i elbasvira.

Embriofetalni i postnatalni razvoj

Elbasvir

Nisu zapaženi štetni učinci na embriofetalni ni postnatalni razvoj kada se elbasvir primjenjivao štakorima ili kunićima u dozama sve do najviših ispitivanih doza (kojima se u štakora i kunića postiže izloženost približno 9 puta odnosno 17 puta veća od one koja se postiže u ljudi). Utvrđeno je da elbasvir prolazi kroz placentu u štakora i kunića. Elbasvir se izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji u koncentracijama 4 puta višima od koncentracija u majčinoj plazmi.

Grazoprevir

Nisu zapaženi štetni učinci na embriofetalni ni postnatalni razvoj kada se grazoprevir primjenjivao štakorima ili kunićima u dozama sve do najviših ispitivanih doza (kojima se u štakora i kunića postiže izloženost približno 79 puta odnosno 39 puta veća od one koja se postiže u ljudi). Utvrđeno je da grazoprevir prolazi kroz placentu u štakora i kunića. Grazoprevir se izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji u koncentracijama < 1 puta od koncentracija u majčinoj plazmi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

natrijev laurilsulfat
vitamin E polietilenglikolsukcinat
kopovidon
hipromeloza
mikrokristalična celuloza
manitol (E421)
laktoza hidrat
umrežena karmelozanatrij
natrijev klorid
koloidni, bezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Film ovojnica

laktoza hidrat
hipromeloza
titanijev dioksid
triacetin
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172)
karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju do uporabe radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tablete su pakirane u kutiju koja sadrži dva (2) kartonska ovitka, od kojih svaki sadrži 2 aluminijska blistera sa 7 tableta zatvorena u kartonski ovitak (ukupno 28 tableta).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1119/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. srpnja 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. svibnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg elbasvira i 100 mg grazoprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i natrij.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1119/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ZEPATIER

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Unutarnji kartonski ovitak

1. NAZIV LIJEKA

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg elbasvira i 100 mg grazoprevira.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu i natrij.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
14 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.
PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD + logo

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1119/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ZEPATIER

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZALIJEPLJEN UNUTAR UNUTARNJEG KARTONSKOG OVITKA

1. NAZIV LIJEKA

ZEPATIER
elbasvir/grazoprevir
elbasvirum/grazoprevirum

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

MSD logo

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ZEPATIER i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ZEPATIER
3. Kako uzimati ZEPATIER
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ZEPATIER
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ZEPATIER i za što se koristi

Što je ZEPATIER

ZEPATIER je antivirusni lijek koji sadrži djelatne tvari elbasvir i grazoprevir.

Za što se ZEPATIER koristi

ZEPATIER se koristi za liječenje dugotrajne infekcije virusom hepatitisa C u odraslih osoba i djece u dobi od 12 i više godina koja teže najmanje 30 kilograma.

Kako djeluje ZEPATIER

Virus hepatitisa C je virus koji napada jetru. Djelatne tvari u lijeku djeluju zajedno tako što blokiraju dva različita proteina koja su virusu hepatitisa C potrebna za rast i umnožavanje. To omogućuje trajno uklanjanje infekcije iz tijela.

ZEPATIER se ponekad uzima zajedno s drugim lijekom, ribavirinom.

Vrlo je važno da pročitate i upute o lijeku za druge lijekove koje ćete uzimati s lijekom ZEPATIER. Ako imate bilo kakvih pitanja o tim lijekovima, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ZEPATIER

Nemojte uzimati ZEPATIER:

- ako ste alergični na elbasvir, grazoprevir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate određene umjerene ili teške jetrene tegobe
- ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
 - rifampicin, obično se daje za liječenje tuberkuloze
 - inhibitore HIV proteaze, poput atazanavira, darunavira, lopinavira, sakvinavira ili tipranavira
 - efavirenz ili etravirin, za liječenje infekcije HIV-om
 - elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir dizoproksilfumarat ili elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid, za liječenje infekcije HIV-om

- ciklosporin, za sprječavanje odbacivanja presađenog organa ili liječenje ozbiljnih upalnih bolesti očiju, bubrega, zglobova ili kože
- bosentan, za liječenje plućne arterijske hipertenzije
- karbamazepin ili fenitoin, uglavnom se koriste za liječenje epilepsije i napadaja
- modafinil, za pomoć osobama koje ne mogu ostati budne
- gospinu travu (*Hypericum perforatum*, biljni lijek), za liječenje depresije ili drugih tegoba.

Ako uzimate ZEPATIER s ribavirinom, molimo Vas da obavezno pročitate dio "Nemojte uzimati" u uputi o lijeku za ribavirin. Ako niste sigurni oko bilo koje informacije u uputi o lijeku, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ZEPATIER:

- ako imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pobliže pratiti
- ako ste ikada uzimali bilo koji lijek za liječenje hepatitisa C
- ako imate i bilo koje druge jetrene tegobe osim hepatitisa C
- ako Vam je presađena jetra
- imate šećernu bolest. Nakon što počnete uzimati lijek ZEPATIER, možda ćete trebati pažljivije pratiti razinu glukoze u krvi i/ili prilagoditi lijek protiv šećerne bolesti. U nekih bolesnika sa šećernom bolesti zabilježene su niske razine šećera u krvi (hipoglikemija) nakon početka liječenja lijekovima kao što je ZEPATIER.
- ako imate bilo koju drugu bolest.

Krvne pretrage

Liječnik će napraviti krvne pretrage prije, tijekom i nakon liječenja lijekom ZEPATIER. Na taj način Vaš liječnik može:

- odlučiti trebate li uzimati ZEPATIER i koliko dugo
- odlučiti koje druge lijekove trebate uzimati s lijekom ZEPATIER i koliko dugo
- provjeriti jesu li se razvile nuspojave
- provjeriti je li liječenje djelotvorno i jeste li se izliječili od hepatitisa C
- provjeriti kako Vam radi jetra—odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo koji od sljedećih znakova jetrenih tegoba: gubitak teka; mučninu ili povraćanje; osjećaj umora ili slabosti; žutu boju kože ili bjeloočnica; promjene boje stolice. Ako razvijete neki od tih simptoma, liječnik će možda htjeti napraviti krvne pretrage kako bi provjerio kako Vam radi jetra.

Djeca

ZEPATIER nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 12 godina.

Drugi lijekovi i ZEPATIER

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne lijekove i druge lijekove koje ste nabavili bez recepta. Čuvajte popis svih lijekova koje uzimate i pokažite ga svom liječniku ili ljekarniku kad dobijete novi lijek.

Neki lijekovi se **ne smiju uzimati** s lijekom ZEPATIER. Pogledajte popis u dijelu "Nemojte uzimati ZEPATIER ako uzimate neki od sljedećih lijekova."

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od ovih lijekova:

- ketokonazol koji se uzima kroz usta, za liječenje gljivičnih infekcija
- takrolimus, za sprječavanje odbacivanja presađenog organa
- dabigatran, za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin ili lovastatin, za snižavanje razine kolesterola u krvi
- sunitinib, za liječenje određenih vrsta raka

- varfarin i drugi slični lijekovi pod nazivom antagonisti vitamina K koji se primjenjuju za razrjeđivanje krvi. Vaš će liječnik možda trebati povećati učestalost krvnih pretraga kako bi provjerio kako se Vaša krv zgrušava.

Liječenjem hepatitisa C funkcija Vaše jetre može se poboljšati, što može utjecati na druge lijekove koji se razgrađuju putem jetre. Vaš će liječnik možda morati pažljivo pratiti druge lijekove koje uzimate te prilagoditi njihovu dozu tijekom liječenja lijekom ZEPATIER.

Vaš će liječnik možda morati promijeniti lijekove koje uzimate ili prilagoditi njihovu dozu.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete ZEPATIER.

Trudnoća i kontracepcija

Učinci lijeka ZEPATIER na trudnoću nisu poznati. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

ZEPATIER s ribavirinom

- Ne smijete zatrudnjeti ako uzimate ZEPATIER zajedno s ribavirinom. Ribavirin može biti vrlo štetan za nerođeno dijete. To znači da Vi ili Vaš(a) partner(ica) morate poduzeti posebne mjere opreza pri spolnom odnosu ako postoji ikakva mogućnost za trudnoću.
- Vi ili Vaš(a) partner(ica) morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom ZEPATIER s ribavirinom i još neko vrijeme po završetku liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o različitim metodama kontracepcije prikladnima za Vas.
- Ako Vi ili Vaša partnerica tijekom liječenja lijekom ZEPATIER s ribavirinom ili unutar nekoliko mjeseci po njegovu završetku ipak zatrudnite, odmah o tome obavijestite svog liječnika.
- Vrlo je važno da jako pažljivo pročitate informacije o trudnoći i kontracepciji u uputi o lijeku za ribavirin. Važno je da te informacije pročitate i muškarci i žene.

Dojenje

Ako dojite, obratite se svom liječniku prije nego uzmete ZEPATIER. Nije poznato izlučuju li se dva lijeka koja ZEPATIER sadrži u majčino mlijeko.

Ako uzimate ZEPATIER s ribavirinom, obavezno pročitate i dio "Trudnoća i dojenje" u uputi o lijeku za taj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima ako se osjećate umorno nakon uzimanja lijeka.

ZEPATIER sadrži laktozu

ZEPATIER sadrži laktozu hidrat. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego uzmete ovaj lijek.

ZEPATIER sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 69,85 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj tableti. To odgovara 3,5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako uzimati ZEPATIER

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Prije nego uzmete ZEPATIER, porazgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako ste ikada uzimali lijekove za liječenje hepatitisa C ili ako imate i neku drugu bolest.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza je **jedna tableta jedanput na dan**, s hranom ili bez nje. Vaš liječnik će Vam reći koliko tjedana trebate uzimati ZEPATIER.

Tabletu progutajte cijelu, s hranom ili bez nje. Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tabletu. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako imate poteškoća s gutanjem tableta.

Ako uzmete više lijeka ZEPATIER nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka ZEPATIER nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom kako biste mogli liječniku pokazati što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti ZEPATIER

Važno je da ne propustite uzeti nijednu dozu ovog lijeka. Ako ipak propustite dozu, izračunajte koliko je vremena prošlo otkad ste trebali uzeti ZEPATIER:

- Ako je prošlo manje od 16 sati otkad ste trebali uzeti dozu, uzmite propuštenu dozu što je prije moguće. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako je prošlo više od 16 sati otkad ste trebali uzeti dozu, nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze zajedno) kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Nemojte prestati uzimati ZEPATIER

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako Vam to ne kaže Vaš liječnik. Vrlo je važno da završite cijeli ciklus liječenja. Tada postoji najveća vjerojatnost da će lijek izliječiti infekciju virusom hepatitisa C.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- jaki umor (iscrpljenost)
- glavobolja

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- mučnina
- slabost ili nedostatak energije (astenija)
- svrbež
- proljev
- tegobe sa spavanjem (nesanica)
- bol u zglobovima ili bolni, otečeni zglobovi
- zatvor
- omaglica
- gubitak teka
- razdražljivost
- bolovi u mišićima
- bol u trbuhu
- neobičajeno opadanje ili stanjivanje kose
- nervoza (tjeskoba)
- depresija
- suha usta
- povraćanje

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga funkcije jetre

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ZEPATIER

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blister pakiranju iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju do uporabe radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ZEPATIER sadrži

- **Djelatne tvari su:** elbasvir i grazoprevir. Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg elbasvira i 100 mg grazoprevira.
- **Drugi sastojci su:**
Jezgra tablete:
natrijev laurilsulfat, vitamin E polietilenglikolsukcinat, kopovidon, hipromeloza, mikrokristalična celuloza, manitol (E421), laktoza hidrat, umrežena karmelozanatrij, natrijev klorid, bezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.
Film ovojnica:
laktoza hidrat, hipromeloza, titanijev dioksid, triacetin, žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172), karnauba vosak.

Kako ZEPATIER izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete su ovalne bež tablete, s utisnutom oznakom "770" na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Tableta je 21 mm duga i 10 mm široka.

Tablete su pakirane u kutiju koja sadrži dva kartonska ovitka, od kojih svaki sadrži dva aluminijska blistera sa 7 tableta. Jedna kutija sadrži ukupno 28 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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@msd.com

DE

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

EE

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

EL

MSD Α.Φ.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@msd.com

FR

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

HR

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

IE

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

LT

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
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 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

NO

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

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 4465700
inform_pt@merck.com

RO

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

SI

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

SK

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

IS

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

FI

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

IT

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

SE

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@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 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.