

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de elbasvir e 100 mg de grazoprevir.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 87,02 mg de lactose (na forma mono-hidratada) e 69,85 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido bege, oval, com as dimensões de 21 mm x 10 mm, gravado com “770” de um lado e liso no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ZEPATIER é indicado no tratamento da hepatite C crónica (HCC) em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, que pesem pelo menos 30 kg (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Em relação à atividade específica para os genótipo do vírus da hepatite C (VHC) ver secções 4.4 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com ZEPATIER deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de doentes com HCC.

Posologia

A dose recomendada é de um comprimido uma vez por dia.

Os regimes de tratamento e duração de tratamento recomendados são apresentados em baixo na Tabela 1 (ver secções 4.4 e 5.1):

Tabela 1: Regimes recomendados de ZEPATIER no tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C em doentes com ou sem cirrose compensada (apenas Child-Pugh A)

Genótipo VHC	Regime de tratamento e duração
1a	ZEPATIER durante 12 semanas ZEPATIER durante 16 semanas + ribavirina^A deve ser considerado nos doentes com nível de ARN VHC de base >800.000 UI/ml e/ou presença de polimorfismos específicos da NS5A que causam redução da atividade de elbasvir em pelo menos 5 vezes, para minimizar o risco de falência ao tratamento (ver secção 5.1).
1b	ZEPATIER durante 12 semanas
4	ZEPATIER durante 12 semanas ZEPATIER durante 16 semanas + ribavirina^A, deve ser considerado nos doentes com nível de ARN VHC de base > 800.000 UI/ml, para minimizar o risco de falência ao tratamento (ver secção 5.1).

^A Nos ensaios clínicos em adultos a dose de ribavirina foi baseada no peso (<66 kg = 800 mg/dia, 66 a 80 kg = 1000 mg/dia, 81 a 105 kg = 1200 mg/dia, >105 kg = 1400 mg/dia) administrada em duas doses separadas com alimentos.

Para instruções específicas sobre posologia da ribavirina, incluindo alterações de dose, consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina.

Os doentes devem ser informados que caso ocorra vômito até 4 horas após a administração, pode ser tomado um comprimido adicional até 8 horas antes da dose seguinte. Se ocorrer vômito mais de 4 horas após a administração, não é necessária uma dose adicional.

Se o doente falhar uma dose de ZEPATIER e se passaram menos de 16 horas da hora a que normalmente ZEPATIER é tomado, o doente deve ser informado que deve tomar ZEPATIER assim que possível, e deve tomar a próxima dose de ZEPATIER à hora normal. Se passaram mais de 16 horas da hora a que ZEPATIER é normalmente tomado, então o doente deve ser informado que deve omitir essa dose, e tomar a próxima dose no horário normal. Os doentes devem ser informados que não devem tomar uma dose a dobrar.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico de ZEPATIER para doentes idosos (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal e doença renal em estadio terminal (ESRD)

Não é necessário qualquer ajuste posológico de ZEPATIER em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (incluindo doentes a receber hemodiálise e diálise peritoneal) (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico de ZEPATIER em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). ZEPATIER é contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh B ou C) (ver secções 4.3 e 5.2).

A segurança e eficácia de ZEPATIER não foram ainda estabelecidas em doentes com transplante hepático.

População pediátrica

Não é necessário qualquer ajuste posológico de ZEPATIER em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, que pesem pelo menos 30 kg (ver secções 5.1 e 5.2).

A segurança e eficácia de ZEPATIER em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Para uso oral.

Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos inteiros e podem ser tomados com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh B ou C) (ver secções 4.2 e 5.2).

Administração concomitante com medicamentos que inibem o polipeptídeo de transporte de aniões orgânicos 1B (OATP1B) tais como a rifampicina, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistate ou ciclosporina (ver secções 4.4 e 4.5).

Administração concomitante com medicamentos indutores do citocromo P450 3A (CYP3A) ou da glicoproteína P (gp-P) tais como efavirenz, fenitoína, carbamazepina, bosentano, etravirina, modafinil ou hipericão (*Hypericum perforatum*) (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aumentos de ALT

A probabilidade de aumento tardio da ALT durante o tratamento está diretamente relacionada com a exposição plasmática ao grazoprevir. Durante os ensaios clínicos com ZEPATIER, com ou sem ribavirina, < 1% dos indivíduos apresentou um aumento dos níveis de ALT, 5 vezes maior que o limite superior do normal (LSN) (ver secção 4.8). As taxas mais elevadas de aumentos tardios de ALT ocorreram em mulheres (2% [11/652]), raça asiática (2% [4/165]) e indivíduos com idade ≥ 65 anos (2% [3/187]) (ver secções 4.8 e 5.2). Estes aumentos tardios dos níveis de ALT ocorreram, em geral, durante ou após a semana de tratamento 8.

Devem ser efetuados testes laboratoriais hepáticos antes do tratamento, à semana de tratamento 8, e conforme clinicamente indicado. Para doentes a receber 16 semanas de tratamento, devem ser efetuados testes laboratoriais hepáticos adicionais à semana de tratamento 12.

- Os doentes devem ser instruídos a consultar de imediato o seu profissional de saúde se começarem a sentir fadiga, fraqueza, perda de apetite, náusea e vômito, icterícia ou fezes descoloradas.
- Deve ser considerada a descontinuação de ZEPATIER caso se confirme que os níveis de ALT são superiores a 10 vezes o LSN.
- ZEPATIER deve ser descontinuado se o aumento dos níveis de ALT for acompanhado de sinais ou sintomas de inflamação hepática ou aumentos da bilirrubina conjugada, fosfatase alcalina ou razão normalizada internacional (INR).

Atividade específica para os genótipos

A eficácia de ZEPATIER não foi demonstrada em doentes com infeção pelo VHC de genótipos 2, 3, 5 e 6. ZEPATIER não é recomendado em doentes infetados com estes genótipos.

Retratamento

A eficácia de ZEPATIER em doentes anteriormente expostos ao ZEPATIER, ou a medicamentos da mesma classe do ZEPATIER (inibidores NS5A ou inibidores NS3/4A que não o telaprevir, simeprevir, boceprevir) não foi estabelecida (ver secção 5.1).

Interações com medicamentos

A administração concomitante de ZEPATIER com inibidores do OATP1B é contraindicada, pois pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de grazoprevir.

A administração concomitante de ZEPATIER e indutores do CYP3A ou da gp-P é contraindicada, pois pode diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de elbasvir e grazoprevir e pode levar a uma redução do efeito terapêutico de ZEPATIER (ver secções 4.3, 4.5 e 5.2).

A utilização concomitante de ZEPATIER e inibidores potentes do CYP3A aumenta as concentrações de elbasvir e grazoprevir, pelo que a administração concomitante não é recomendada (ver secção 4.5).

Coinfeção por VHC/VHB (vírus da hepatite B)

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfetados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

Utilização em doentes com diabetes

Após o início do tratamento com antivírico de ação direta (DAA), os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glucose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glucose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com DAA devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, a sua medicação para a diabetes deve ser alterada. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com DAA.

População pediátrica

ZEPATIER não é indicado para utilização em crianças com idade inferior a 12 anos.

Excipientes

ZEPATIER contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

ZEPATIER contém 69,85 mg de sódio por comprimido, equivalente a 3,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial de outros medicamentos para afetar ZEPATIER

Grazoprevir é substrato de transportadores de medicamentos OATP1B. A administração concomitante de ZEPATIER com medicamentos que inibem transportadores OATP1B é contraindicada pois pode resultar num aumento significativo da concentração plasmática de grazoprevir (ver secções 4.3 e 4.4).

Elbasvir e grazoprevir são substratos do CYP3A e gp-P. A administração concomitante de ZEPATIER e medicamentos indutores do CYP3A ou gp-P é contraindicada, pois pode diminuir a concentração plasmática de elbasvir e grazoprevir, o que pode levar a uma redução do efeito terapêutico de ZEPATIER (ver secções 4.3 e 4.4).

A administração concomitante de ZEPATIER e inibidores potentes do CYP3A aumenta as concentrações plasmáticas de elbasvir e grazoprevir e não é recomendada (ver Tabela 2 e secção 4.4). É esperado que a administração concomitante de ZEPATIER com inibidores da gp-P tenha um efeito mínimo na concentração plasmática de ZEPATIER.

Não pode ser excluído o potencial de grazoprevir como substrato da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP).

Potencial para ZEPATIER afetar outros medicamentos

Elbasvir e grazoprevir são inibidores da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) transportadora de medicamentos a nível intestinal em humanos e podem aumentar a concentração plasmática de substratos da BCRP administrados concomitantemente. O elbasvir não é inibidor *in vitro* do CYP3A e o grazoprevir é um inibidor fraco do CYP3A em humanos. A administração concomitante com grazoprevir não resultou em aumentos clinicamente relevantes na exposição a substratos do CYP3A. Desta forma, não é necessário ajuste posológico para substratos do CYP3A quando administrados concomitantemente com ZEPATIER.

Elbasvir tem ação inibitória mínima na gp-P a nível intestinal no homem, e não resulta num aumento clinicamente relevante da concentração de digoxina (um substrato da gp-P), com um aumento de 11 % na AUC plasmática. Com base em dados *in vitro*, o grazoprevir não é um inibidor da gp-P. Elbasvir e grazoprevir não são inibidores do OATP1B no homem. Com base em dados *in vitro*, não são esperadas interações clinicamente relevantes com ZEPATIER como inibidor de outras enzimas CYP, UGT1A1, esterases (CES1, CES2 e CatA), OAT1, OAT3 e OCT2. Com base em dados *in vitro*, não pode ser excluído o potencial de GZR (grazoprevir) inibir BSEP (bile salt export pump). Com base em dados *in vitro*, não é provável que a administração de doses múltiplas de elbasvir ou grazoprevir induza o metabolismo de medicamentos metabolizados por isoformas de CYP.

Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Dado que a função hepática se pode alterar durante o tratamento com ZEPATIER, é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, *International Normalised Ratio*).

Impacto da terapêutica com AAD nos medicamentos metabolizados pelo fígado

A fraca inibição do CYP3A pelo grazoprevir pode aumentar os níveis dos substratos do CYP3A. Adicionalmente, as concentrações plasmáticas de medicamentos que são substratos do CYP3A podem ser diminuídas pela melhoria da função hepática durante o tratamento com AAD, relacionadas com a depuração do VHC. Assim, pode ser necessário durante o tratamento, uma monitorização atenta e potencial ajuste de dose de substratos do CYP3A com uma margem terapêutica apertada (por ex. inibidores da calcineurina), uma vez que a concentração do medicamento pode alterar (ver Tabela 2).

Interação entre ZEPATIER e outros medicamentos

A Tabela 2 indica uma lista de interações medicamentosas avaliadas ou potenciais. A seta para cima “↑” ou para baixo “↓” representa alterações na exposição, que requerem monitorização ou ajustes de dose desse medicamento, ou em que a administração concomitante não é recomendada ou é contraindicada. As alterações não clinicamente relevantes são representadas pela seta horizontal “↔”.

As interações medicamentosas descritas baseiam-se nos resultados dos estudos conduzidos com ZEPATIER ou com elbasvir (EBR) e grazoprevir (GZR) como agentes isolados, ou são interações medicamentosas previstas que podem ocorrer com elbasvir ou grazoprevir. A tabela não inclui todas as interações.

Tabela 2: Interações e recomendações posológicas com outros medicamentos

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C_{max}, C₁₂ ou C₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
<i>MEDICAMENTOS REDUTORES DA ACIDEZ</i>		
<i>Antagonistas dos recetores-H₂</i>		
Famotidina (20 mg dose única) / elbasvir (50 mg dose única) / grazoprevir (100 mg dose única)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C _{max} 1,11 (0,98; 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91; 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C _{max} 0,89 (0,71; 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97; 1,30)	Não é necessário ajuste posológico.
<i>Inibidores da bomba de prótons</i>		
Pantoprazol (40 mg uma vez por dia) / elbasvir (50 mg dose única) / grazoprevir (100 mg dose única)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,93; 1,18) C _{max} 1,02 (0,92; 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92; 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C _{max} 1,10 (0,89; 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02; 1,34)	Não é necessário ajuste posológico.
<i>Antiácidos</i>		
Hidróxido de alumínio ou magnésio; carbonato de cálcio	Interação não estudada. Esperado: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Não é necessário ajuste posológico.

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C _{max} , C ₁₂ ou C ₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina (0,25 mg dose única) / elbasvir (50 mg uma vez por dia)	↔ Digoxina AUC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (inibição da gp-P)	Não é necessário ajuste posológico.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatran etexilato	Interação não estudada. Esperado: ↑ Dabigatran (inibição da gp-P)	A concentração de dabigatran pode aumentar quando administrado concomitantemente com elbasvir, com possível aumento do risco de hemorragia. É recomendada a monitorização clínica e laboratorial.
Antagonistas da vitamina K	Interação não estudada.	Recomenda-se uma monitorização atenta da INR com todos os antagonistas da vitamina K. Isto deve-se ao facto de a função hepática se alterar durante o tratamento com ZEPATIER.
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina Fenitoína	Interação não estudada. Esperado: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (indução do CYP3A ou gp-P)	A administração concomitante é contraindicada.
ANTIFÚNGICOS		
Cetoconazol		
(400 mg PO uma vez por dia) / elbasvir (50 mg dose única)	↔ Elbasvir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60)	A administração concomitante não é recomendada.
(400 mg PO uma vez por dia)/ grazoprevir (100 mg dose única)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (inibição do CYP3A)	
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina		
(600 mg IV dose única) / elbasvir (50 mg dose única)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53)	A administração concomitante é contraindicada.
(600 mg IV dose única)/ grazoprevir (200 mg dose única)	↑ Grazoprevir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C _{max} 10,94 (8,92; 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40; 2,24) (inibição do OATP1B)	

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C _{max} , C ₁₂ ou C ₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
(600 mg PO dose única)/ elbasvir (50 mg dose única)	↔ 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 PO dose única)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↑ Grazoprevir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C _{max} 6,52 (5,16; 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53) (inibição do OATP1B)	
(600 mg PO uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ Grazoprevir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C _{max} 1,16 (0,82; 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07; 0,13) (inibição do OATP1B e indução do CYP3A)	
MEDICAMENTOS QUE ATUAM NA ASMA		
Montelukaste (10 mg dose única)/ grazoprevir (200 mg dose única)	↔ Montelukaste AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	Não é necessário ajuste posológico.
ANTAGONISTAS DA ENDOTELINA		
Bosentano	Interação não estudada. Esperado: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (indução do CYP3A ou gp-P)	A administração concomitante é contraindicada.
ANTIVIRICOS ANTI-VHC		
Sofosbuvir (400 mg dose única) / elbasvir (50 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ 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)	Não é necessário ajuste posológico.
MEDICAMENTOS À BASE DE PLANTAS		
Hiperício (Hypericum perforatum)	Interação não estudada. Esperado: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (indução do CYP3A e gp-P)	A administração concomitante é contraindicada.

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C _{max} , C ₁₂ ou C ₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
MEDICAMENTOS ANTI-VHB E ANTI-VIH: ANÁLOGOS DOS NUCLEÓSIDOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA		
Tenofovir, disoproxil fumarato		
(300 mg uma vez por dia)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)	↔ 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)	Não é necessário ajuste posológico.
(300 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ 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 uma vez por dia) / elbasvir (50 mg uma vez por dia) /grazoprevir (100 mg uma vez por dia)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	
Lamivudina Abacavir Entecavir	Interação não estudada. Esperado: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudina ↔ Abacavir ↔ Entecavir	Não é necessário ajuste posológico.
Emtricitabina (200 mg uma vez por dia)	Interação estudada com elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir, disoproxil fumarato (associação de dose fixa) ↔ Emtricitabina AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	Não é necessário ajuste posológico.

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C _{max} , C ₁₂ ou C ₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
MEDICAMENTOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA PROTEASE		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg uma vez por dia)/ ritonavir (100 mg uma vez por dia/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)	↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51; 7,54) (mecanismos combinados, incluindo inibição do 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)	A administração concomitante é contraindicada.
(300 mg uma vez por dia)/ ritonavir (100 mg uma vez por dia/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C _{max} 6,24 (4,42; 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96; 17,02) (inibição combinada de OATP1B e 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)	
Darunavir/ritonavir		
(600 mg duas vezes por dia)/ ritonavir (100 mg duas vezes por dia)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)	↔ 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)	A administração concomitante é contraindicada.
(600 mg duas vezes por dia)/ ritonavir (100 mg duas vezes por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C _{max} 5,27 (4,04; 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33; 10,24) (inibição combinada de OATP1B e 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)	

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C_{max}, C₁₂ ou C₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
Lopinavir/ritonavir		
(400 mg duas vezes por dia)/ ritonavir (100 mg duas vezes por dia)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)	↑ Elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C_{max} 2,87 (2,29; 3,58) C₂₄ 4,58 (3,72; 5,64) (mecanismos combinados, incluindo inibição do CYP3A) ↔ Lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C_{max} 1,02 (0,92; 1,13) C₁₂ 1,07 (0,97; 1,18)	A administração concomitante é contraindicada.
(400 mg duas vezes por dia)/ ritonavir (100 mg duas vezes por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↑ Grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C_{max} 7,31 (5,65; 9,45) C₂₄ 21,70 (12,99; 36,25) (inibição combinada de OATP1B e CYP3A) ↔ Lopinavir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C_{max} 0,97 (0,88; 1,08) C₁₂ 0,97 (0,81; 1,15)	
Saquinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	Interação não estudada. Esperado: ↑ Grazoprevir (mecanismos combinados, incluindo inibição do CYP3A)	A administração concomitante é contraindicada.
MEDICAMENTOS ANTI-VIH: ANÁLOGOS NÃO NUCLEÓSIDOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA DO VIH		
Efavirenz		
(600 mg uma vez por dia)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)	↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C_{max} 0,55 (0,41; 0,73) C₂₄ 0,41 (0,28; 0,59) (indução do CYP3A ou gp-P) ↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C_{max} 0,74 (0,67; 0,82) C₂₄ 0,91 (0,87; 0,96)	A administração concomitante é contraindicada.

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C_{max}, C₁₂ ou C₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
(600 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↓Grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (indução do CYP3A e gp-P) ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirina	Interação não estudada. Esperado: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (indução do CYP3A e gp-P)	A administração concomitante é contraindicada.
Rilpivirina (25 mg uma vez por dia)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ 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) ↔ Rilpivirina AUC 1,13 (1,07; 1,20) C _{max} 1,07 (0,97; 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)	Não é necessário ajuste posológico.
MEDICAMENTOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA INTEGRASE		
Dolutegravir (50 mg dose única)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C _{max} 0,97 (0,89; 1,05) C ₂₄ 0,98 (0,93; 1,03) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C _{max} 0,64 (0,44; 0,93) C ₂₄ 0,86 (0,79; 0,93) ↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C _{max} 1,22 (1,05; 1,40) C ₂₄ 1,14 (0,95; 1,36)	Não é necessário ajuste posológico.

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C _{max} , C ₁₂ ou C ₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
Raltegravir		
(400 mg dose única)/ elbasvir (50 mg dose única)	↔ 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)	Não é necessário ajuste posológico.
(400 mg duas vezes por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ 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)	
MEDICAMENTOS ANTI-VIH: OUTROS		
Elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir, disoproxil fumarato (associação de dose fixa)		
elvitegravir (150 mg uma vez por dia)/cobicistate (150 mg uma vez por dia)/ emtricitabine (200 mg uma vez por dia)/ tenofovir, disoproxil fumarato (300 mg uma vez por dia)/elbasvir (50 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (100 mg uma vez por dia)	↑ Elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C_{max} 1,91 (1,77; 2,05) C₂₄ 2,38 (2,19; 2,60) (Inibição do CYP3A e OATP1B) ↑ Grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C_{max} 4,59 (3,70; 5,69) C₂₄ 2,78 (2,48; 3,11) (Inibição do CYP3A e OATP1B) ↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C_{max} 1,02 (0,93; 1,11) C₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ Cobicistate AUC 1,49 (1,42; 1,57) C_{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ Emtricitabina 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)	A administração concomitante com ZEPATIER é contraindicada.

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C _{max} , C ₁₂ ou C ₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE		
Atorvastatina		
(20 mg dose única)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↑ Atorvastatina AUC 3,00 (2,42; 3,72) C _{max} 5,66 (3,39; 9,45) (primariamente devido a inibição da BCRP intestinal) ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C _{max} 1,26 (0,83; 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)	A dose diária de atorvastatina não deve ser superior a 20 mg quando administrada concomitantemente com ZEPATIER.
(10 mg dose única)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia) / grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↑ Atorvastatina AUC 1,94 (1,63; 2,33) C _{max} 4,34 (3,10; 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)	
Rosuvastatina		
(10 mg dose única)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↑ Rosuvastatina AUC 1,59 (1,33; 1,89) C _{max} 4,25 (3,25; 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70; 0,91) (inibição da BCRP intestinal) ↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C _{max} 1,13 (0,77; 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)	A dose diária de rosuvastatina não deve ser superior a 10 mg quando administrada concomitantemente com ZEPATIER.
(10 mg dose única)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↑ Rosuvastatina AUC 2,26 (1,89; 2,69) C _{max} 5,49 (4,29; 7,04) C ₂₄ 0,98 (0,84; 1,13) (inibição da BCRP intestinal) ↔ Elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C _{max} 1,11 (0,99; 1,26) C ₂₄ 0,96 (0,86; 1,08) ↔ Grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C _{max} 0,97 (0,63; 1,50) C ₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)	

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C_{max}, C₁₂ ou C₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
Fluvastatina Lovastatina Sinvastatina	Interação não estudada. Esperado: ↑ Fluvastatina (primariamente devido a inibição da BCRP intestinal) ↑ Lovastatina (inibição do CYP3A) ↑ Sinvastatina (primariamente devido a inibição da BCRP intestinal e inibição do CYP3A)	A dose diária de fluvastatina, lovastatina ou sinvastatina não deve ser superior a 20 mg quando administradas concomitantemente com ZEPATIER.
Pitavastatina (1 mg dose única) / grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ Pitavastatina AUC 1,11 (0,91; 1,34) C _{max} 1,27 (1,07; 1,52) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C _{max} 0,72 (0,57; 0,92) C ₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)	Não é necessário ajuste posológico.
Pravastatina (40 mg dose única) / elbasvir (50 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ Pravastatina 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)	Não é necessário ajuste posológico.
IMUNOSUPRESSORES		
Ciclosporina (400 mg dose única) / elbasvir (50 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ 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) (em parte devido à inibição de OATP1B e CYP3A) ↔ Ciclosporina AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,90 (0,85; 0,97) C ₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)	A administração concomitante é contraindicada.

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C_{max}, C₁₂ ou C₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
Micofenolato de mofetil (1.000 mg dose única)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C_{max} 1,07 (0,98; 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97; 1,14) ↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C_{max} 0,58 (0,42; 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89; 1,06) ↔ Ácido micofenólico AUC 0,95 (0,87; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67; 1,07)	Não é necessário ajuste posológico.
Prednisona (40 mg dose única)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ 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) ↔ Prednisona AUC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10) ↔ Prednisolona AUC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)	Não é necessário ajuste posológico.
Tacrolímus (2 mg dose única)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ 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) ↑ Tacrolímus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52; 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49; 1,94) (inibição do CYP3A)	É recomendada monitorização frequente da concentração sanguínea total de tacrolímus, de alteração da função renal e de efeitos adversos relacionados com tacrolímus, após iniciar a administração concomitante. Pode ser necessária monitorização atenta e potencial ajuste de dose de tacrolimus durante a terapêutica, uma vez que as concentrações de tacrolimus podem diminuir devido à depuração do VHC.

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C _{max} , C ₁₂ ou C ₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
INIBIDOR DA PROTEÍNA CINASE		
Sunitinib	Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↑ sunitinib (possivelmente devido a inibição da BCRP intestinal)	A administração concomitante de ZEPATIER com sunitinib pode aumentar a concentração de sunitinib levando a um risco aumentado de efeitos adversos relacionados com sunitinib. Utilizar com precaução: pode ser necessário o ajuste posológico de sunitinib.
TERAPÊUTICA DE SUBSTITUIÇÃO OPIÁCEA		
Buprenorfina/naloxona		
(8 mg/2 mg dose única)/ elbasvir (50 mg dose única)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C _{max} 1,13 (0,87; 1,46) C ₂₄ 1,22 (0,99; 1,51) ↔ Buprenorfina AUC 0,98 (0,89; 1,08) C _{max} 0,94 (0,82; 1,08) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↔ Naloxona AUC 0,88 (0,76; 1,02) C _{max} 0,85 (0,66; 1,09)	Não é necessário ajuste posológico.
(8-24 mg/2-6 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C _{max} 0,76 (0,40; 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54; 0,88) ↔ Buprenorfina AUC 0,98 (0,81; 1,19) C _{max} 0,90 (0,76; 1,07)	
Metadona		
(20-120 mg uma vez por dia)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)	↔ R-Metadona AUC 1,03 (0,92; 1,15) C _{max} 1,07 (0,95; 1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96; 1,26) ↔ S-Metadona AUC 1,09 (0,94; 1,26) C _{max} 1,09 (0,95; 1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)	Não é necessário ajuste posológico.
(20-150 mg uma vez por dia)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ R-Metadona AUC 1,09 (1,02; 1,17) C _{max} 1,03 (0,96; 1,11) ↔ S-Metadona AUC 1,23 (1,12; 1,35) C _{max} 1,15 (1,07; 1,25)	

Medicamentos por área terapêutica	Efeitos nos níveis de medicamento. Razão média (intervalo de confiança 90 %) para AUC, C _{max} , C ₁₂ ou C ₂₄ (mecanismo de interação provável)	Recomendação relativa à administração concomitante com ZEPATIER
CONTRACETIVOS ORAIS		
Etinilestradiol (EE) / Levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG dose única)/ elbasvir (50 mg uma vez por dia)	↔ 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)	Não é necessário ajuste posológico.
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG dose única)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ 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)	
LIGANDOS DE FOSFATO		
Acetato de cálcio (2.668 mg dose única)/ elbasvir (50 mg dose única)/ grazoprevir (100 mg dose única)	↔ 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)	Não é necessário ajuste posológico.
Carbonato de sevelâmero (2.400 mg dose única)/ elbasvir (50 mg dose única)/ grazoprevir (100 mg dose única)	↔ 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)	
SEDATIVOS		
Midazolam (2 mg dose única)/ grazoprevir (200 mg uma vez por dia)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Não é necessário ajuste posológico.
ESTIMULANTES		
Modafinil	Interação não estudada. <i>Esperado:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (Indução do CYP3A ou gp-P)	A administração concomitante é contraindicada.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Se ZEPATIER for administrado concomitantemente com ribavirina, a informação disponível para a ribavirina relacionada com contraceção, testes de gravidez, gravidez, amamentação e fertilidade, também se aplica a este regime combinado (para informação adicional ver também o Resumo das Características Medicamento dos medicamentos administrados concomitantemente).

Mulheres com potencial para engravidar / contraceção em homens e mulheres

Quando ZEPATIER é utilizado em associação com ribavirina, mulheres com potencial para engravidar e os seus parceiros devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante um período de tempo após terminar o tratamento.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados com ZEPATIER em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Uma vez que os estudos de reprodução em animais nem sempre são preditivos da resposta no ser humano, ZEPATIER deve apenas ser utilizado se o potencial benefício justificar o potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se elbasvir ou grazoprevir e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de elbasvir e grazoprevir no leite. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com ZEPATIER tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados no ser humano sobre o efeito de elbasvir e grazoprevir na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de elbasvir ou grazoprevir na fertilidade com doses de exposição ao elbasvir e grazoprevir superiores à exposição no ser humano na dose clínica recomendada (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não é expectável que ZEPATIER (administrado isoladamente ou em associação com ribavirina) tenha efeito na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser informados que foi notificada fadiga durante o tratamento com ZEPATIER (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de ZEPATIER foi avaliada com base em 3 estudos controlados com placebo e 7 ensaios clínicos não controlados de fase 2 e 3, em aproximadamente 2.000 indivíduos com infeção crónica pelo vírus da hepatite C, com doença hepática compensada (com ou sem cirrose).

Nos ensaios clínicos as reações adversas mais frequentemente notificadas (superior a 10%) foram fadiga e cefaleia. Menos de 1% dos indivíduos tratados com ZEPATIER, com ou sem ribavirina, teve reações adversas graves (dor abdominal, acidente isquémico transitório e anemia). Menos de 1% dos indivíduos tratados com ZEPATIER, com ou sem ribavirina, descontinuou de forma permanente o tratamento devido

a reações adversas graves. A frequência de reações adversas graves e de descontinuação do tratamento devido a reações adversas em indivíduos com cirrose compensada foi comparável à frequência observada em indivíduos sem cirrose.

Nos estudos de elbasvir/grazoprevir com ribavirina, as reações adversas mais frequentemente notificadas com o tratamento combinado elbasvir/grazoprevir + ribavirina foram consistentes com o perfil de segurança conhecido para a ribavirina.

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas seguintes foram identificadas em doentes a tomar ZEPATIER sem ribavirina durante 12 semanas. As reações adversas estão listadas em baixo por sistema de classe de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); ou muito raros ($< 1/10.000$).

Tabela 3: Reações adversas medicamentosas identificadas com ZEPATIER*

Frequência	Reações adversas
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição:</i>	
Frequentes	apetite diminuído
<i>Perturbações do foro psiquiátrico:</i>	
Frequentes	insónia, ansiedade, depressão
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Muito frequentes	cefaleia
Frequentes	tonturas
<i>Doenças gastrointestinais:</i>	
Frequentes	náuseas, diarreia, obstipação, dor abdominal alta, dor abdominal, boca seca, vômitos
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes	prurido, alopecia
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	
Frequentes	artralgia, mialgia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração:</i>	
Muito frequentes	fadiga
Frequentes	astenia, irritabilidade

*Com base em dados agrupados de doentes tratados com ZEPATIER durante 12 semanas sem ribavirina

Descrição de reações adversas seleccionadas

Alterações laboratoriais

Na Tabela 4 são descritas algumas alterações laboratoriais.

Tabela 4: Alterações laboratoriais seleccionadas emergentes do tratamento

Parâmetros laboratoriais	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALT (UI/L)	
5,1-10,0 × LSN [†] (Grau 3)	6 (0,7%)
>10,0 × LSN (Grau 4)	6 (0,7%)
Bilirrubina Total (mg/dl)	
2,6-5,0 × LSN (Grau 3)	3 (0,4%)

>5,0 × LSN (Grau 4)	0
---------------------	---

*Com base em dados agrupados de doentes tratados com ZEPATIER durante 12 semanas sem ribavirina

†LSN: Limite superior do normal de acordo com testes laboratoriais.

Aumentos tardios de ALT sérica

Durante os ensaios clínicos com ZEPATIER, com ou sem ribavirina, independentemente da duração de tratamento, menos de 1% (13/1.690) dos indivíduos apresentou um aumento dos níveis de ALT mais de 5 vezes superior ao LSN, em geral à semana de tratamento 8 ou após a semana de tratamento 8 (tempo médio de início de 10 semanas, intervalo de 6-12 semanas). Estes aumentos tardios de ALT foram tipicamente assintomáticos. A maioria dos aumentos tardios de ALT resolveu com o decorrer da terapêutica com ZEPATIER ou quando terminado o tratamento (ver secção 4.4). A frequência de aumentos tardios de ALT foi superior em indivíduos com maior concentração plasmática de grazoprevir (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2). A incidência de aumentos tardios de ALT não foi afetada pela duração do tratamento. A cirrose não foi um fator de risco para o aumento tardio de ALT. Menos de 1% dos indivíduos tratados com ZEPATIER, com ou sem ribavirina, apresentou aumento nos níveis de ALT >2,5 – 5 vezes superior ao LSN durante o tratamento. Não houve suspensão do tratamento por elevação da ALT.

População pediátrica

A avaliação de segurança de ZEPATIER em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos é baseada em dados de um ensaio clínico aberto de Fase 2b que envolveu 22 doentes tratados com ZEPATIER durante 12 semanas. As reações adversas observadas foram consistentes com as observadas em ensaios clínicos de ZEPATIER em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência de sobredosagem com ZEPATIER em seres humanos é limitada. A dose mais elevada de elbasvir foi de 200 mg uma vez por dia durante 10 dias, e uma dose única de 800 mg. A dose mais elevada de grazoprevir foi de 1.000 mg uma vez por dia durante 10 dias, e uma dose única de 1.600 mg. Nestes estudos com voluntários saudáveis, a frequência e gravidade das reações adversas foram semelhantes às notificadas nos grupos placebo.

Em caso de sobredosagem recomenda-se que o doente seja monitorizado para detetar quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e instituir imediatamente um tratamento sintomático adequado.

Elbasvir e grazoprevir não são removidos por hemodiálise. Não se espera que elbasvir e grazoprevir sejam removidos por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivirais para uso sistêmico, Antivirais de ação direta, Antivirais para o tratamento de infecções por VHC, código ATC: J05AP54.

Mecanismo de ação

ZEPATIER combina dois agentes antivirais de ação direta com diferentes mecanismos de ação e com perfis de resistência não sobreponíveis para atuar no VHC em várias etapas do ciclo de vida do vírus.

O elbasvir é um inibidor da NS5A do VHC que é essencial para a replicação do ARN viral e agregação dos viriões.

O grazoprevir é um inibidor da protease NS3/4A do VHC que é necessária para a clivagem proteolítica da poliproteína codificada do VHC (nas proteínas maduras NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) e é essencial para a replicação viral. Num ensaio bioquímico, o grazoprevir inibiu a atividade proteolítica das enzimas da protease recombinante NS3/4A do VHC nos genótipos 1a, 1b, 3 e 4a com valores de IC₅₀ entre 4 a 690 pM.

Atividade antiviral

Os valores da CE₅₀ de elbasvir e grazoprevir contra replicões de comprimento completo ou quiméricos que codificam sequências da NS5A e da NS3 de sequências de referência ou de isolados clínicos são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Atividade de elbasvir e de grazoprevir contra replicões de sequências de referência e de isolados clínicos nos GT1a, GT1b e GT4

	Elbasvir	Grazoprevir
Referência	CE ₅₀ nm	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Isolados Clínicos	Mediana CE ₅₀ (intervalo) 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) ^c
GT4	0,0007 (0,0002 – 34) ^c	0,2 (0,11 – 0,33) ^a
Número de isolados testados: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Resistência

Em cultura de células

Replicões do VHC com sensibilidade reduzida ao elbasvir e grazoprevir foram selecionados em cultura de células para os genótipos 1a, 1b e 4.

Para o elbasvir, em replicões do genótipo 1a do VHC, a atividade antiviral diminuiu de 6 a 2.000 vezes, com a substituição única de Q30D/E/H/R, L31M/V e Y93C/H/N na NS5A. Em replicões do genótipo 1b, substituições únicas de L31F e Y93H na NS5A diminuíram 17 vezes a atividade antiviral de elbasvir. Em replicões do genótipo 4, substituições únicas de L30S, M31V e Y93H na NS5A diminuíram 3 a 23 vezes a

atividade antiviral de elbasvir. Em geral, nos genótipos 1a, 1b e 4 do VHC, a combinação de substituições associadas à resistência ao elbasvir, reduziram mais a atividade antiviral do elbasvir.

Para o grazoprevir, em replicões do genótipo 1a do VHC, a atividade antiviral diminuiu de 2 a 81 vezes, com a substituição única de D168A/E/G/S/V na NS3. Em replicões do genótipo 1b, substituições únicas de F43S, A156S/T/V e D168A/G/V na NS3 diminuíram 3 a 375 vezes a atividade antiviral de grazoprevir. Em replicões do genótipo 4, substituições únicas de D168A/V na NS3 diminuíram 110 a 320 vezes a atividade antiviral de grazoprevir. Em geral, nos replicões dos genótipos 1a, 1b e 4 do VHC, a combinação de substituições associadas à resistência ao grazoprevir, reduziram mais a atividade antiviral do grazoprevir.

Em ensaios clínicos

Numa análise agrupada de doentes que receberam regimes de tratamento contendo elbasvir/grazoprevir ou elbasvir + grazoprevir, com ou sem ribavirina, em ensaios clínicos de Fase 2 e 3, foram realizadas análises da resistência para 50 indivíduos com falência virológica e que tinham dados de sequenciação disponíveis (6 com falência virológica durante o tratamento, 44 com recidiva após tratamento).

Na Tabela 6 são apresentadas as substituições resultantes do tratamento observadas na população viral destes indivíduos, com base nos genótipos. Foram detetadas substituições resultantes do tratamento em ambos os alvos terapêuticos do VHC em 23/37 (62%) indivíduos infectados pelo genótipo 1a, 1/8 (13%) indivíduos infectados pelo genótipo 1b e 2/5 (40%) indivíduos infectados pelo genótipo 4.

Tabela 6: Substituições de aminoácidos resultantes do tratamento, na análise agrupada de regimes de ZEPATIER, com e sem ribavirina, em ensaios clínicos de Fase 2 e Fase 3

Alvo	Substituições de aminoácidos resultantes	Genótipo 1a N = 37 % (n)	Genótipo 1b N = 8 % (n)	Genótipo 4 N = 5 % (n)
NS5A	Qualquer uma das seguintes substituições da 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	Qualquer uma das seguintes substituições da 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)

* Sequências de referência para NS5A no aminoácido 28 são M (genótipo 1a) e L (genótipo 1b e genótipo 4a e 4d).

† Sequências de referência para NS5A no aminoácido 31 são L (genótipo 1a e genótipo 1b) e M (genótipo 4a e 4d).

‡ Sequências de referência para NS5A no aminoácido 58 são H (genótipo 1a) e P (genótipo 1b e genótipo 4a e 4d).

Resistência cruzada

O elbasvir apresentou atividade *in vitro* contra as substituições na NS5A no genótipo 1a - M28V e Q30L, no genótipo 1b - L28M/V, R30Q, L31V, Y93C e no genótipo 4 - M31V, que conferem resistência a outros inibidores da NS5A. Em geral, outras substituições da NS5A que conferem resistência a inibidores

da NS5A podem também conferir resistência ao elbasvir. Substituições da NS5A que conferem resistência ao elbasvir podem reduzir a atividade antiviral de outros inibidores da NS5A.

O grazoprevir apresentou atividade *in vitro* contra as seguintes substituições na NS3 no genótipo 1a, que conferem resistência a outros inibidores da protease 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. O grazoprevir apresentou atividade *in vitro* contra as seguintes substituições na NS3 no genótipo 1b, que conferem resistência a outros inibidores da protease 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. Algumas substituições na NS3 no A156 e no D168 conferem atividade antiviral reduzida ao grazoprevir bem como a outros inibidores da protease NS3/4A.

As substituições associadas a resistência aos inibidores da NS5B não afetam a atividade de elbasvir ou grazoprevir.

Persistência das substituições associadas à resistência

A persistência das substituições de aminoácidos na NS5A e NS3 resultantes do tratamento com elbasvir e grazoprevir, respetivamente, foi avaliada em indivíduos infetados pelo genótipo 1, em ensaios clínicos de Fase 2 e 3, cujo vírus tinha substituições associadas a resistência, resultantes do tratamento no alvo terapêutico, e com dados disponíveis durante pelo menos 24 semanas pós-tratamento, utilizando sequenciação da população (ou Sanger).

Populações virais com substituições associadas a resistência na NS5A resultantes do tratamento foram em geral mais persistentes do que substituições associadas a resistência na NS3. Nos indivíduos infetados pelo genótipo 1a, as substituições associadas a resistência na NS5A permaneceram em níveis detetáveis em 95% (35/37) dos indivíduos à semana 12 de seguimento e em 100% (9/9) dos indivíduos com dados de seguimento à semana 24. Nos indivíduos infetados pelo genótipo 1b, as substituições associadas a resistência na NS5A permaneceram em níveis detetáveis em 100% (7/7) dos indivíduos à semana 12 de seguimento e em 100% (3/3) dos indivíduos com dados de seguimento à semana 24.

Nos indivíduos infetados pelo genótipo 1a, as substituições associadas a resistência na NS3 permaneceram em níveis detetáveis à semana 24 de seguimento em 31% (4/13) dos indivíduos. Nos indivíduos infetados pelo genótipo 1b, as substituições associadas a resistência na NS3 permaneceram em níveis detetáveis à semana 24 de seguimento em 50% (1/2) dos indivíduos.

A persistência de substituições resultantes do tratamento no genótipo 4 não pode ser estabelecida devido ao número limitado de indivíduos infetados por este genótipo com substituições associadas a resistência na NS5A e NS3 resultantes do tratamento.

Desconhece-se o impacto clínico a longo prazo da emergência ou persistência de vírus contendo substituições associadas a resistência ao ZEPATIER.

Efeito de polimorfismos iniciais do VHC sobre os resultados do tratamento

Numa análise agrupada de indivíduos que atingiram RVM às 12 semanas após terminar o tratamento ou que apresentavam critérios de falência virológica, foi avaliada a prevalência e impacto dos polimorfismos na NS5A (incluindo M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D, e Y93C/H/N) e polimorfismos NS3 (substituições nas posições 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170, e 175) que conferem uma redução superior a 5 vezes da atividade antiviral de elbasvir e grazoprevir *in vitro*, respetivamente. As diferenças observadas na resposta ao tratamento estão sumarizadas na Tabela 7, por regime de tratamento, em populações específicas na presença ou ausência de polimorfismos da NS5A ou NS3 antes do início do tratamento.

Tabela 7: RVM em indivíduos infectados pelo GT1a, GT1b ou GT4 com tratamento prévio, que apresentam polimorfismos da NS5A ou NS3, antes do início do tratamento

	RVM 12 por Regime de Tratamento			
	ZEPATIER, 12 Semanas		ZEPATIER + RBV, 16 Semanas	
População de Doentes	Indivíduos sem polimorfismos da NS5A de base* % (n/N)	Indivíduos com polimorfismos da NS5A de base* % (n/N)	Indivíduos sem polimorfismos da NS5A de base* % (n/N)	Indivíduos com polimorfismos da NS5A de base* % (n/N)
GT1a†	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
GT1b‡	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Indivíduos sem polimorfismos da NS3 de base¶ % (n/N)	Indivíduos com polimorfismos da NS3 de base ¶ % (n/N)		
GT4 (com tratamento prévio)#	86% (25/29)	100% (7/7)		
*Os polimorfismos da NS5A (que conferem perda de potência do elbasvir > 5 vezes) incluíram M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D, e Y93C/H/N.				
†Na análise agrupada, a prevalência global de indivíduos infetados pelo GT1a, com polimorfismos da NS5A de base, foi de 7% (55/825).				
‡ Na análise agrupada, a prevalência global de indivíduos infetados pelo GT1b, com polimorfismos da NS5A de base, foi de 14% (74/540).				
¶Os polimorfismos da NS3 considerados foram qualquer substituição de aminoácidos nas posições 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170, e 175.				
# Na análise agrupada, a prevalência global de indivíduos infetados pelo GT4, com polimorfismos da NS3 de base, foi de 19% (7/36).				

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia do elbasvir/grazoprevir (administrado concomitantemente como combinação de dose fixa: EBR/GZR) ou elbasvir + grazoprevir (administrados concomitantemente como agentes isolados: EBR+GZR) foram avaliadas em 8 ensaios clínicos em adultos e 1 ensaio clínico pediátrico, em aproximadamente 2000 indivíduos (ver Tabela 8).

Tabela 8: Estudos realizados com ZEPATIER

Estudo	População	Braços do Estudo e Duração (Número de Indivíduos Tratados)	Detalhes Adicionais do Estudo
C-EDGE TN (dupla-ocultação)	GT 1, 4, 6 TN com ou sem cirrose	- EBR/GZR* durante 12 semanas (N=316) - Placebo durante 12 semanas (N=105)	Estudo controlado com placebo, no qual os indivíduos foram aleatorizados numa razão 3:1 para EBR/GZR durante 12 semanas (grupo de tratamento imediato [ITG]) ou placebo durante 12 semanas seguido de uma fase de tratamento aberta com EBR/GZR durante 12 semanas (grupo de tratamento diferido [DTG]).
C-EDGE COINFECTION (aberto)	GT 1, 4, 6 TN com ou sem cirrose Coinfeção VHC/VIH-1	EBR/GZR durante 12 semanas (N=218)	
C-SURFER (dupla ocultação)	GT 1 TN ou TE com ou sem cirrose Doença Renal Crónica	- EBR* + GZR* durante 12 semanas (N=122) - Placebo durante 12 semanas (N=113)	Estudo controlado com placebo em indivíduos com CKD Estadio 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²) ou Estadio 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²), incluindo indivíduos em hemodiálise. Os indivíduos foram aleatorizados numa razão 1:1 para um dos seguintes grupos de tratamento: EBR + GZR durante 12 semanas (ITG) ou placebo durante 12 semanas seguido de uma fase de tratamento aberta com BR/GZR durante 12 semanas (DTG). Adicionalmente, 11 indivíduos receberam EBR + GZR, sem ocultação, durante 12 semanas para estudo farmacocinético.
C-WORTHY (aberto)	GT 1, 3 TN com ou sem cirrose TE Não respondedor com ou sem cirrose TN Coinfeção VHC/VIH-1 sem cirrose	- EBR* + GZR* durante 8, 12 ou 18 semanas (N=31, 136 e 63, respetivamente) - EBR* + GZR* + RBV† durante 8, 12 ou 18 semanas (N=60, 152 e 65, respetivamente)	Estudo com vários braços e várias fases. Os indivíduos com infeção pelo GT 1b sem cirrose foram aleatorizados numa razão 1:1 para EBR + GZR com ou sem RBV durante 8 semanas. Indivíduos TN com infeção pelo GT 3 sem cirrose foram aleatorizados para EBR + GZR com RBV durante 12 ou 18 semanas. Indivíduos TN com infeção pelo GT 1 com ou sem cirrose (com ou sem coinfeção VHC/VIH-1) ou não respondedores a peg-IFN + RBV foram aleatorizados para EBR + GZR com ou sem RBV durante 8, 12 ou 18 semanas.

Estudo	População	Braços do Estudo e Duração (Número de Indivíduos Tratados)	Detalhes Adicionais do Estudo
C-SCAPE (aberto)	GT 4, 6 TN sem cirrose	• EBR* + GZR* durante 12 semanas (N=14) • EBR* + GZR* + RBV† durante 12 semanas (N=14)	Os indivíduos foram aleatorizados numa razão 1:1 para os braços do estudo.
C-EDGE TE (aberto)	GT 1, 4, 6 TE com ou sem cirrose, e com ou sem coinfeção VHC/VIH-1	• EBR/GZR durante 12 ou 16 semanas (N=105 e 105, respetivamente) • EBR/GZR + RBV† durante 12 ou 16 semanas (N=104 e 106, respetivamente)	Os indivíduos foram aleatorizados numa razão 1:1:1:1 para os braços do estudo.
C-SALVAGE (aberto)	GT 1 TE num regime terapêutico com um inibidor da protease do VHC‡ com ou sem cirrose	• EBR* + GZR* + RBV† durante 12 semanas (N=79)	Indivíduos com falência a tratamentos prévios com boceprevir, simeprevir ou telaprevir em associação com peg-IFN + RBV receberam EBR + GZR com RBV durante 12 semanas.

Estudo	População	Braços do Estudo e Duração (Número de Indivíduos Tratados)	Detalhes Adicionais do Estudo
C-EDGE COSTAR (dupla ocultação)	GT 1, 4, 6 TN com ou sem cirrose Terapêutica de substituição opiácea	- EBR/GZR durante 12 semanas (N=201) - Placebo durante 12 semanas (N=100)	Estudo controlado com placebo, no qual os indivíduos foram aleatorizados numa razão 2:1 para EBR/GZR durante 12 semanas (ITG) ou placebo durante 12 semanas seguido de uma fase de tratamento aberta com EBR/GZR durante 12 semanas (DTG). Os indivíduos com análises à urina positivas para drogas ilícitas não foram excluídos do estudo nem descontinuaram o ensaio.
MK-5172A-079 (aberto)	GT 1, 4 TN ou TE Indivíduos pediátricos	EBR/GZR durante 12 semanas (N=22)	Estudo aberto, sem aleatorização, com um braço para tratamento de indivíduos pediátricos sem ou com tratamento prévio, que incluiu 22 indivíduos com idade entre 12 anos e menos de 18 anos, com Hepatite C Crónica (HCC), infetados com GT 1 ou 4, sem cirrose, que receberam EBR/GZR durante 12 semanas.

GT = Genótipo

TN = Sem tratamento prévio

TE = Com tratamento prévio (com falência ao tratamento prévio com interferão [IFN] ou peginterferão alfa [peg-IFN] com ou sem ribavirina (RBV) ou com intolerância ao tratamento prévio)

* EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = administração concomitantemente em combinação de dose fixa; EBR + GZR = administração concomitante como agentes isolados separados

[†]RBV foi administrada numa dose diária total de 800 mg a 1.400 mg, com base no peso (ver secção 4.2).

[‡] Com falência ao tratamento prévio com boceprevir, telaprevir ou simeprevir em associação com peg-IFN + RBV.

A resposta virológica mantida (RVM) foi o critério de avaliação primário em todos os estudos e foi definida como ARN VHC abaixo do limite inferior de quantificação (LLOQ: 15 ARN VHC UI/ml, excepto o C-WORTHY e o C-SCAPE [25 ARN VHC UI/ml]) às 12 semanas após terminar o tratamento (RVM12).

Nos indivíduos infetados com VHC genótipo 1b/1 outro, a mediana de idade foi 55 anos (intervalo: 22 a 82); 61% eram homens, 60% eram caucasianos, 20% de raça negra/afro-americanos; 6% eram hispânicos ou latinos; 82% eram indivíduos sem tratamento prévio; 18% eram indivíduos com tratamentos prévios; o índice de massa corporal médio foi 26 kg/m²; 64% tinham níveis de ARN VHC iniciais superiores a 800.000 UI/ml; 22% tinham cirrose; 71% tinham alelos IL28B não-C/C (CT ou TT); 18% tinham coinfeção VHC/VIH.

Na Tabela 9 são apresentados os resultados obtidos no tratamento de indivíduos infetados com VHC genótipo 1b com elbasvir/grazoprevir durante 12 semanas.

Tabela 9: RVM em indivíduos[†] infectados com VHC genótipo 1b[‡]

Características iniciais	RVM
	EBR com GZR durante 12 semanas (N=312)
RVM global	96% (301/312)
Resultado para indivíduos sem RVM	
Falência virológica sob-tratamento*	0% (0/312)
Recidiva	1% (4/312)
Outros [‡]	2% (7/312)
RVM por grau de cirrose	
Não-cirrótico	95% (232/243)
Com cirrose	100% (69/69)

[†]Inclui quatro indivíduos infectados com subtipos do VHC genótipo 1 que não 1a ou 1b.

[‡]Inclui indivíduos dos estudos C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY e C-SURFER.

*Inclui indivíduos com reativação virológica.

[‡]Outros inclui indivíduos que suspenderam o ensaio devido a efeitos adversos, perda no seguimento ou indivíduos retirados do estudo.

Nos indivíduos infectados pelo VHC genótipo 1a, a mediana de idades foi 54 anos (intervalo: 19 a 76); 71% eram homens; 71% eram caucasianos, 22% de raça negra/afro-americanos; 9% eram hispânicos ou latinos; 74% eram indivíduos sem tratamento prévio; 26% eram indivíduos com tratamentos prévios; o índice de massa corporal médio foi 27 kg/m²; 75% tinham níveis de ARN VHC iniciais superiores a 800.000 UI/ml; 23% tinham cirrose; 72% tinham alelos IL28B não-C/C (CT ou TT); 30% tinham coinfeção VHC/VIH-1.

Na Tabela 10 são apresentados os resultados obtidos no tratamento de indivíduos infectados com VHC genótipo 1a, com elbasvir/grazoprevir durante 12 semanas ou com elbasvir/grazoprevir com ribavirina durante 16 semanas.

Tabela 10: RVM em indivíduos[¶] infectados com VHC genótipo 1a

Características iniciais	RVM	
	EBR com GZR 12 Semanas N=519	EBR com GZR + RBV 16 Semanas N=58
RVM global	93% (483/519)	95% (55/58)
Resultado para indivíduos sem RVM		
Falência virológica sob-tratamento*	1% (3/519)	0% (0/58)
Recidiva	4% (23/519)	0% (0/58)
Outros [‡]	2% (10/519)	5% (3/58)
RVM por grau de cirrose		
Não-cirrótico	93% (379/408)	92% (33/36)
Com cirrose	94% (104/111)	100% (22/22)
RVM por presença de polimorfismos iniciais da NS5A associados a resistência ^{†, §}		
Ausência	97% (464/476)	100% (51/51)
Presença	53% (16/30)	100% (4/4)
RVM por ARN VHC inicial		
≤800.000 UI/ml	98% (135/138)	100% (9/9)
>800.000 UI/ml	91% (348/381)	94% (46/49)

[¶]Inclui indivíduos dos estudos C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY e C-SURFER.

* Inclui indivíduos com reativação virológica.

[‡] Outros inclui indivíduos que suspenderam o ensaio devido a efeitos adversos, perda no seguimento ou indivíduos retirados do estudo

[†]Inclui indivíduos com dados de sequenciação iniciais e que atingiram RVM às 12 semanas ou apresentaram critérios de falência virológica.

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

Nos indivíduos infectados pelo VHC genótipo 4, a mediana de idades foi 51 anos (intervalo: 28 a 75); 66% eram homens; 88% eram caucasianos, 8% de raça negra/afro-americanos; 11% eram hispânicos ou latinos; 77% eram indivíduos sem tratamento prévio; 23% eram indivíduos com tratamentos prévios; o índice de massa corporal médio foi 25 kg/m²; 56% tinham níveis de ARN VHC iniciais superiores a 800.000 UI/ml; 22% tinham cirrose; 73% tinham alelos IL28B não-C/C (CT ou TT); 40% tinham coinfeção VHC/VIH-1.

Na Tabela 11 são apresentados os resultados obtidos no tratamento de indivíduos infectados com VHC genótipo 4, com elbasvir/grazoprevir durante 12 semanas ou com elbasvir/grazoprevir com ribavirina durante 16 semanas.

Tabela 11: RVM em indivíduos[¶] infetados com VHC genótipo 4

Características iniciais	RVM	
	EBR com GZR 12 Semanas N=65	EBR com GZR + RBV 16 Semanas N=8
RVM global	94% (61/65)	100% (8/8)
Resultado para indivíduos sem RVM		
Falência virológica sob-tratamento *	0% (0/65)	0% (0/8)
Recidiva [†]	3% (2/65)	0% (0/8)
Outro [‡]	3% (2/65)	0% (0/8)
RVM por grau de cirrose		
Não-cirrótico [§]	96% (51/53)	100% (4/4)
Com cirrose	83% (10/12)	100% (4/4)
RVM por ARN VHC inicial		
≤800.000 UI/ml [‡]	93% (27/29)	100% (3/3)
>800.000 UI/ml [†]	94% (34/36)	100% (5/5)

[¶]Inclui indivíduos dos estudos C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE e C-SCAPE.

* Inclui indivíduos com reativação virológica.

[†]Os dois indivíduos recidivantes tinham ARN VHC inicial > 800.000 UI/ml

[‡]Os dois indivíduos que não atingiram RVM, por motivos que não a falência virológica, tinham ARN VHC inicial ≤800.000 UI/ml.

[§]Inclui 1 indivíduo com grau de cirrose “desconhecido” no C-SCAPE.

Ensaio clínico em indivíduos com infeção crónica pelo VHC de genótipo 1, com doença renal crónica avançada

No estudo C-SURFER, a RVM global foi atingida em 94% (115/122) dos indivíduos a receber EBR + GZR durante 12 semanas.

População pediátrica

A eficácia de ZEPATIER foi avaliada num estudo clínico aberto em 22 doentes pediátricos com 12 anos a menos de 18 anos de idade que receberam ZEPATIER durante 12 semanas. Indivíduos infetados com VHC GT1a com uma ou mais substituições associadas a resistência na NS5A de base foram excluídos da participação no estudo.

Neste estudo, indivíduos sem ou com tratamento prévio, com 12 anos a menos de 18 anos de idade com HCC genótipo 1 ou 4, sem cirrose, foram tratados com ZEPATIER durante 12 semanas. A mediana de idade foi 13,5 anos (intervalo: 12 a 17); 50% eram do sexo feminino; 95% eram caucasianos; o intervalo de peso foi de 28,1 kg a 96,5 kg; 95,5% tinha genótipo 1 e 4,5% tinha genótipo 4; 63,6% não tinham tratamento prévio, 36,4% tinham tratamento prévio; 45,5% tinham níveis de ARN VHC iniciais superiores a 800.000 UI/ml. A taxa de RVM global às 12 semanas foi 100% (22/22). A segurança, a farmacocinética e a eficácia observadas neste estudo foram comparáveis com as observadas em adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração de elbasvir/grazoprevir a indivíduos infetados pelo VHC, a concentração plasmática máxima de elbasvir foi observada com um T_{max} mediano de 3 horas (intervalo de 3 a 6 horas); a

concentração plasmática máxima de grazoprevir foi observada com um T_{max} mediano de 2 horas (intervalo de 30 minutos a 3 horas). Para o elbasvir é estimado que a biodisponibilidade absoluta seja 32%. Para o grazoprevir, a biodisponibilidade absoluta após uma dose única de 200 mg variou entre 15-27% e após doses múltiplas de 200 mg variou entre 20-40%.

Em relação às condições de jejum, a administração de uma dose única de elbasvir/grazoprevir com uma refeição com um teor elevado em gorduras (900 kcal, 500 kcal em gorduras) a indivíduos saudáveis resultou na diminuição de AUC_{0-inf} e C_{max} do elbasvir em aproximadamente 11% e 15% respectivamente, e no aumento de AUC_{0-inf} e C_{max} do grazoprevir em aproximadamente 1,5 e 2,8 vezes, respectivamente. Estas diferenças na exposição ao elbasvir e grazoprevir não são clinicamente relevantes, pelo que elbasvir/grazoprevir pode ser tomado independentemente dos alimentos.

A farmacocinética de elbasvir é idêntica entre indivíduos saudáveis e indivíduos com infecção pelo VHC. A exposição oral ao grazoprevir é aproximadamente 2 vezes maior em indivíduos com infecção pelo VHC em comparação com indivíduos saudáveis. Com base no modelo farmacocinético populacional, em indivíduos infetados pelo VHC não cirróticos, a média geométrica da AUC_{0-24} e C_{max} no estado de equilíbrio do elbasvir a 50 mg, foi de 2.180 nm•h e 137 nm, respectivamente, e a média geométrica da AUC_{0-24} e C_{max} no estado de equilíbrio do grazoprevir a 100 mg, foi de 1.860 nm•h e 220 nm, respectivamente. Após administração de elbasvir/grazoprevir uma vez por dia, a indivíduos infetados com VHC, o elbasvir e o grazoprevir atingiram o estado estacionário ao fim de aproximadamente 6 dias.

Distribuição

Elbasvir e grazoprevir têm uma elevada taxa de ligação (> 99,9% e 98,8%, respectivamente) às proteínas plasmáticas humanas. Elbasvir e grazoprevir ligam-se ambos à albumina sérica e à glicoproteína ácida $\alpha 1$ humana. A ligação às proteínas plasmáticas não é significativamente alterada em doentes com compromisso renal ou hepático.

Eliminação

Nos indivíduos com infecção pelo VHC, a média geométrica da semivida terminal aparente (% da média geométrica do coeficiente de variação) é aproximadamente 24 horas (24%) para elbasvir a 50 mg, e aproximadamente 31 horas (34%) para grazoprevir a 100 mg.

Biotransformação

Elbasvir e grazoprevir são parcialmente eliminados por metabolização oxidativa, primariamente pelo CYP3A. Não foram encontrados no plasma humano metabolitos de elbasvir ou grazoprevir em circulação.

Excreção

A via de eliminação primária de elbasvir e grazoprevir é através das fezes, com quase toda a dose (> 90%) radiomarcada a ser recuperada nas fezes, em comparação com <1% na urina.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética de elbasvir foi aproximadamente proporcional à dose para o intervalo de 5-100 mg, uma vez por dia. A farmacocinética de grazoprevir aumentou de forma maior que o proporcional à dose para o intervalo de 10-800 mg, uma vez por dia, em indivíduos com infecção por VHC.

Farmacocinética em populações especiais

Compromisso renal

Em indivíduos sem infeção pelo VHC, com compromisso renal grave ($\text{eGRF} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) que não estavam em diálise, os valores de AUC do elbasvir e grazoprevir aumentaram em 86% e 65% respetivamente, comparando com indivíduos sem infeção pelo VHC com função renal normal ($\text{eGRF} > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Em indivíduos sem infeção pelo VHC com compromisso renal grave, dependente de diálise, os valores de AUC do elbasvir e grazoprevir são semelhantes em comparação com indivíduos com função renal normal. A concentração de elbasvir não foi quantificável nas amostras de dialisado. Menos de 0,5% de grazoprevir foi recuperado numa amostra de dialisado, de uma sessão de diálise de 4 horas.

Numa análise farmacocinética populacional em doentes com infeção pelo VHC, as AUCs de elbasvir e grazoprevir foram 25% e 10% maiores, respetivamente, em doentes dependentes de diálise e 46% e 40% maiores, respetivamente, em doentes não dependentes de diálise, com compromisso renal grave, em comparação com a AUC de elbasvir e grazoprevir em doentes sem compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Em indivíduos não infetados pelo VHC com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A [CP-A], escala 5-6), a $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ de elbasvir diminuiu em 40% e a AUC_{0-24} de grazoprevir, no estado estacionário, aumentou em 70%, em comparação com indivíduos saudáveis.

Em indivíduos não infetados pelo VHC, com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B [CP-B], escala 7-9) e compromisso hepático grave (Child-Pugh C [CP-C], escala 10-15), a AUC de elbasvir diminuiu em 28% e 12%, respetivamente, enquanto a AUC_{0-24} de grazoprevir, no estado estacionário, aumentou 5 e 12 vezes respetivamente, em comparação com indivíduos saudáveis (ver secções 4.2 e 4.3).

A análise farmacocinética populacional de doentes com infeção pelo VHC em ensaios de Fase 2 e 3 demonstrou que a AUC_{0-24} de grazoprevir, no estado estacionário, aumentou em 65% nos doentes com infeção pelo VHC com cirrose compensada (todos com CP-A) em comparação com doentes infetados pelo VHC não cirróticos, enquanto a AUC de elbasvir no estado estacionário foi semelhante (ver secção 4.2).

População pediátrica

A farmacocinética de elbasvir e grazoprevir foi avaliada em 22 indivíduos pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos, que receberam uma dose diária de ZEPATIER (50 mg elbasvir/100 mg grazoprevir). A exposição a elbasvir e grazoprevir em indivíduos pediátricos foi comparável com a observada em adultos.

Em indivíduos pediátricos com 12 anos de idade ou mais velhos, a média geométrica da AUC_{0-24} e C_{max} no estado de equilíbrio de elbasvir a 50 mg, foi de 2.410 $\text{nM}\cdot\text{h}$ e 190 nM, respetivamente, e a média geométrica da AUC_{0-24} e C_{max} no estado de equilíbrio de grazoprevir a 100 mg, foi de 1.450 $\text{nM}\cdot\text{h}$ e 246 nM, respetivamente.

Idosos

Com base na análise farmacocinética populacional, é estimado que a AUC de elbasvir e grazoprevir seja, respetivamente, 16% e 45% mais elevada, em indivíduos com idade ≥ 65 anos em comparação com indivíduos com menos de 65 anos de idade. Estas alterações não são clinicamente significativas, pelo que não são recomendados ajustes posológicos de elbasvir/grazoprevir com base na idade (ver secções 4.2 e 4.4).

Género

Com base na análise farmacocinética populacional, é estimado que a AUC de elbasvir e grazoprevir seja, respetivamente, 50% e 30% mais elevada, em mulheres em comparação com homens. Estas alterações não

são clinicamente significativas, pelo que não são recomendados ajustes posológicos de elbasvir/grazoprevir com base no sexo (ver secção 4.4).

Peso/IMC

Com base na análise farmacocinética populacional, não há efeito do peso na farmacocinética de elbasvir. É estimado que a AUC de grazoprevir seja 15% mais elevada num indivíduo de 53 kg em comparação com um indivíduo de 77 kg. Esta alteração não é clinicamente relevante para o grazoprevir, pelo que não é recomendado um ajuste posológico de elbasvir/grazoprevir com base no peso/IMC (ver secção 4.4).

Raça/Etnia

Com base na análise farmacocinética populacional, é estimado que a AUC de elbasvir e grazoprevir seja, respetivamente, 15% e 50% mais elevada, para Asiáticos em comparação com Caucasianos. As estimativas de exposição farmacocinética populacional de elbasvir e grazoprevir foram comparáveis entre Caucasianos e Raça negra/Afro-Americanos. Estas alterações não são clinicamente significativas, pelo que não são recomendados ajustes posológicos de elbasvir/grazoprevir com base na raça/etnia (ver secção 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento com elbasvir e grazoprevir. Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com elbasvir e grazoprevir.

Desenvolvimento embrio-fetal e pós-natal

Elbasvir

Elbasvir foi administrado a ratos e coelhos sem que tenham sido detetados efeitos adversos no desenvolvimento embrio-fetal e pós-natal até às doses testadas mais elevadas (aproximadamente 9 e 17 vezes acima da exposição ao homem em ratos e coelhos, respetivamente). Elbasvir demonstrou atravessar a placenta em ratos e coelhos. Elbasvir foi excretado no leite de ratos fêmea em lactação, em concentrações de 4 vezes a concentração plasmática materna.

Grazoprevir

Grazoprevir foi administrado a ratos e coelhos sem que tenham sido detetados efeitos adversos no desenvolvimento embrio-fetal e pós-natal até às doses testadas mais elevadas (aproximadamente 79 e 39 vezes acima da exposição ao homem em ratos e coelhos, respetivamente). Grazoprevir demonstrou atravessar a placenta em ratos e coelhos. Grazoprevir foi excretado no leite de ratos fêmea em lactação, em concentrações <1 vezes a concentração plasmática materna.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Laurilsulfato de sódio

Tocofersolano

Copolividona

Hidroxipropilmetilcelulose

Celulose microcristalina

Manitol (E421)

Lactose mono-hidratada
Croscarmellose de sódio
Cloreto de sódio
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Lactose mono-hidratada
Hidroxipropilmetilcelulose
Dióxido de titânio
Triacetina
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Cera carnaúba

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem até utilizar para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Estão disponíveis embalagens de 28 comprimidos. Cada embalagem contém duas saquetas e cada saqueta contém 2 blisters de alumínio de 7 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1119/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de julho de 2016

Data da última renovação: 06 de maio 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem secundária

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
elbasvir/grazoprevir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de elbasvir e 100 mg de grazoprevir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e sódio.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1119/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ZEPATIER

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Saqueta interna

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película
elbasvir/grazoprevir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de elbasvir e 100 mg de grazoprevir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e sódio.
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
SEG
TER
QUA
QUI
SEX
SAB
DOM

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MSD + logo

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1119/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ZEPATIER

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister colado dentro da saqueta interior

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZEPATIER
elbasvir/grazoprevir
elbasvirum/grazoprevirum

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. OUTRAS

Logo MSD

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimidos revestidos por película elbasvir/grazoprevir

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ZEPATIER e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ZEPATIER
3. Como tomar ZEPATIER
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ZEPATIER
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ZEPATIER e para que é utilizado

O que é ZEPATIER

ZEPATIER é um medicamento antiviral que contém as substâncias ativas elbasvir e grazoprevir.

Para que é utilizado ZEPATIER

ZEPATIER é utilizado para tratar a infeção crónica pelo vírus da hepatite C, em adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos, que pesem pelo menos 30 quilogramas.

Como funciona ZEPATIER

A hepatite C é causada por um vírus que infeta o fígado. As substâncias ativas presentes neste medicamento funcionam em conjunto, bloqueando duas proteínas importantes que o vírus da hepatite C necessita para crescer e se reproduzir. Isto permite que a infeção seja permanentemente eliminada do organismo.

ZEPATIER é algumas vezes tomado em conjunto com outro medicamento, ribavirina.

É muito importante que leia também os folhetos informativos dos outros medicamentos que irá tomar com ZEPATIER. Se tiver alguma questão relacionada com os seus medicamentos, por favor fale com o seu médico ou farmacêutico.

2. O que precisa de saber antes de tomar ZEPATIER

Não tome ZEPATIER:

- se tem alergia ao elbasvir, grazoprevir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem certos problemas graves ou moderados no fígado.

- se está a tomar algum dos medicamentos seguintes:
 - rifampicina, usado normalmente para tratar a tuberculose
 - inibidores da protease do VIH tais como atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir ou tipranavir
 - efavirenz ou etravirina para tratar o VIH
 - elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida para tratar o VIH
 - ciclosporina para evitar a rejeição de órgãos transplantados ou para tratar doenças inflamatórias graves dos olhos, rins, articulações ou da pele
 - bosentano para a hipertensão arterial pulmonar
 - carbamazepina ou fenitoína, usadas maioritariamente para a epilepsia ou convulsões
 - modafinil para ajudar as pessoas que não se conseguem manter acordadas
 - medicamentos contendo hipericão (*Hypericum perforatum*, uma preparação à base de plantas) para depressão ou outros problemas

Se está a tomar ZEPATIER com ribavirina, por favor certifique-se que lê a secção “Não tome” do folheto informativo da ribavirina. Se não tem a certeza em relação a qualquer informação presente no folheto informativo, por favor contacte o seu médico ou farmacêutico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ZEPATIER se:

- tem uma infeção atual ou anterior pelo vírus da hepatite B, uma vez que o seu médico pode querer controlá-lo mais frequentemente
- já tomou algum medicamento para a hepatite C
- tem algum problema no fígado além de hepatite C
- fez um transplante de fígado
- tem diabetes. Após o início do tratamento com ZEPATIER poderá necessitar de um controlo mais rigoroso dos seus níveis de glucose no sangue e/ou um ajuste da sua medicação para a diabetes. Alguns doentes com diabetes apresentaram níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia) após o início do tratamento com medicamentos como ZEPATIER
- tem qualquer outra condição médica.

Análises ao sangue

O seu médico irá pedir que faça análises ao sangue antes, durante e após o tratamento com ZEPATIER. Isto acontece para que o seu médico possa:

- decidir se deve tomar ZEPATIER e durante quanto tempo
- decidir que outros medicamentos deve tomar com ZEPATIER e durante quanto tempo
- verificar se ocorrem efeitos indesejáveis
- verificar se o seu tratamento funcionou e se está livre da hepatite C
- verificar como está o seu fígado a funcionar – informe imediatamente o seu médico caso note algum dos sinais de problemas no fígado seguintes: perda de apetite; estar ou sentir-se enjoado; sentir-se cansado ou fraco; pele ou olhos amarelados; alteração da cor das suas fezes. O seu médico poderá querer fazer análises ao seu sangue para examinar a função do seu fígado caso desenvolva algum destes sintomas.

Crianças

ZEPATIER não pode ser utilizado em crianças com menos de 12 anos de idade.

Outros medicamentos e ZEPATIER

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita

médica. Mantenha consigo uma lista dos medicamentos e mostre ao médico ou farmacêutico quando recebe um novo medicamento.

Existem alguns medicamentos que **não pode tomar** com ZEPATIER. Por favor consulte a lista destes medicamentos após a secção “Não tome ZEPATIER se está a tomar algum dos medicamentos seguintes.”

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos medicamentos seguintes:

- cetoconazol oral para infeções fúngicas
- tacrolimus para prevenir a rejeição no transplante de órgãos
- dabigatran para prevenir os coágulos sanguíneos
- rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, sinvastatina ou lovastatina para diminuir o colesterol no sangue
- sunitinib para tratar alguns tipos de cancro
- varfarina e outros medicamentos semelhantes designados antagonistas da vitamina K utilizados para tornar o sangue mais fluido. O seu médico poderá necessitar de aumentar a frequência das suas análises ao sangue para verificar se o sangue coagula corretamente.

A função do seu fígado pode melhorar com o tratamento da hepatite C e, portanto, pode afetar outros medicamentos que são metabolizados pelo fígado. O seu médico pode precisar de monitorizar atentamente estes outros medicamentos que está a tomar e fazer ajustes durante o tratamento com ZEPATIER.

O seu médico poderá ter que alterar a sua medicação ou alterar a dose dos seus medicamentos.

Se alguma das situações em cima se aplicar a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ZEPATIER.

Gravidez e contraceção

Os efeitos de ZEPATIER em mulheres grávidas não são conhecidos. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

ZEPATIER com ribavirina

- Não pode engravidar caso esteja a tomar ZEPATIER com ribavirina. A ribavirina pode ser muito prejudicial para um feto. Por conseguinte, você e o seu parceiro (ou a sua parceira) devem tomar precauções especiais ao terem relações sexuais se houver qualquer possibilidade de ocorrer uma gravidez.
- Você e o seu parceiro têm que usar um método eficaz de contraceção durante o tratamento com ZEPATIER e ribavirina, e algum tempo após o tratamento. Fale com o seu médico sobre os diferentes métodos de contraceção adequados para si.
- Contacte imediatamente o seu médico se engravidar, ou se a sua parceira engravidar, enquanto estiver a tomar ZEPATIER com ribavirina, ou nos meses seguintes.
- É muito importante que leia com atenção a secção sobre gravidez e contraceção no folheto informativo da ribavirina. É importante que tanto o homem como a mulher leiam a informação.

Amamentação

Se estiver a amamentar, fale com o seu médico antes de tomar ZEPATIER. Não se sabe se os dois medicamentos presentes em ZEPATIER passam para o leite materno.

Se está a tomar ZEPATIER com ribavirina, certifique-se que lê também as secções Gravidez e Aleitamento do folheto informativo deste medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza nem utilize máquinas caso se sinta cansado após tomar o seu medicamento.

ZEPATIER contém lactose

ZEPATIER contém lactose mono-hidratada. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

ZEPATIER contém sódio

Este medicamento contém 69,85 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada comprimido. Isto é equivalente a 3,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como tomar ZEPATIER

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar ZEPATIER se já tomou medicamentos para a hepatite C ou se tiver alguma outra condição médica.

Que dose tomar

A dose recomendada é **um comprimido uma vez por dia** com ou sem alimentos. O seu médico irá informar durante quantas semanas deve tomar ZEPATIER.

Engolir o comprimido inteiro, com ou sem alimentos. Não mastigar, esmagar ou partir o comprimido. Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver problemas em engolir comprimidos.

Se tomar mais ZEPATIER do que deveria

Fale imediatamente com o seu médico se tomar mais ZEPATIER do que deveria. Leve consigo a caixa do medicamento, para mostrar ao médico o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar ZEPATIER

É importante que não se esqueça de tomar nenhuma dose deste medicamento. Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, tente saber quanto tempo passou desde que devia ter tomado ZEPATIER:

- Se passaram menos de 16 horas desde que devia ter tomado a sua dose, tome a dose em falta assim que possível. Em seguida, tome a próxima dose à hora normal.
- Se passaram mais de 16 horas desde que devia ter tomado a sua dose, não tome a dose em falta. Espere e tome a próxima dose à hora normal.
- Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Não pare de tomar ZEPATIER

Não pare de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. É muito importante que termine o tratamento completo para dar ao medicamento toda a possibilidade de tratar a sua infeção pelo vírus da hepatite C.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis seguintes podem ocorrer com este medicamento:

Informe o seu médico ou farmacêutico se observar algum dos seguintes efeitos indesejáveis.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- sensação de muito cansaço (fadiga)
- dor de cabeça

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- enjoo (náuseas)
- sensação de cansaço ou falta de energia (astenia)
- comichão
- diarreia
- dificuldade em dormir (insónia)
- dor nas articulações ou articulações doridas, inchaço nas articulações
- obstipação
- sensação de tonturas
- perda de apetite
- irritabilidade
- dores musculares
- dor no estômago
- queda ou enfraquecimento anormal do cabelo
- nervosismo (ansiedade)
- depressão
- boca seca
- sentir-se enjoado (vómitos)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- alterações nos testes laboratoriais da função do fígado

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do **sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ZEPATIER

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições de temperatura especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem até utilizar, para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ZEPATIER

- **As substâncias ativas são:** elbasvir e grazoprevir. Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de elbasvir e 100 mg de grazoprevir.
- **Os outros componentes são:**
Núcleo do comprimido
 Laurilsulfato de sódio, tocofersolano, copolividona, hidroxipropilmetilcelulose, celulose microcristalina, manitol (E421), lactose mono-hidratada, croscarmellose de sódio, cloreto de sódio, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio
Revestimento por película
 Lactose mono-hidratada, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, triacetina, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro preto (E172), cera carnaúba

Qual o aspeto de ZEPATIER e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película são beges, ovais, gravados com “770” de um lado e lisos do outro. O comprimido tem as dimensões de 21 mm de comprimento e 10 mm de largura.

Estão disponíveis embalagens de 28 comprimidos. Cada embalagem contém duas saquetas e cada saqueta contém dois blisters de alumínio de 7 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 888 5300
 hungary_msd@merck.com

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
 medicalinfo.nl@merck.com

DE

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

NO

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

EE

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

EL

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

ES

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

IS

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

IT

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

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

FI

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

SE

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>.