

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZEPATIER 50 mg/100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg елбасвир (elbasvir) и 100 mg гразопревир (grazoprevir).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 87,02 mg лактоза (като монохидрат) и 3,04 mmol (или 69,85 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бежова, овална таблетка с размери 21 mm x 10 mm, с вдлъбнато релефно означение „770“ от едната страна и без означения от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ZEPATIER е показан за лечението на хроничен хепатит С (СНС) при възрастни (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

За специфичното действие в зависимост от генотипа на вируса на хепатит С (HCV) вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със ZEPATIER трябва да започне и да се проследява от лекар с опит в лечението на пациенти с СНС.

Дозировка

Препоръчителната доза е една таблетка веднъж дневно.

Препоръчителните схеми и продължителност на лечението са посочени в Таблица 1 по-долу (вж. точки 4.4 и 5.1):

Таблица 1: Препоръчителна терапия със ZEPATIER за лечение на хронична хепатит С инфекция при пациенти със или без компенсирана цироза (само клас А по Child-Pugh)

Генотип на HCV	Лечение и продължителност
1a	ZEPATIER за 12 седмици При пациенти с изходни нива на HCV РНК > 800 000 IU/ml и/или наличие на специфични NS5A полиморфизми, които намаляват най-малко 5 пъти активността на елбасвир, трябва да се обмисли ZEPATIER плюс рибавирин ^A за 16 седмици, за да се сведе до минимум рискът от неуспех на лечението (вж. точка 5.1).
1b	ZEPATIER за 12 седмици
4	ZEPATIER за 12 седмици При пациенти с нива на HCV РНК > 800 000 IU/ml на изходно ниво трябва да се обмисли ZEPATIER плюс рибавирин ^A за 16 седмици, за да се сведе до минимум рискът от неуспех на лечението (вж. точка 5.1).

^A В клиничните проучвания дозата рибавирин се определя спрямо теглото (< 66 kg = 800 mg/ден, 66 до 80 kg = 1 000 mg/ден, 81 до 105 kg = 1 200 mg/ден, > 105 kg = 1 400 mg/ден) и се прилага разделена на две дози с храна.

За специфични инструкции за дозировката на рибавирин, включително промяна на дозата, вижте Кратката характеристика на продукта рибавирин.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че при повръщане в рамките на 4 часа след приложение на дозата, трябва да се приеме допълнителна таблетка до 8 часа преди следващата доза. При повръщане, настъпило повече от 4 часа след приложение на дозата, не е необходима допълнителна доза.

В случай че доза ZEPATIER е пропусната и не са изминали повече от 16 часа от времето, когато обикновено се приема ZEPATIER, пациентът трябва да бъде инструктиран да приеме ZEPATIER възможно най-скоро и след това да приеме следващата доза ZEPATIER в обичайното време. Ако са изминали повече от 16 часа от времето, когато обикновено се приема ZEPATIER, пациентът трябва да бъде инструктиран, че пропуснатата доза НЕ трябва да се приема и че следващата доза трябва да се приеме съгласно обичайната схема на прилагане. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза.

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата ZEPATIER при пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност (end stage renal disease, ESRD)

Не се изисква корекция на дозата ZEPATIER при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (включително пациенти на хемодиализа или перитонеална диализа) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата ZEPATIER при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh). ZEPATIER е противопоказан при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (клас В или С по Child-Pugh) (вж. точки 4.3 и 5.2).

Безопасността и ефикасността на ZEPATIER при пациенти, подложени на чернодробна трансплантация, не са установени.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ZEPATIER при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели и може да се приемат със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (клас В или С по Child-Pugh) (вж. точки 4.3 и 5.2).

Едновременно приложение с инхибитори на полипептид 1В, транспортиращ органични аниони (organic anion transporting polypeptide 1В, ОАТР1В), като рифампицин, атазанавир, дарунавир, лопинавир, саквинавир, типранавир, кобицистат или циклоспорин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Едновременно приложение с индуктори на цитохром Р450 3А (СУР3А) или Р-гликопротеин (Р-р) като ефавиренц, фенитоин, карбамазепин, бозентан, етравирин, модафинил или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Повишени нива на АЛАТ

Степента на късното повишаване на АЛАТ по време на лечение е пряко свързана с плазмената експозиция на grazoprevir. По време на клиничните проучвания на ZEPATIER със или без рибавирин < 1% от участниците имат повишаване на АЛАТ от нормални нива 5 пъти над горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN) (вж. точка 4.8). По-високите степени на повишаване на АЛАТ възникват при жени (2% [11/652]), азиатци (2% [4/165]) и участници на възраст ≥ 65 години (2% [3/187]) (вж. точки 4.8 и 5.2). Това късно повишаване на АЛАТ обикновено възниква на или след 8-та седмица на лечение.

Необходимо е да се направи лабораторно изследване на черния дроб преди терапията, на седмица 8 от лечението и както е клинично показано. За пациенти, на които се прилага 16-седмична терапия, трябва да се направи допълнително лабораторно изследване на черния дроб на седмица 12 от лечението.

- Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират с техните медицински специалисти, без отлагане, при възникване на умора, слабост, липса на апетит, гадене и повръщане, жълтеница или промяна в цвета на изпражненията.
- Трябва да се обмисли преустановяване на приема на ZEPATIER, ако се потвърди, че нивата на АЛАТ са 10 пъти по-високи от ULN.
- Приемът на ZEPATIER трябва да се преустанови, ако повишаването на АЛАТ е придружено от признаци или симптоми на чернодробно възпаление или повишение на конюгирания билирубин, алкалната фосфатаза или международното нормализирано отношение (international normalised ratio, INR).

Действие в зависимост от генотипа

Ефикасността на ZEPATIER не е демонстрирана при генотипове 2, 3, 5 и 6 на HCV. ZEPATIER не се препоръчва при пациенти, инфектирани с тези генотипове.

Повторно лечение

Ефикасността на ZEPATIER при пациенти, с предшестваща експозиция на ZEPATIER или на лекарствени продукти от същите класове като ZEPATIER (инхибитори на NS5A или инхибитори на NS3/4A, различни от телапревир, симепревир, боцепревир), не е демонстрирана (вж. точка 5.1).

Взаимодействия с лекарствени продукти

Едновременното приложение на ZEPATIER и инхибитори на OATP1B е противопоказано, тъй като може значително да повиши плазмените концентрации на гразопревир.

Едновременното приложение на ZEPATIER с индуктори на CYP3A или P-gp е противопоказано, тъй като може значително да намали плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир, и може да доведе до намален терапевтичен ефект на ZEPATIER (вж. точки 4.3, 4.5 и 5.2).

Едновременното приложение на ZEPATIER с мощни инхибитори на CYP3A увеличава концентрациите на елбасвир и гразопревир, и не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Коинфекция с HCV/HBV (вирус на хепатит В)

По време на или след лечение с директно действащи антивирусни средства се съобщава за случаи на реактивация на вирусен хепатит В (HBV), някои от тях фатални. Преди започване на лечение с директно действащи антивирусни средства, всички пациенти трябва да бъдат тествани за хепатит В. При пациентите, които са заразени едновременно с HBV/HCV, съществува риск от реактивация на HBV и следователно трябва да бъдат наблюдавани и контролирани съгласно настоящите клинични насоки.

Педиатрична популация

ZEPATIER не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефикасността не са установени при тази популация.

Помощни вещества

ZEPATIER съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми, изразяващи се в непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

ZEPATIER съдържа 3,04 mmol (или 69,85 mg) натрий на доза. Да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят на ZEPATIER

Гразопревир е субстрат на лекарствените транспортери OATP1B. Едновременното приложение на ZEPATIER с лекарствени продукти, които инхибират транспортерите OATP1B, е противопоказано, защото може да доведе до значително повишение на плазмените концентрации на гразопревир (вж. точка 4.3 и 4.4).

Елбасвир и гразопревир са субстрати на CYP3A и P-гр. Едновременното приложение на индуктори на CYP3A или P-гр със ZEPATIER е противопоказано, тъй като може да намали плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на ZEPATIER (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременното приложение на ZEPATIER с мощни инхибитори на CYP3A увеличава плазмените концентрации на елбасвир и гразопревир и не се препоръчва (вж. Таблица 2 и точка 4.4). Очаква се едновременното приложение на ZEPATIER с инхибитори на P-гр да има минимален ефект върху плазмените концентрации на ZEPATIER.

Потенциалът на гразопревир да бъде субстрат на протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP) не може да се изключи.

Потенциал на ZEPATIER да повлиява на други лекарствени продукти

Елбасвир и гразопревир са инхибитори на лекарствения транспортер BCRP на чревно ниво при хора и може да увеличат плазмените концентрации на едновременно прилаганите субстрати на BCRP. Елбасвир не е инхибитор на CYP3A *in vitro*, а гразопревир е слаб инхибитор на CYP3A при хора. Едновременното приложение с гразопревир не води до клинично значими повишения на експозицията на субстрати на CYP3A. Поради това не се изисква корекция на дозата за субстрати на CYP3A при едновременно приложение със ZEPATIER.

Елбасвир инхибира в минимална степен интестиналния P-гр при хора и не води до клинично значими повишения на концентрациите на дигоксин (субстрат на P-гр), като повишението на плазмения AUC е 11%. Гразопревир не е инхибитор на P-гр въз основа на данни *in vitro*. Елбасвир и гразопревир не са инхибитори на OATP1B при хора. Въз основа на данни *in vitro* не се очакват клинично значими взаимодействия със ZEPATIER като инхибитор на други CYP ензими, UGT1A1, естерази (CES1, CES2 и CatA), OAT1, OAT3 и OCT2. Въз основа на данни *in vitro* не може да се изключи възможността GZR да инхибира BSEP. Въз основа на данни *in vitro* е малко вероятно многократното приложение на елбасвир или гразопревир да индуцира метаболизма на лекарствени продукти, метаболизиращи от CYP изоензимите.

Пациенти, лекувани с антагонист на витамин К

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението със ZEPATIER, препоръчва се внимателно проследяване на стойностите на международното нормализирано съотношение (INR).

Взаимодействия между ZEPATIER и други лекарствени продукти

Таблица 2 представя списък на оценените или потенциални лекарствени взаимодействия. Стрелката нагоре „↑“ или надолу „↓“ представя промяна на експозицията, която изисква наблюдение или корекция на дозата на това лекарство, или едновременното приложение не се препоръчва или е противопоказано. Липсата на клинично значима промяна на експозицията е представена чрез хоризонтална стрелка „↔“.

Описаните лекарствени взаимодействия се основават на резултатите от проучвания, проведени със ZEPATIER или елбасвир (EBR) и гразопревир (GZR) като отделни средства или са прогнозни лекарствени взаимодействия, които може да възникнат с елбасвир или гразопревир. Таблицата не е изчерпателна.

Таблица 2: Взаимодействия и препоръки за дозите при приложение с други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C ₁₂ или C ₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
АНТИАЦИДНИ СРЕДСТВА		
<i>H2-рецепторни антагонисти</i>		
Фамотидин (20 mg единична доза)/елбасвир (50 mg единична доза)/ гразопревир (100 mg единична доза)	↔ Елбасвир AUC 1,05 (0,92, 1,18) C _{max} 1,11 (0,98, 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91, 1,17) ↔ Гразопревир AUC 1,10 (0,95, 1,28) C _{max} 0,89 (0,71, 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97, 1,30)	Не е необходима корекция на дозата.
<i>Инхибитори на протонната помпа</i>		
Пантопразол (40 mg веднъж дневно)/елбасвир (50 mg единична доза)/ гразопревир (100 mg единична доза)	↔ Елбасвир AUC 1,05 (0,93, 1,18) C _{max} 1,02 (0,92, 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92, 1,17) ↔ Гразопревир AUC 1,12 (0,96, 1,30) C _{max} 1,10 (0,89, 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02, 1,34)	Не е необходима корекция на дозата.
<i>Антиациди</i>		
Алуминий или магнезиев хидроксид, калциев карбонат	Взаимодействието не е проучено. Очаква се: ↔ Елбасвир ↔ Гразопревир	Не е необходима корекция на дозата.
АНТИАРИТМИЦИ		
Дигоксин (0,25 mg единична доза)/ елбасвир (50 mg веднъж дневно)	↔ Дигоксин AUC 1,11 (1,02, 1,22) C _{max} 1,47 (1,25, 1,73) (инхибиране на P-gp)	Не е необходима корекция на дозата.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Дабигатран етексилат	Взаимодействието не е проучено. Очаква се: ↑ Дабигатран (инхибиране на P-gp)	Концентрациите на дабигатран може да се повишат при едновременно приложение с елбасвир и е възможно да се повиши рискът от кървене. Препоръчва се клинично и лабораторно наблюдение.
Антагонисти на витамин К	Взаимодействието не е проучено.	При всички антагонисти на витамин К се препоръчва внимателно проследяване на INR. Това се налага поради промените в чернодробната функция по време на лечението със ZEPATIER.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C_{max}, C₁₂ или C₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Фенитоин	Взаимодействието не е проучено. Очаква се: ↓ Елбасвир ↓ Гразопревир (индуциране на CYP3A или P-gp)	Едновременното приложение е противопоказано.
ПРОТИВОГЪБИЧНИ		
Кетоконазол		
(400 mg перорално веднъж дневно)/ елбасвир (50 mg единична доза)	↔ Елбасвир AUC 1,80 (1,41, 2,29) C _{max} 1,29 (1,00, 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37, 2,60)	Едновременното приложение не се препоръчва.
(400 mg перорално веднъж дневно)/ гразопревир (100 mg единична доза)	↑ Гразопревир AUC 3,02 (2,42, 3,76) C _{max} 1,13 (0,77, 1,67) (инхибиране на CYP3A4)	
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ		
Рифампицин		
(600 mg i.v. единична доза)/ елбасвир (50 mg единична доза)	↔ Елбасвир AUC 1,22 (1,06, 1,40) C _{max} 1,41 (1,18, 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12, 1,53)	Едновременното приложение е противопоказано.
(600 mg i.v. единична доза)/ гразопревир (200 mg единична доза)	↑ Гразопревир AUC 10,21 (8,68, 12,00) C _{max} 10,94 (8,92, 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40, 2,24) (Инхибиране на OATP1B)	
(600 mg перорално единична доза)/ елбасвир (50 mg единична доза)	↔ Елбасвир 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 перорално единична доза)/ елбасвир (200 mg веднъж дневно)	↑ Гразопревир AUC 8,35 (7,38, 9,45) C _{max} 6,52 (5,16, 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12, 1,53) (Инхибиране на OATP1B)	
(600 mg перорално веднъж дневно)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	↔ Гразопревир AUC 0,93 (0,75, 1,17) C _{max} 1,16 (0,82, 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07, 0,13) (инхибиране на OATP1B и индуциране на CYP3A)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C ₁₂ или C ₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
АНТИАСМАТИЧНИ СРЕДСТВА		
Монтелукаст (10 mg единична доза)/ гразопревир (200 mg единична доза)	↔ Монтелукаст AUC 1,11 (1,01, 1,20) C _{max} 0,92 (0,81, 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25, 1,56)	Не е необходима корекция на дозата.
АНТАГОНИСТИ НА ЕНДОТЕЛИН		
Бозентан	Взаимодействието не е проучено. Очаква се: ↓ Елбасвир ↓ Гразопревир (индуциране на CYP3A или P-gp)	Едновременното приложение е противопоказано.
НСV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Софосбувир (400 mg единична доза софосбувир)/ елбасвир (50 mg веднъж дневно)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	↔ Софосбувир 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)	Не е необходима корекция на дозата.
БИЛКОВИ ДОБАВКИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Взаимодействието не е проучено. Очаква се: ↓ Елбасвир ↓ Гразопревир (индуциране на CYP3A или P-gp)	Едновременното приложение е противопоказано.
НВУ И Н1V АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: НУКЛЕОЗ(Т)ИДНИ ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА		
Тенофовир дизопроксил фумарат		
(300 mg веднъж дневно)/елбасвир (50 mg веднъж дневно)	↔ Елбасвир AUC 0,93 (0,82, 1,05) C _{max} 0,88 (0,77, 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18, 1,05) ↔ Тенофовир AUC 1,34 (1,23, 1,47) C _{max} 1,47 (1,32, 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18, 1,41)	Не е необходима корекция на дозата.
(300 mg веднъж дневно)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	↔ Гразопревир AUC 0,86 (0,55, 1,12) C _{max} 0,78 (0,51, 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78, 1,01) ↔ Тенофовир AUC 1,18 (1,09, 1,28) C _{max} 1,14 (1,04, 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10, 1,39)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C ₁₂ или C ₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
(300 mg веднъж дневно)/елбасвир (50 mg веднъж дневно)/гразопревир (100 mg веднъж дневно)	↔ Тенофовир AUC 1,27 (1,20, 1,35) C _{max} 1,14 (0,95, 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09, 1,40)	
Ламивудин Абакавир Ентекавир	Взаимодействието не е проучено. <i>Очаква се:</i> ↔ Елбасвир ↔ Гразопревир ↔ Ламивудин ↔ Абакавир ↔ Ентекавир	Не е необходима корекция на дозата.
Емтрицитабин (200 mg веднъж дневно)	Проучени са взаимодействията с елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопростил фумарат (комбинация с фиксирани дози) ↔ Емтрицитабин AUC 1,07 (1,03, 1,10) C _{max} 0,96 (0,90, 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13, 1,25)	
<i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ</i>		
Атазанавир/ритонавир		
(300 mg веднъж дневно)/ритонавир (100 mg веднъж дневно)/ елбасвир (50 mg веднъж дневно)	↑ Елбасвир AUC 4,76 (4,07, 5,56) C _{max} 4,15 (3,46, 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51, 7,54) (комбиниран механизъм, включващ инхибиране на СУР3А) ↔ Атазанавир AUC 1,07 (0,98, 1,17) C _{max} 1,02 (0,96, 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02, 1,29)	Едновременното приложение е противопоказано.
(300 mg веднъж дневно)/ритонавир (100 mg веднъж дневно)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	↑ Гразопревир AUC 10,58 (7,78, 14,39) C _{max} 6,24 (4,42, 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96, 17,02) (комбинирано инхибиране на OATP1B и СУР3А) ↔ Атазанавир AUC 1,43 (1,30, 1,57) C _{max} 1,12 (1,01, 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13, 2,34)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C ₁₂ или C ₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
Дарунавир/ритонавир		
(600 mg два пъти дневно)/ ритонавир (100 mg два пъти дневно)/ елбасвир (50 mg веднъж дневно)	↔ Елбасвир AUC 1,66 (1,35, 2,05) C _{max} 1,67 (1,36, 2,05) C ₂₄ 1,82 (1,39, 2,39) ↔ Дарунавир AUC 0,95 (0,86, 1,06) C _{max} 0,95 (0,85, 1,05) C ₁₂ 0,94 (0,85, 1,05)	
(600 mg два пъти дневно)/ ритонавир (100 mg два пъти дневно)/ гразопревив (200 mg веднъж дневно)	↑ Гразопревив AUC 7,50 (5,92, 9,51) C _{max} 5,27 (4,04, 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33, 10,24) (комбинирано инхибиране на OATP1B и CYP3A) ↔ Дарунавир AUC 1,11 (0,99, 1,24) C _{max} 1,10 (0,96, 1,25) C ₁₂ 1,00 (0,85, 1,18)	
Лопинавир/ритонавир		
(400 mg два пъти дневно)/ ритонавир (100 mg два пъти дневно)/ елбасвир (50 mg веднъж дневно)	↑ Елбасвир AUC 3,71 (3,05, 4,53) C _{max} 2,87 (2,29, 3,58) C ₂₄ 4,58 (3,72, 5,64) (комбиниран механизъм, включващ инхибиране на CYP3A) ↔ Лопинавир AUC 1,02 (0,93, 1,13) C _{max} 1,02 (0,92, 1,13) C ₁₂ 1,07 (0,97, 1,18)	
(400 mg два пъти дневно)/ ритонавир (100 mg два пъти дневно)/ гразопревив (200 mg веднъж дневно)	↑ Гразопревив AUC 12,86 (10,25, 16,13) C _{max} 7,31 (5,65, 9,45) C ₂₄ 21,70 (12,99, 36,25) (комбинирано инхибиране на OATP1B и CYP3A) ↔ Лопинавир AUC 1,03 (0,96, 1,16) C _{max} 0,97 (0,88, 1,08) C ₁₂ 0,97 (0,81, 1,15)	
Саквинавир/ ритонавир Типранавир/ ритонавир Атазанавир	Взаимодействието не е проучено. <i>Очаква се:</i> ↑ Гразопревив (комбиниран механизъм, включващ инхибиране на CYP3A)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C ₁₂ или C ₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
<i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: НЕНУКЛЕОЗИДНИ HIV ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА</i>		
Ефавиренц		
(600 mg веднъж дневно)/ елбасвир (50 mg веднъж дневно)	↓ Елбасвир AUC 0,46 (0,36, 0,59) C _{max} 0,55 (0,41, 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28, 0,59) (индуциране на CYP3A или P-gp) ↔ Ефавиренц AUC 0,82 (0,78, 0,86) C _{max} 0,74 (0,67, 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87, 0,96)	Едновременното приложение е противопоказано.
(600 mg веднъж дневно)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	↓ Гразопревир AUC 0,17 (0,13, 0,24) C _{max} 0,13 (0,09, 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25, 0,38) (индуциране на CYP3A или P-gp) ↔ Ефавиренц AUC 1,00 (0,96, 1,05) C _{max} 1,03 (0,99, 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88, 0,98)	
Етравирин	Взаимодействието не е проучено. <i>Очаква се:</i> ↓ Елбасвир ↓ Гразопревир (индуциране на CYP3A или P-gp)	Едновременното приложение е противопоказано.
Рилпивирин (25 mg веднъж дневно)/елбасвир (50 mg веднъж дневно)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	↔ Елбасвир AUC 1,07 (1,00, 1,15) C _{max} 1,07 (0,99, 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98, 1,11) ↔ Гразопревир AUC 0,98 (0,89, 1,07) C _{max} 0,97 (0,83, 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93, 1,07) ↔ Рилпивирин AUC 1,13 (1,07, 1,20) C _{max} 1,07 (0,97, 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09, 1,23)	Не е необходима корекция на дозата.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C ₁₂ или C ₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
<i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА:ИНХИБИТОРИ НА ТРАНСФЕРА НА ИНТЕГРАЗНАТА ВЕРИГА</i>		
Долутегравир (50 mg единична доза)/елбасвир (50 mg веднъж дневно)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	↔ Елбасвир AUC 0,98 (0,93, 1,04) C _{max} 0,97 (0,89, 1,05) C ₂₄ 0,98 (0,93, 1,03) ↔ Гразопревир AUC 0,81 (0,67, 0,97) C _{max} 0,64 (0,44, 0,93) C ₂₄ 0,86 (0,79, 0,93) ↔ Долутегравир AUC 1,16 (1,00, 1,34) C _{max} 1,22 (1,05, 1,40) C ₂₄ 1,14 (0,95, 1,36)	Не е необходима корекция на дозата.
Ралтегравир		
(400 mg единична доза)/елбасвир (50 mg единична доза)	↔ Елбасвир AUC 0,81 (0,57, 1,17) C _{max} 0,89 (0,61, 1,29) C ₂₄ 0,80 (0,55, 1,16) ↔ Ралтегравир AUC 1,02 (0,81, 1,27) C _{max} 1,09 (0,83, 1,44) C ₁₂ 0,99 (0,80, 1,22)	Не е необходима корекция на дозата.
(400 mg два пъти дневно)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	↔ Гразопревир AUC 0,89 (0,72, 1,09) C _{max} 0,85 (0,62, 1,16) C ₂₄ 0,90 (0,82, 0,99) ↔ Ралтегравир AUC 1,43 (0,89, 2,30) C _{max} 1,46 (0,78, 2,73) C ₁₂ 1,47 (1,08, 2,00)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C ₁₂ или C ₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
<i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ДРУГО</i>		
Елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат (комбинация с фиксирани дози)		
елвитегравир (150 mg веднъж дневно)/ кобицистат (150 mg веднъж дневно)/ емтрицитабин (200 mg веднъж дневно)/ тенофовир дизопроксил фумарат (300 mg веднъж дневно)/ елбасвир (50 mg веднъж дневно)/ гразопревир (100 mg веднъж дневно)	<p>↑ Елбасвир AUC 2,18 (2,02, 2,35) C_{max} 1,91 (1,77, 2,05) C₂₄ 2,38 (2,19, 2,60)</p> <p>(инхибиране на CYP3A и OATP1B)</p> <p>↑ Гразопревир AUC 5,36 (4,48, 6,43) C_{max} 4,59 (3,70, 5,69) C₂₄ 2,78 (2,48, 3,11)</p> <p>(инхибиране на CYP3A и OATP1B)</p> <p>↔ Елвитегравир AUC 1,10 (1,00, 1,21) C_{max} 1,02 (0,93, 1,11) C₂₄ 1,31 (1,11, 1,55)</p> <p>↔ Кобицистат AUC 1,49 (1,42, 1,57) C_{max} 1,39 (1,29, 1,50)</p> <p>↔ Емтрицитабин AUC 1,07 (1,03, 1,10) C_{max} 0,96 (0,90, 1,02) C₂₄ 1,19 (1,13, 1,25)</p> <p>↔ Тенофовир AUC 1,18 (1,13, 1,24) C_{max} 1,25 (1,14, 1,37) C₂₄ 1,20 (1,15, 1,26)</p>	Едновременното приложение със ZEPATIER е противопоказно.
<i>ИНХИБИТОРИ НА HMG-CoA РЕДУКТАЗАТА</i>		
Аторвастатин		
(20 mg единична доза)/гразопревир (200 mg веднъж дневно)	<p>↑ Аторвастатин AUC 3,00 (2,42, 3,72) C_{max} 5,66 (3,39, 9,45)</p> <p>(дължи се основно на инхибирането на чревния BCRP)</p> <p>↔ Гразопревир AUC 1,26 (0,97, 1,64) C_{max} 1,26 (0,83, 1,90) C₂₄ 1,11 (1,00, 1,23)</p>	При едновременно приложение със ZEPATIER дневната доза аторвастатин не трябва да надвишава 20 mg.
(10 mg единична доза)/елбасвир (50 mg веднъж дневно)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	<p>↑ Аторвастатин AUC 1,94 (1,63, 2,33) C_{max} 4,34 (3,10, 6,07) C₂₄ 0,21 (0,17, 0,26)</p>	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C ₁₂ или C ₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
Розувастатин		
(10 mg единична доза)/гразопревир (200 mg веднъж дневно)	<p>↑ Розувастатин AUC 1,59 (1,33, 1,89) C_{max} 4,25 (3,25, 5,56) C₂₄ 0,80 (0,70, 0,91)</p> <p>(инхибиране на чревния BCRP)</p> <p>↔ Гразопревир AUC 1,16 (0,94, 1,44) C_{max} 1,13 (0,77, 1,65) C₂₄ 0,93 (0,84, 1,03)</p>	При едновременно приложение със ZEPATIER дневната доза розувастатин не трябва да надвишава 10 mg.
(10 mg единична доза)/елбасвир (50 mg веднъж дневно)/гразопревир (200 mg веднъж дневно)	<p>↑ Розувастатин AUC 2,26 (1,89, 2,69) C_{max} 5,49 (4,29, 7,04) C₂₄ 0,98 (0,84, 1,13)</p> <p>(инхибиране на чревния BCRP)</p> <p>↔ Елбасвир AUC 1,09 (0,98, 1,21) C_{max} 1,11 (0,99, 1,26) C₂₄ 0,96 (0,86, 1,08)</p> <p>↔ Гразопревир AUC 1,01 (0,79, 1,28) C_{max} 0,97 (0,63, 1,50) C₂₄ 0,95 (0,87, 1,04)</p>	
Флувастатин Ловастатин Симвастатин	<p>Взаимодействието не е проучено. <i>Очаква се:</i></p> <p>↑ Флувастатин (дължи се основно на инхибирането на чревния BCRP)</p> <p>↑ Ловастатин (инхибиране на CYP3A)</p> <p>↑ Симвастатин (дължи се основно на инхибирането на чревния BCRP и на CYP3A)</p>	При едновременно приложение със ZEPATIER дневната доза флувастатин, ловастатин или симвастатин не трябва да надвишава 20 mg.
Питавастатин (1 mg единична доза)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	<p>↔ Питавастатин AUC 1,11 (0,91, 1,34) C_{max} 1,27 (1,07, 1,52)</p> <p>↔ Гразопревир AUC 0,81 (0,70, 0,95) C_{max} 0,72 (0,57, 0,92) C₂₄ 0,91 (0,82, 1,01)</p>	Не е необходима корекция на дозата.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C ₁₂ или C ₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
Правастатин (40 mg единична доза)/елбасвир (50 mg веднъж дневно)/гразопревир (200 mg веднъж дневно)	<p>↔ Правастатин AUC 1,33 (1,09, 1,64) C_{max} 1,28 (1,05, 1,55)</p> <p>↔ Елбасвир AUC 0,98 (0,93, 1,02) C_{max} 0,97 (0,89, 1,05) C₂₄ 0,97 (0,92, 1,02)</p> <p>↔ Гразопревир AUC 1,24 (1,00, 1,53) C_{max} 1,42 (1,00, 2,03) C₂₄ 1,07 (0,99, 1,16)</p>	Не е необходима корекция на дозата.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин (400 mg единична доза)/ елбасвир (50 mg веднъж дневно)/гразопревир (200 mg веднъж дневно)	<p>↔ Елбасвир AUC 1,98 (1,84, 2,13) C_{max} 1,95 (1,84, 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98, 2,47)</p> <p>↑ Гразопревир AUC 15,21 (12,83, 18,04) C_{max} 17,00 (12,94, 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82, 4,09)</p> <p>(дължи се отчасти на инхибиране на OATP1B и CYP3A)</p> <p>↔ Циклоспорин AUC 0,96 (0,90, 1,02) C_{max} 0,90 (0,85, 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92, 1,08)</p>	Едновременното приложение е противопоказано.
Микофенолат мofетил (1 000 mg единична доза)/елбасвир (50 mg веднъж дневно)/гразопревир (200 mg веднъж дневно)	<p>↔ Елбасвир AUC 1,07 (1,00, 1,14) C_{max} 1,07 (0,98, 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97, 1,14)</p> <p>↔ Гразопревир AUC 0,74 (0,60, 0,92) C_{max} 0,58 (0,42, 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89, 1,06)</p> <p>↔ Микофенолова киселина AUC 0,95 (0,87, 1,03) C_{max} 0,85 (0,67, 1,07)</p>	Не е необходима корекция на дозата.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C ₁₂ или C ₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
Преднизон (40 mg единична доза)/елбасвир (50 mg веднъж дневно)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	<p>↔ Елбасвир AUC 1,17 (1,11, 1,24) C_{max} 1,25 (1,16, 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97, 1,12)</p> <p>↔ Гразопревир AUC 1,09 (0,95, 1,25) C_{max} 1,34 (1,10, 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87, 1,00)</p> <p>↔ Преднизон AUC 1,08 (1,00, 1,17) C_{max} 1,05 (1,00, 1,10)</p> <p>↔ Преднизолон AUC 1,08 (1,01, 1,16) C_{max} 1,04 (0,99, 1,09)</p>	Не е необходима корекция на дозата.
Такролимус (2 mg единична доза)/елбасвир (50 mg веднъж дневно)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	<p>↔ Елбасвир AUC 0,97 (0,90, 1,06) C_{max} 0,99 (0,88, 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83, 1,02)</p> <p>↔ Гразопревир AUC 1,12 (0,97, 1,30) C_{max} 1,07 (0,83, 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87, 1,02)</p> <p>↑ Такролимус AUC 1,43 (1,24, 1,64) C_{max} 0,60 (0,52, 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49, 1,94)</p> <p>(инхибиране на CYP3A)</p>	Препоръчва се често следене на всички концентрации на такролимус в кръвта, промените в бъбречната функция и свързаните с такролимус нежелани събития при започване на едновременно приложение.
КИНАЗЕН ИНХИБИТОР		
Сунитиниб	Взаимодействието не е проучено. <i>Очаква се:</i> ↑ сунитиниб (дължи се вероятно на инхибирането на чревния BCRP)	Едновременното приложение на ZEPATIER със сунитиниб може да повиши концентрациите на сунитиниб, което повишава риска за нежелани реакции, свързани със сунитиниб. Да се прилага с повишено внимание; може да се наложи корекция на дозата сунитиниб.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C ₁₂ или C ₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
ОПИОИДНА ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ		
Бупренорфин/налуксон		
(8 mg/2 mg единична доза)/елбасвир (50 mg единична доза)	↔ Елбасвир AUC 1,22 (0,98, 1,52) C _{max} 1,13 (0,87, 1,46) C ₂₄ 1,22 (0,99, 1,51) ↔ Бупренорфин AUC 0,98 (0,89, 1,08) C _{max} 0,94 (0,82, 1,08) C ₂₄ 0,98 (0,88, 1,09) ↔ Налуксон AUC 0,88 (0,76, 1,02) C _{max} 0,85 (0,66, 1,09)	Не е необходима корекция на дозата.
(8-24 mg/2-6 mg веднъж дневно)/гразопревир (200 mg веднъж дневно)	↔ Гразопревир AUC 0,80 (0,53, 1,22) C _{max} 0,76 (0,40, 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54, 0,88) ↔ Бупренорфин AUC 0,98 (0,81, 1,19) C _{max} 0,90 (0,76, 1,07)	
Метадон		
(20-120 mg веднъж дневно)/елбасвир (50 mg веднъж дневно)	↔ R-метадон AUC 1,03 (0,92, 1,15) C _{max} 1,07 (0,95, 1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96, 1,26) ↔ S-метадон AUC 1,09 (0,94, 1,26) C _{max} 1,09 (0,95, 1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98, 1,47)	Не е необходима корекция на дозата.
(20-150 mg веднъж дневно)/гразопревир (200 mg веднъж дневно)	↔ R-метадон AUC 1,09 (1,02, 1,17) C _{max} 1,03 (0,96, 1,11) ↔ S-метадон AUC 1,23 (1,12, 1,35) C _{max} 1,15 (1,07, 1,25)	
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етинил естрадиол (EE)/Левоноргестрел (LNG)		
(0,03 mg EE/0,15 mg LNG единична доза)/елбасвир (50 mg веднъж дневно)	↔ 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)	Не е необходима корекция на дозата.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствения продукт. Средно съотношение (90 % доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C ₁₂ или C ₂₄ (вероятен механизъм на взаимодействие)	Препоръка относно едновременното приложение със ZEPATIER
(0,03 mg EE/0,15 mg LNG единична доза)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	↔ 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)	
ФОСФАТ-СВЪРЗВАЩИ ВЕЩЕСТВА		
Калциев ацетат (2 668 mg единична доза)/ елбасвир (50 mg единична доза)/ гразопревир (100 mg единична доза)	↔ Елбасвир AUC 0,92 (0,75, 1,14) C _{max} 0,86 (0,71, 1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70, 1,09) ↔ Гразопревир AUC 0,79 (0,68, 0,91) C _{max} 0,57 (0,40, 0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61, 0,99)	Не е необходима корекция на дозата.
Севеламеров карбонат (2 400 mg единична доза)/ елбасвир (50 mg единична доза)/ гразопревир (100 mg единична доза)	↔ Елбасвир AUC 1,13 (0,94, 1,37) C _{max} 1,07 (0,88, 1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02, 1,45) ↔ Гразопревир AUC 0,82 (0,68, 0,99) C _{max} 0,53 (0,37, 0,76) C ₂₄ 0,84 (0,71, 0,99)	
СЕДАТИВИ		
Мидазолам (2 mg единична доза)/ гразопревир (200 mg веднъж дневно)	↔ Мидазолам AUC 1,34 (1,29, 1,39) C _{max} 1,15 (1,01, 1,31)	Не е необходима корекция на дозата.
СТИМУЛАНТИ		
Модафинил	Взаимодействието не е проучено. <i>Очаква се:</i> ↓ Елбасвир ↓ Гразопревир (индуциране на CYP3A или P-gp)	Едновременното приложение е противопоказано.

Педиатрична популация

Проучвания на взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Ако ZEPATIER се прилага едновременно с рибавирин, информацията за рибавирин, по отношение на контрацепцията, изследванията за бременност, бременността, кърменето и фертилитета, важи и за тази комбинирана схема (вж. Кратката характеристика на продукта на едновременно прилагания лекарствен продукт за допълнителна информация).

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

При приложение на ZEPATIER в комбинация с рибавирин, жените с детероден потенциал или техните партньори трябва да използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението и за известен период от време, след приключване на лечението.

Бременност

Няма съответни и добре контролирани проучвания с приложение на ZEPATIER при бременни жени. Проучванията при животни не показват вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Тъй като репродуктивните проучвания при животни не винаги са показателни за отговора при хора, ZEPATIER трябва да се използва само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали елбасвир или гразопревивр и техните метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на елбасвир и гразопревивр в млякото. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се започва терапия със ZEPATIER, като се вземат предвид ползите от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни при хора относно ефекта на елбасвир и гразопревивр върху фертилитета. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на елбасвир или гразопревивр върху фертилитета при експозиции на елбасвир и гразопревивр, по-високи от експозициите при хора в препоръчителната клинична доза (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма вероятност ZEPATIER (прилаган самостоятелно или в комбинация с рибавирин) да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че при лечение със ZEPATIER се съобщава за умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на ZEPATIER е оценена въз основа на 3 плацебо-контролирани проучвания и 7 неконтролирани, клинични проучвания фаза 2 и 3 при приблизително 2 000 участници с хронична хепатит С инфекция с компенсирано чернодробно заболяване (със или без цироза).

В клиничните проучвания, най-често съобщаваните нежелани реакции (повече от 10%) са умора и главоболие. По-малко от 1% от участниците, лекувани със ZEPATIER със или без рибавирин, имат сериозни нежелани реакции (коремна болка, преходен исхемичен пристъп и анемия). По-малко от 1% от участниците, лекувани със ZEPATIER със или без рибавирин, прекратяват окончателно лечението поради нежелани реакции. Честотата на сериозни нежелани реакции и преустановяването на приема поради нежелани реакции при участници с компенсирана цироза са сравними с тези, наблюдавани при участници без цироза.

При проучване на елбасвир/гразопревивр с рибавирин, най-честите нежелани реакции на комбинираната терапия елбасвир/гразопревивр + рибавирин отговарят на познатия профил на безопасност на рибавирин.

Таблично обобщение на нежеланите реакции

При пациенти, приемащи ZEPATIER без рибавирин в продължение на 12 седмици, са установени следните нежелани реакции. Нежеланите реакции са изброени по-долу по системно-органен клас и честота. Честотите се определят както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($> 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($> 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 3: Нежелани реакции, установени при приложение на ZEPATIER*

Честота	Нежелани лекарствени реакции	
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>		
Чести	намален апетит	
<i>Психични нарушения:</i>		
Чести	безсъние, тревожност, депресия	
<i>Нарушения на нервната система:</i>		
Много чести	главоболие	
Чести	замайване	
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>		
Чести	гадене, диария, констипация, болка в горната част на корема, коремна болка, сухота в устата, повръщане	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>		
Чести	пруритус, алоpecia	
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>		
Чести	артралгия, миалгия	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>		
Много чести	умора	
Чести	астения, раздразнителност	

* На базата на обобщени данни при пациенти, лекувани със Zepatier за 12 седмици без рибавирин.

Описание на избрани нежелани реакции

Лабораторни отклонения

Промените в избрани лабораторни параметри са описани в Таблица 4.

Таблица 4: Избрани лабораторни отклонения, настъпили в хода на лечението

Лабораторни параметри	ZEPATIER* N = 834 n (%)
АЛАТ (IU/L)	
5,1-10,0 × ULN† (Степен 3)	6 (0,7%)
> 10,0 × ULN (Степен 4)	6 (0,7%)
Общ билирубин (mg/dl)	
2,6-5,0 × ULN (Степен 3)	3 (0,4%)
>5,0 × ULN (Степен 4)	0

* На базата на обобщени данни от пациенти, лекувани със ZEPATIER за 12 седмици без рибавирин

†ULN (Upper limit of normal): горна граница на нормата според изследващата лаборатория.

Късно повишаване на серумните нива на АЛАТ

По време на клинични проучвания със ZEPATIER със или без рибавирин, независимо от продължителността на лечение, при < 1 % (13/1 690) от участниците се наблюдава повишаване на АЛАТ от нормални нива до повече от 5 пъти над ULN, обикновено на или след седмица 8 от

лечението (средно време на възникване 10 седмици, диапазон 6-12 седмици). Това късно повишаване на АЛАТ обикновено е асимптоматично. В повечето случаи късното повишаване на АЛАТ отзвучава при продължаване на терапията със ZEPATIER или след приключване на терапията (вж. точка 4.4). Честотата на късно повишаване на АЛАТ е по-висока при участници с по-висока плазмена концентрация на гразопревивр (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2). Честотата на късно повишаване на АЛАТ не се повлиява от продължителността на лечение. Цирозата не е рисков фактор за късно повишаване на АЛАТ. При по-малко от 1% от участниците, лекувани със ZEPATIER със или без рибавирин, се наблюдава повишаване на нивата на АЛАТ > 2,5 – 5 пъти над ULN по време на лечение; няма прекъсвания на лечението, дължащи се на това повишаване на АЛАТ.

Педиатрична популация

Липсват данни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Опитът при хора при предозиране със ZEPATIER е ограничен. Най-високата доза елбасвир е 200 mg веднъж дневно за 10 дни и единична доза от 800 mg. Най-високата доза гразопревивр е 1 000 mg веднъж дневно за 10 дни и единична доза от 1 600 mg. В тези проучвания при здрави доброволци, нежеланите реакции са сходни по честота и тежест със съобщените в групите на плацебо.

В случай на предозиране се препоръчва пациентът да се наблюдава внимателно за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се проведе подходящо симптоматично лечение.

Хемодиализата не извежда елбасвир или гразопревивр. Не се очаква елбасвир и гразопревивр да се извеждат чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение; Антивирусно средство с директно действие, АТС код: J05AX68

Механизъм на действие

ZEPATIER комбинира две антивирусни средства с директно действие с отделни механизми на действие и неприпокриващи се профили на резистентност към прицелния HCV в множество стъпки в жизнения цикъл на вируса.

Елбасвир е инхибитор на HCV NS5A, който е от съществено значение за вирусната репликация на РНК и асемблирането на вириона.

Гразопревивр е инхибитор на HCV NS3/4A протеазата, която е необходима за протеолитично разцепване на кодиращия полипротеин на HCV (в зрели форми на NS3, NS4A, NS4B, NS5A и

NS5B протеините) и е от съществено значение за вирусната репликация. В биохимичен анализ, гразопревивр инхибира протеолитичното действие на рекомбинантните NS3/4A протеазни ензими от генотипове 1a, 1b, 3 и 4a на HCV със стойности на IC50, вариращи от 4 до 690 pM.

Антивирусно действие

Стойностите на EC50 на елбасвир и гразопревивр срещу репликони в пълна дължина или химерни репликони, кодиращи NS5A или NS3 секвенции от референтни секвенции и клинични изолати, са представени в Таблица 5.

Таблица 5: Действие на елбасвир и гразопревивр в референтни секвенции GT1a, GT1b и GT4 и клинични изолати в клетки с репликони

	Елбасвир	Гразопревивр
Референтни секвенции	EC₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Клинични изолати	Медиана на EC₅₀ (диапазон) nM	
GT1a	0,005 (0,003 – 0,009) ^a	0,8 (0,4 – 5,1) ^d
GT1b	0,009 (0,005 – 0,01) ^b	0,3 (0,2 – 5,9) ^e
GT4	0,0007 (0,0002 – 34) ^c	0,2 (0,11 – 0,33) ^a
Брой изследвани изолати: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Резистентност

В клетъчна култура

В клетъчни култури за генотипове 1a, 1b и 4 са избрани репликоните на HCV с намалена чувствителност към елбасвир и гразопревивр.

За елбасвир в репликони на HCV генотип 1a единичните субституции Q30D/E/H/R, L31M/V и Y93C/H/N в NS5A намаляват антивирусното действие на елбасвир от 6 до 2 000 пъти. В репликони на генотип 1b единичните субституции L31F и Y93H в NS5A намаляват антивирусното действие на елбасвир 17 пъти. В репликони на генотип 4 единичните субституции L30S, M31V и Y93 в NS5A намаляват антивирусното действие на елбасвир от 3 до 23 пъти. По принцип при HCV генотип 1a, 1b или 4 комбинациите от субституции, свързани с резистентност към елбасвир, допълнително намаляват антивирусното действие на елбасвир.

За гразопревивр в репликони на HCV генотип 1a единичните субституции D168A/E/G/S/V в NS3 намаляват антивирусното действие на гразопревивр от 2 до 81 пъти. В репликони на генотип 1b единичните субституции F43S, A156S/T/V и D168A/G/V в NS3 намаляват антивирусното действие на гразопревивр от 3 до 375 пъти. В репликони на генотип 4 единичните субституции D168A/V в NS3 намаляват антивирусното действие на гразопревивр от 110 до 320 пъти. По принцип при HCV генотип 1a, 1b или 4 комбинациите от субституции, свързани с резистентност към гразопревивр, допълнително намаляват антивирусното действие на гразопревивр.

В клинични проучвания

В обобщен анализ на участници, лекувани със схеми, съдържащи елбасвир/гразопревивр или елбасвир + гразопревивр със или без рибавирин в клинични проучвания фаза 2 и 3, са извършени анализи за резистентност на 50 участници, при които има вирусологичен неуспех и за които има налични данни за секвенциите (6 с вирусологичен неуспех по време на лечение, 44 с рецидив след лечение).

Субституциите, възникващи по време на лечение, наблюдавани при вирусните популации сред тези участници въз основа на генотиповете, са показани в Таблица 6. Възникващи по време на

лечението субституции са открити и при двата HCV лекарствени таргета при 23/37 (62%) участници с генотип 1a, 1/8 (13%) участници с генотип 1b и 2/5 (40%) участници с генотип 4.

Таблица 6: Възникващи по време на лечението субституции на аминокиселини в обобщен анализ на схеми с приложение на ZEPATIER със и без рибавирин в клинични проучвания фаза 2 и фаза 3

Таргет	Възникващи субституции на аминокиселини	Генотип 1a N = 37 % (n)	Генотип 1b N = 8 % (n)	Генотип 4 N = 5 % (n)
NS5A	Всяка от следните субституции в 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	Всяка от следните субституции в 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)

*M (генотип 1a) и L (генотип 1b и генотип 4a и 4d) са референтни секвенции за NS5A при аминокиселина 28.

[†] L (генотип 1a и генотип 1b) и M (генотип 4a и 4d) са референтни секвенции за NS5A при аминокиселина 31.

[‡]H (генотип 1a) и P (генотип 1b и генотип 4a и 4d) са референтни секвенции за NS5A при аминокиселина 58.

Кръстосана резистентност

Елбасвир е активен *in vitro* срещу субституциите M28V и Q30L в NS5A на генотип 1a, субституциите L28M/V, R30Q, L31V, Y93C в генотип 1b и субституцията M31V в генотип 4, които водят до резистентност към други инхибитори на NS5A. По принцип другите субституции в NS5A, водещи до резистентност към инхибитори на NS5A, може също да

допринесат за резистентност към елбасвир. Субституциите в NS5A, водещи до резистентност към елбасвир, може да намалят антивирусното действие на други инхибитори на NS5A. Гразопревивр е активен *in vitro* срещу следните субституции в NS3 при генотип 1a, които водят до резистентност към други NS3/4A протеазни инхибитори: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Гразопревивр е активен *in vitro* срещу следните субституции в NS3 на генотип 1b, които водят до резистентност към други NS3/4A протеазни инхибитори: 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. Някои субституции при A156 и D168 на NS3 водят до намалено антивирусно действие на гразопревивр, както и на други NS3/4A протеазни инхибитори.

Субституциите, свързани с резистентност към инхибитори на NS5B, не засягат активността на елбасвир или гразопревивр.

Персистиране на субституциите, свързани с резистентност

Персистирането на възникващите при лечение с елбасвир и гразопревивр субституции на аминокиселини, съответно в NS5A и NS3, са оценени в проучвания фаза 2 и 3 при участници, инфектирани с генотип 1, при които вирусът е подложен на възникваща по време на лечението, свързана с резистентност, субституция на лекарствения таргет, и с налични данни за период от най-малко 24 седмици след лечение, с използване на популационно (или Sanger) секвениране.

Вирусните популации с възникващи по време на лечението субституции в NS5A, свързани с резистентност, обикновено персistirат по-дълго от субституциите в NS3, свързани с резистентност. При участници, инфектирани с генотип 1a, субституциите в NS5A, свързани с резистентност, персistirат на откриваеми нива при 95% (35/37) от участниците с данни от седмица 12 на проследяването и при 100% (9/9) от участниците с данни от седмица 24 на проследяването. При участници, инфектирани с генотип 1b, субституциите в NS5A, свързани с резистентност, персistirат на откриваеми нива при 100% (7/7) от участниците с данни от седмица 12 на проследяването и при 100% (3/3) от участниците с данни от седмица 24 на проследяването.

При участници, инфектирани с генотип 1a, субституциите в NS3, свързани с резистентност, персistirат на откриваеми нива при 31% (4/13) от участниците на седмица 24. При участници, инфектирани с генотип 1b, субституциите в NS3, свързани с резистентност, персistirат на откриваеми нива при 50% (1/2) от участниците на седмица 24.

Поради ограничения брой участници, инфектирани с генотип 4, при които има възникващи по време на лечението субституции в NS5A и NS3, свързани с резистентност, не могат да се установят тенденциите в персистирането на субституциите, възникващи по време на лечение.

Дългосрочните клинични последствия от възникването или персистирането на вирус, съдържащ субституции, свързани с резистентност към ZEPATIER, са неизвестни.

Ефект на HCV полиморфизмите на изходно ниво върху отговора към лечението

В обобщен анализ на участници, които са постигнали SVR12 или отговарят на критериите за вирусологичен неуспех, е оценено разпространението и влиянието на полиморфизми в NS5A (включително M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D и Y93C/H/N), и полиморфизмите на NS3 (субституция на позиции 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 и 175), които водят до над 5-кратно намаление на антивирусното действие на елбасвир и гразопревивр *in vitro*. Наблюдаваните разлики в отговора на лечение според терапевтичната схема при отделните популации пациенти, при наличието на полиморфизми на NS5A и NS3 на изходно ниво, са обобщени в Таблица 7.

Таблица 7: SVR при GT1a-, GT1b- или преминали лечение GT4-инфектирани участници, които носят полиморфизъм на NS5A или NS3 на изходно ниво

	SVR12 според терапевтична схема			
	ZEPATIER, 12 седмици		ZEPATIER + RBV, 16 седмици	
Популация на пациенти	Участници без полиморфизъм на NS5A на изходно ниво, [*] % (n/N)	Участници с полиморфизъм на NS5A на изходно ниво, [*] % (n/N)	Участници без полиморфизъм на NS5A на изходно ниво, [*] % (n/N)	Участници с полиморфизъм на NS5A на изходно ниво, [*] % (n/N)
GT1a [†]	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
GT1b [‡]	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Участници без полиморфизъм на NS3 на изходно ниво, [¶] % (n/N)	Участници с полиморфизъм на NS3 на изходно ниво, [¶] % (n/N)		
GT4 (преминали лечение) [#]	86% (25/29)	100% (7/7)		

^{*} полиморфизми на NS5A (водещи до > 5-кратна загуба на активност на елбасвир), включващи M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D и Y93C/H/N

[†]Общото разпространение на GT1a-инфектирани участници с полиморфизми на NS5A на изходно ниво в обобщения анализ е 7% (55/825)

[‡] Общото разпространение на GT1b- инфектирани участници с полиморфизми на NS5A на изходно ниво в обобщения анализ е 14% (74/540)

[¶]Полиморфизъм на NS3, определен като субституция на аминокиселини на позиции 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 и 175.

[#] Общото разпространение на GT4 инфектирани участници с полиморфизми на NS3 на изходно ниво в обобщения анализ е 19% (7/36)

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на елбасвир/гразопревир (прилагани едновременно като фиксирана дозова комбинация; EBR/GZR) или елбасвир + гразопревир (прилагани едновременно като отделни средства EBR + GZR) са оценени в 8 клинични проучвания при приблизително 2 000 участници (вж. Таблица 8).

Таблица 8: Проучвания, проведени със ZEPATIER

Проучване	Популация	Рамена и продължителност на проучването (Брой на лекуваните участници)	Допълнителни детайли от проучването
C-EDGE TN (двойносляпо)	GT 1, 4, 6 TN със или без цироза	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR* за 12 седмици (N=316) • Плацебо за 12 седмици (N=105) 	Плацебо-контролирано проучване, в което участниците са рандомизирани в съотношение 3:1 на: EBR/GZR за 12 седмици (група на незабавно лечение [ITG]) или плацебо за 12 седмици, последвано от открито лечение с EBR/GZR за 12 седмици (група на отложено лечение (DTG))
C-EDGE COINFECTION (открито)	GT 1, 4, 6 TN със или без цироза Коинфекция с HCV/HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR за 12 седмици (N=218) 	
C-SURFER (двойносляпо)	GT 1 TN или TE, със или без цироза Хронична бъбречна недостатъчност (ХБН)	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* за 12 седмици (N=122) • Плацебо за 12 седмици (N=113) 	Плацебо-контролирано проучване при участници с ХБН в стадий 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²) или стадий 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²), включително участници на хемодиализа. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 към една от следните групи на лечение: EBR + GZR за 12 седмици (ITG) или плацебо за 12 седмици, последвано от открито лечение с EBR/GZR за 12 седмици (DTG). В допълнение, 11 участници приемат открито лечение с EBR + GZR за 12 седмици (интензивно ФК рамо).
C-WORTHY (открито)	GT 1, 3 TN със или без цироза TE без отговор, със или без цироза TN с коинфекция с HCV/HIV-1 без цироза	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* за 8, 12 или 18 седмици (N=31, съответно 136 и 63) • EBR* + GZR* + RBV† за 8, 12 или 18 седмици (N=60, съответно 152 и 65) 	Многораменно, многоетапно проучване. Участници с GT 1b инфекция без цироза са рандомизирани в съотношение 1:1 на EBR + GZR със или без RBV за 8 седмици. TN участници GT 3 инфекция без цироза са рандомизирани на EBR + GZR с RBV за 12 или 18 седмици. TN участници с GT 1 инфекция със или без цироза (със или без коинфекция с HCV/HIV-1) или участници, при които няма отговор при приложение на pegIFN + RBV, са рандомизирани на EBR + GZR със или без RBV за 8, 12 или 18 седмици.
C-SCAPE (открито)	GT 4, 6 TN без цироза	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* за 12 седмици (N=14) • EBR* + GZR* + RBV† за 12 седмици (N=14) 	Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 в рамената на проучването

Проучване	Популация	Рамена и продължителност на проучването (Брой на лекуваните участници)	Допълнителни детайли от проучването
C-EDGE TE (открито)	GT 1, 4, 6 TE със или без цироза и със или без коинфекция с HCV/HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR за 12 или 16 седмици (съответно N=105 и 105) • EBR/GZR + RBV[†] за 12 или 16 седмици (съответно N=104 и 106) 	Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1:1:1 в рамената на проучването.
C-SALVAGE (открито)	GT 1 TE с HCV на схема, включваща протеазен инхибитор, [‡] със или без цироза	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* + RBV[†] за 12 седмици (N=79) 	Участници с неуспех при предходно лечение с боцепревир, симепревир или телапревир в комбинация с peg-IFN + RBV приемат EBR + GZR с RBV за 12 седмици.
C-EDGE COSTAR (двойносляпо)	GT 1, 4, 6 TN със или без цироза Терапия с опиоиден агонист	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR за 12 седмици (N=201) • Плацебо за 12 седмици (N=100) 	Плацебо-контролирано проучване, в което участниците са рандомизирани в съотношение 2:1 на EBR/GZR за 12 седмици (ITG) или на плацебо за 12 седмици, последвано от открито лечение със ZEPATIER за 12 седмици (DTG). Участниците не се изключват или не прекратяват изпитването въз основа на положителните резултати за упойващи средства при изследване на урината.

GT = генотип

TN = участници, на които не е прилагано лечение

TE = участници, на които е прилагано лечение (неуспешно предходно лечение с интерферон [IFN] или пегинтерферон алфа [peg-IFN] със или без рибавирин (RBV), или са имали непоносимост към предходна терапия)

*EBR = елбасвир 50 mg; GZR = гразопревир 100 mg; EBR/GZR = прилагани едновременно като фиксирана дозова комбинация; EBR + GZR = прилагани едновременно като отделни средства

[†]RBV се прилага при обща дневна доза от 800 mg до 1 400 mg въз основа на телото (вж. точка 4.2)

[‡] Неуспешно предходно лечение с боцепревир, телапревир или симепревир в комбинация с peg-IFN + RBV

Трайният вирусологичен отговор (SVR) е първична крайна точка във всички проучвания и се дефинира като РНК на HCV под долната граница на количествено определяне (LLOQ: 15 HCV RНК IU/ml, освен при C-WORTHY и C-SCAPE [25 HCV РНК IU/ ml]) 12 седмици след края на лечението (SVR12).

При участници, инфектирани с генотип 1b/друг подтип на генотип 1, медианата на възрастта е 55 години (диапазон: 22 до 82 години), 61 % са от мъжки пол, 60 % са бели, 20 % са чернокожи или афроамериканци, 6 % са от испански или латиноамерикански произход, на 82 % не е прилагано лечение, на 18 % е прилагано лечение; средният индекс на телесна маса е 26 kg/m², 64 % имат нива на РНК на HCV на изходно ниво, по-високи от 800 000 IU/ml, 22 % имат цироза, 71 % имат алели, различни от C/C IL28B (СТ или ТТ), 18 % имат коинфекция с HCV/HIV-1.

Крайните резултати от лечението при участници, инфектирани с генотип 1b/друг подтип на генотип 1, лекувани с елбасвир/гразопревир за 12 седмици, са представени в Таблица 9.

Таблица 9: SVR при участници, инфектирани с генотип 1b^{†¶}

Характеристики на изходно ниво	SVR
	EBR с GZR за 12 седмици (N = 312)
Общ SVR	96% (301/312)
Краен резултат за участници без SVR	
Вирусологичен неуспех при лечение [*]	0% (0/312)
Рецидив	1% (4/312)
Друго [‡]	2% (7/312)
SVR според статуса по отношение на цироза	
Без цироза	95% (232/243)
С цироза	100% (69/69)

[†]Включва четирима участници, инфектирани с подтипове на генотип 1, различни от 1a или 1b.

[¶]Включва участници от C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY и C-SURFER.

^{*}Включва участници с вирусологичен пробив.

[‡]„Друго“ включва участници, които прекъсват поради нежелано събитие, контактът с тях е изгубен в периода на проследяване или са се оттеглили.

При участници, инфектирани с генотип 1a, медианата на възрастта е 54 години (диапазон: 19 до 76 години), 71 % са от мъжки пол, 71 % са бели, 22 % са чернокожи или афроамериканци, 9 % са от испански или латиноамерикански произход, на 74 % не е прилагано лечение, на 26 % е прилагано лечение. Средният индекс на телесна маса е 27 kg/m², 75 % имат нива на РНК на HCV на изходно ниво, по-високи от 800 000 IU/ml, 23 % имат цироза, 72 % имат алели, различни от C/C IL28B (CT или TT), 30 % имат коинфекция с HCV/HIV-1.

Крайните резултати от лечението при участници, инфектирани с генотип 1a, лекувани с елбасвир/гразопревир за 12 седмици или с елбасвир/гразопревир за 16 седмици, са представени в Таблица 10.

Таблица 10: SVR при пациенти, инфектирани с генотип 1a[¶]

Характеристики на изходно ниво	SVR	
	EBR с GZR 12 седмици N=519	EBR с GZR + RBV 16 седмици N=58
Общ SVR	93% (483/519)	95% (55/58)
Краен резултат за участници без SVR		
Вирусологичен неуспех при лечение [*]	1% (3/519)	0% (0/58)
Рецидив	4% (23/519)	0% (0/58)
Друго [‡]	2% (10/519)	5% (3/58)
SVR според статуса по отношение на цироза		
Без цироза	93% (379/408)	92% (33/36)
С цироза	94% (104/111)	100% (22/22)
SVR според наличие на полиморфизми в NS5A, свързани с резистентност ^{†, §}		
Липсват	97% (464/476)	100% (51/51)
Налични	53% (16/30)	100% (4/4)
SVR според РНК на HCV на изходно ниво		
≤800 000 IU/ml	98% (135/138)	100% (9/9)
>800 000 IU/ml	91% (348/381)	94% (46/49)

[¶]Включва участници от C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY и C-SURFER.

^{*}Включва участници с вирусологичен пробив.

[‡]„Друго“ включва участници, които прекъсват поради нежелано събитие, контактът с тях е изгубен в периода на проследяване или са се оттеглили.

[†]Включва участници с данни за секвенирането на изходно ниво, които постигат SVR12 или отговарят на критериите за вирусологичен неуспех.

[§]Полиморфизми в GT 1a на NS5A: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D и Y93C/H/N.

При участници, инфектирани с генотип 4, медианата на възрастта е 51 години (диапазон: 28 до 75 години), 66 % са от мъжки пол, 88 % са бели, 8 % са чернокожи или афроамериканци, 11 % са от испански или латиноамерикански произход, на 77 % не е прилагано лечение, на 23 % е прилагано лечение; средният индекс на телесна маса е 25 kg/m², 56 % имат нива на РНК на HCV на изходно ниво, по-високи от 800 000 IU/ml, 22 % имат цироза, 73 % имат алели, различни от C/C IL28B (CT или TT), 40 % имат коинфекция с HCV/HIV-1.

Крайните резултати от лечението при участници, инфектирани с генотип 4, лекувани с елбасвир/гразопревир за 12 седмици или с елбасвир/гразопревир за 16 седмици, са представени в Таблица 11.

Таблица 11: SVR при пациенти, инфектирани с генотип 4[†]

Характеристики на изходно ниво	SVR	
	EBRc GZR 12 седмици N=65	EBRc GZR + RBV 16 седмици N=8
Общ SVR	94% (61/65)	100% (8/8)
Краен резултат за участници без SVR		
Вирусологичен неуспех при лечение*	0% (0/65)	0% (0/8)
Рецидив [†]	3% (2/65)	0% (0/8)
Друго [‡]	3% (2/65)	0% (0/8)
SVR според статуса по отношение на цироза		
Без цироза [§]	96% (51/53)	100% (4/4)
С цироза	83% (10/12)	100% (4/4)
SVR според РНК на HCV на изходно ниво		
≤800 000 IU/ml [‡]	93% (27/29)	100% (3/3)
>800 000 IU/ml [‡]	94% (34/36)	100% (5/5)

[†]Включва участници от C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE и C-SCAPE.

*Включва участници с вирусологичен пробив.

[†]И двамата участници с рецидив имат РНК на HCV >800 000 IU/ml на изходно ниво.

[‡]И двамата участници, които не постигат SVR по причини, различни от вирусологичен неуспех, имат РНК на HCV ≤800 000 IU/ml на изходно ниво.

[§]Включва 1 участник с „неизвестен“ статус на цироза в C-SCAPE.

Клинично проучване при участници с инфекция с СНС генотип 1 и авансирало хронично бъбречно заболяване

В проучването C-SURFER цялостен SVR е постигнат при 94 % (115/122) от участниците, приемащи EBR + GZR за 12 седмици.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със ZEPATIER в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на хроничен хепатит С (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След приложение на елбасвир/гразопревивр на участници, инфектирани с HCV, пикови плазмени концентрации на елбасвир се достигат с медиана на T_{max} 3 часа (диапазон от 3 до 6 часа); пиковите плазмени концентрации на гразопревивр се достигат с медиана на T_{max} 2 часа (диапазон от 30 минути до 3 часа). Абсолютната бионаличност на елбасвир се изчислява на 32 %. Абсолютната бионаличност на гразопревивр след прилагане на единична доза 200 mg варира от 15 - 27 %, а след многократно прилагане на 200 mg варира от 20 до 40 %.

В сравнение с приема на гладно приложението на единична доза елбасвир/гразопревивр с богата на мазнини (900 kcal, 500 kcal от мазнини) храна при здрави участници води до намаления на AUC_{0-inf} и C_{max} на елбасвир съответно приблизително 11 % и 15 % и до повишения на AUC_{0-inf} и C_{max} съответно около 1,5 пъти и 2,8 пъти. Тези разлики в експозицията на елбасвир и гразопревивр не са клинично значими. Поради това елбасвир/гразопревивр може да се приема без оглед на храната.

Фармакокинетиката на елбасвир е сходна при здрави участници и при участници, инфектирани с HCV. Експозициите при перорално приложение на grazoprevir са приблизително 2 пъти по-високи при участници, инфектирани с HCV, в сравнение със здрави участници. Въз основа на популяционното фармакокинетично моделиране при участници с HCV инфекция без цироза, средногеометричните AUC_{0-24} и C_{max} в стационарно състояние на елбасвир при доза 50 mg са съответно 2 180 nM•hg и 137 nM и средногеометричните AUC_{0-24} и C_{max} в стационарно състояние на grazoprevir при доза 100 mg са съответно 1 860 nM•hg и 220 nM. След приложение на елбасвир/grazoprevir веднъж дневно при участници, инфектирани с HCV, елбасвир и grazoprevir достигат стационарно състояние в рамките на приблизително 6 дни.

Разпределение

Елбасвир и grazoprevir се свързват във висока степен (съответно > 99,9 % и 98,8 %) с човешките плазмени протеини. Както елбасвир, така и grazoprevir се свързват с човешкия серумен албумин и $\alpha 1$ -кисел гликопротеин. Свързването с плазмените протеини не се променя в значима степен при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Елиминиране

При участници, инфектирани с HCV, средногеометричният привиден терминален полуживот (% средногеометричен коефициент на вариация) на елбасвир при доза 50 mg е приблизително 24 (24 %) часа и на grazoprevir при доза 100 mg – 31 (34 %) часа.

Метаболизъм

Елбасвир и grazoprevir се елиминират частично чрез оксидативен метаболизъм, основно чрез CYP3A. В човешката плазма не се откриват метаболити на елбасвир или grazoprevir.

Екскреция

Основният път на елиминиране на елбасвир и grazoprevir е чрез изпражненията, като почти цялата (> 90 %) изотопно маркирана доза се открива в изпражненията в сравнение с < 1 % в урината.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на елбасвир е приблизително пропорционална на дозата, прилагана в диапазон 5-100 mg веднъж дневно. Фармакокинетиката на grazoprevir нараства по по-висок от пропорционален на дозата начин в диапазон 10-800 mg веднъж дневно при участници, инфектирани с HCV.

Фармакокинетика при специални популации

Бъбречно увреждане

При участници, които не са инфектирани с HCV, страдат от тежка степен на бъбречно увреждане ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и не са на диализа, стойностите на AUC на елбасвир и grazoprevir нарастват съответно с 86 % и 65 % в сравнение с участници с нормална бъбречна функция ($eGFR > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), които не са инфектирани с HCV. При участници, които не са инфектирани с HCV и имат тежка степен на бъбречно увреждане, независимо от диализа, стойностите на AUC за елбасвир и grazoprevir са непроменени в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. Концентрациите на елбасвир не могат да се измерят количествено в проби от диализат. По-малко от 0,5 % от grazoprevir се възстановяват в диализата при 4-часова диализна сесия.

В популяционен фармакокинетичен анализ при пациенти, инфектирани с HCV, стойностите на AUC на елбасвир и grazoprevir са съответно с 25 % и 10 % по-високи при пациенти, зависими от диализа, и съответно с 46 % и 40 % по-високи при независими от диализа пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, в сравнение с AUC на елбасвир и grazoprevir при пациенти без тежка степен на бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

При пациенти, които не са инфектирани с HCV и имат лека степен на чернодробно увреждане (клас A по Child-Pugh [CP-A], скор 5-6), AUC_{0-inf} на елбасвир намалява с 40% и AUC₀₋₂₄ на grazoprevir в стационарно състояние се увеличава със 70 % в сравнение със здрави участници.

При участници, които не са инфектирани с HCV и имат умерена степен на чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh [CP-B], скор 7-9) и тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh [CP-C], скор 10-15), AUC на елбасвир намалява със съответно 28 % и 12 %, докато AUC₀₋₂₄ на grazoprevir в стационарно състояние нараства съответно 5-кратно и 12-кратно в сравнение със здрави участници със сходни характеристики (вж. точки 4.2 и 4.3).

Популяционните ФК анализи на пациенти, инфектирани с HCV, в проучвания фаза 2 и 3 демонстрират, че AUC₀₋₂₄ на grazoprevir в стационарно състояние нараства с приблизително 65 % при пациенти, инфектирани с HCV и компенсирана цироза (всички с CP-A), в сравнение с пациенти, инфектирани с HCV без цироза, докато AUC на елбасвир в стационарно състояние е сходна (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на елбасвир/grazoprevir при педиатрични пациенти на възраст под 18 години не е установена (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

В популяционни фармакокинетични анализи е оценено, че AUC на елбасвир и grazoprevir са съответно с 16 % и 45 % по-високи при участници на възраст ≥ 65 години в сравнение с участници на възраст под 65 години. Тези промени не са клинично значими; поради това не се препоръчва корекция на дозата елбасвир/grazoprevir въз основа на възрастта (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пол

В популяционни фармакокинетични анализи е оценено, че AUC на елбасвир и grazoprevir са съответно с 50 % и 30 % по-високи при жени в сравнение с мъже. Тези промени не са клинично значими; поради това не се препоръчва корекция на дозата елбасвир/grazoprevir въз основа на пола (вж. точка 4.4).

Тегло/ИТМ

В популяционни фармакокинетични анализи теглото не оказва ефект върху фармакокинетиката на елбасвир. Оценено е, че AUC на grazoprevir е 15 % по-висока при участник с тегло 53 kg в сравнение с участник с тегло 77 kg. Тази промяна не е клинично значима за grazoprevir. Поради това не се препоръчва корекция на дозата елбасвир/grazoprevir въз основа на теглото/ИТМ (вж. точка 4.4).

Раса/етнос

В популяционни фармакокинетични анализи е оценено, че AUC на елбасвир и grazoprevir са съответно с 15 % и 50 % по-високи при азиатци в сравнение с бели. Популяционните фармакокинетични оценки на експозицията на елбасвир и grazoprevir са сравними между белите и чернокожите/афроамериканците. Тези промени не са клинично значими; поради това не се препоръчва корекция на дозата елбасвир/grazoprevir въз основа на расата/етноса (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при приложение на гразопревир или елбасвир. В неклинични проучвания са наблюдавани ефекти само при експозиции, за които се счита, че са по-големи в достатъчна степен от максималната експозиция при хора, което показва малко значение за клиничната употреба. Не са провеждани проучвания за карциногенност на гразопревир и елбасвир.

Ембриофетално и постнатално развитие

Елбасвир

Елбасвир е прилаган при плъхове и зайци, без да предизвика нежелани реакции върху ембриофеталното или постнаталното развитие до най-високите изследвани дози (приблизително 9 и 17 пъти над експозицията при хора, съответно при плъхове и зайци). Доказано е, че елбасвир преминава през плацентата при плъхове и зайци. Елбасвир се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация, с концентрации 4 пъти плазмените концентрации при майката.

Гразопревир

Гразопревир е прилаган при плъхове и зайци, без да предизвика нежелани реакции върху ембриофеталното или постнаталното развитие до най-високите изследвани дози (приблизително 79 и 39 пъти над експозицията при хора съответно при плъхове и зайци). Показано е, че гразопревир преминава през плацентата при плъхове и зайци. Гразопревир се екскретира в млякото на плъхове в период на лактация, с концентрации < 1 път плазмените концентрации при майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Натриев лаурилсулфат
Витамин Е полиетиленгликолов сукцинат
Коповидон
Хипромелоза
Микрокристална целулоза
Манитол
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Натриев хлорид
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Титанов диоксид
Триацетин
Железен оксид, жълт (Е 172)
Железен оксид, червен (Е 172)
Железен оксид, черен (Е 172)
Карнаубски восък

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в картонена кутия, съдържаща две (2) картонени карти, като във всяка картонена карта са запечатани по два (2) алуминиеви блистера по 7 таблетки, общо 28 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1119/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 22 юли 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

15 юни 2018 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Schering-Plough Labo N.V.
Industriepark 30 - Zone A
2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПУР трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да оцени повторната поява на хепатоцелуларен карцином, свързан със Zeratier, ПРУ трябва да проведе и предостави резултатите от проспективно проучаване за безопасност, като използва данни от кохорта от добре подбрана група пациенти, въз основа на одобрен протокол. Окончателният доклад от проучването ще бъде предосавен до:	Q2 2021

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна картонена опаковка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZEPATIER 50 mg/100 mg филмирани таблетки
елбасвир/гразопревир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg елбасвир и 100 mg гразопревир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и натрий.
Прочетете листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1119/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

zepatier

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

Вътрешна карта тип портфейл

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZEPATIER 50 mg/100 mg филмирани таблетки
елбасвир/гразопревир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg елбасвир и 100 mg гразопревир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и натрий.
Прочетете листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
14 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD + logo

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1119/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

zepatier

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР, ЗАЛЕПЕН ВЪВ ВЪТРЕШНАТА КАРТА ТИП ПОРТФЕЙЛ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ZEPATIER
елбасвир/гразопревир
elbasvirum/grazoprevirum

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

MSD logo

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ZEPATIER 50 mg/100 mg филмирани таблетки елбасвир/гразопревир (elbasvir/grazoprevir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ZEPATIER и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ZEPATIER
3. Как да приемате ZEPATIER
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ZEPATIER
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ZEPATIER и за какво се използва

Какво представлява ZEPATIER

ZEPATIER е противовирусно лекарство, което съдържа активните вещества елбасвир и гразопревир.

За какво се използва ZEPATIER

ZEPATIER се използва в дългосрочната терапия на хепатит С инфекция при възрастни на 18 години и по-големи.

Как действа ZEPATIER

Хепатит С е вирус, който инфектира черния дроб. Активните вещества в лекарството действат заедно като блокират два различни белтъка, от които вирусът на хепатит С се нуждае, за да расте и да се размножава. Това позволява инфекцията да бъде трайно отстранена от организма.

ZEPATIER понякога се приема в комбинация с друго лекарство, рибавирин.

Много важно е да прочетете листовките и на другите лекарства, които ще приемате заедно със ZEPATIER. Ако имате някакви въпроси относно лекарствата Ви, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ZEPATIER

Не приемайте ZEPATIER, ако

- сте алергични към елбасвир, гразопревир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)

- имате определени умерени или тежки чернодробни проблеми
- приемате някое от следните лекарства:
 - рифампицин, обикновено предписван за лечение на туберкулоза
 - ХИВ протеазни инхибитори като атазанавир, дарунавир, лопинавир, саквинавир или типранавир
 - ефавиренц или етравирин за ХИВ
 - елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид за ХИВ
 - циклоспорин за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантиран орган или за лечение на сериозни възпалителни заболявания на очите, бъбреците, ставите или кожата
 - босентан при белодробна артериална хипертония
 - карбамазепин или фенитоин, основно използвани за лечение на епилепсия и припадъци
 - модафинил, който помага на хора, които не могат да стоят будни
 - жълт кантарион (*Hypericum perforatum*, билково лекарство) за лечение на депресия и други проблеми

Ако приемате ZEPATIER с рибавирин, моля, уверете се, че сте прочели раздела „Не приемайте“ в листовката на рибавирин. Ако не сте сигурни в някоя информация от листовката, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете ZEPATIER, ако:

- ако имате или сте имали инфекция с вирусен хепатит В, тъй като е възможно Вашият лекар да иска да Ви наблюдава отблизо
- някога сте приемали лекарства за лечение на хепатит С
- имате чернодробни проблеми, различни от хепатит С
- сте претърпели чернодробна трансплантация
- имате някакви други заболявания.

Кръвни тестове

Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди, по време на и след приключване на лечението Ви със ZEPATIER. Това е така, за да може лекарят Ви:

- да реши дали може да приемате ZEPATIER и за колко дълго
- да реши какви други лекарства трябва да приемате със ZEPATIER и за колко дълго
- да провери за наличие на нежелани реакции
- да провери дали лечението е помогнало и сте се изчистили от вируса на хепатит С
- да провери как работи черният Ви дроб – веднага уведомете Вашия лекар, ако имате някой от следните признаци за чернодробни проблеми: загуба на апетит; гадене или повръщане; чувство на умора или слабост; пожълтяване на кожата или очите; промяна в цвета на изпражненията. Вашият лекар може да поиска да направите кръвно изследване, ако развиете някой от тези симптоми, за да провери как работи черният Ви дроб.

Деца и юноши

ZEPATIER не е предназначен за деца и юноши на възраст под 18 години. Това е така, защото ZEPATIER не е изследван в тази възрастова група.

Други лекарства и ZEPATIER

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва билкови лекарства и лекарства без рецепта. Съхранявайте списък с Вашите лекарства и го показвайте на Вашия лекар или фармацевт, когато взимате ново лекарство.

Има някои лекарства, които **не трябва да приемате** със ZEPATIER. Вижте списъка в „Не приемайте ZEPATIER, ако приемате някое от следните лекарства“.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- перорален кетоконазол за гъбични инфекции
- такролимус за предотвратяване отхвърлянето на трансплантиран орган
- дабигатран за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци
- розувастатин, аторвастатин, флувастатин, симвастатин или ловастатин за намаляване на холестерола в кръвта
- сунитиниб за лечение на някои видове рак
- варфарин и други подобни лекарства, наричани антагонисти на витамин К, които се използват за разреждане на кръвта. Може да се наложи Вашият лекар да увеличи честотата на кръвните изследвания, за да провери колко добре се съсирва кръвта Ви.

Може да се наложи Вашият лекар да промени лекарствата Ви или да промени дозата им.

Ако някое от горепосочените се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете ZEPATIER.

Бременност и контрацепция

Ефектите на ZEPATIER по време на бременност не са известни. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

ZEPATIER с рибавирин

- Не трябва да забременявате, ако приемате ZEPATIER в комбинация с рибавирин. Рибавирин може да има много увреждащо действие върху плода. Това означава, че Вие и Вашият партньор трябва да взимате специални предпазни мерки по време на сексуална активност, ако има някакъв шанс Вие или, ако сте мъж, Вашата партньорка да забременеете.
- Вие или Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението с комбинацията ZEPATIER и рибавирин, и за известно време след приключване на лечението. Говорете с Вашия лекар за различните методи за контрацепция, които са подходящи за Вас.
- Незабавно информирайте Вашия лекар, ако Вие или, ако сте мъж, Вашата партньорка забременеете, докато приемате ZEPATIER в комбинация с рибавирин или в последващите месеци.
- Много е важно да прочетете много внимателно информацията относно бременност и контрацепция в листовката на рибавирин. Важно е както мъжете, така и жените да прочетат информацията.

Кърмене

Ако кърмите, информирайте Вашия лекар преди да започнете да приемате ZEPATIER. Не се знае дали двете лекарства, съдържащи се в ZEPATIER, преминават в човешката кърма.

Ако приемате ZEPATIER в комбинация с рибавирин се уверете, че сте прочели разделите Бременност и Кърмене в листовката и на другото лекарство.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте или не работете с машини, ако се чувствате уморени след приема на Вашето лекарство.

ZEPATIER съдържа лактоза и натрий

ZEPATIER съдържа лактоза монохидрат. Информирайте Вашия лекар преди да започнете да приемате това лекарство, ако имате непоносимост към лактоза или ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари. ZEPATIER съдържа натрий. Информирайте Вашия лекар преди да започнете да приемате това лекарство, ако сте на диета с ограничен прием на натрий.

3. Как да приемате ZEPATIER

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Уведомете Вашия лекар или фармацевт преди да започнете да приемате ZEPATIER, ако някога сте приемали някакви лекарства за лечение на хепатит С или ако имате някакви други заболявания.

Колко да приемате

Препоръчителната доза е **една таблетка веднъж дневно** със или без храна. Вашият лекар ще Ви каже колко седмици трябва да приемате ZEPATIER.

Погълнете таблетката цяла със или без храна. Недейте да дъвчете, раздробявате или делите таблетката. Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако имате проблеми с поглъщането на таблетки.

Ако сте приели повече от необходимата доза ZEPATIER

Веднага говорете с лекар, ако сте приели повече от необходимата доза ZEPATIER. Вземете опаковката на лекарството с Вас, за да може да покажете на лекаря какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете ZEPATIER

Важно е да не пропускате доза от това лекарство. Ако пропуснете доза, изчислете колко време е минало откакто е трябвало да приемете ZEPATIER:

- ако са изминали по-малко от 16 часа, откакто е трябвало да приемете дозата си, приемете пропуснатата доза колкото е възможно по-скоро. След това приемете следващата доза по обичайното за Вас време.
- ако са изминали повече от 16 часа, откакто е трябвало да приемете дозата си, не приемайте пропуснатата доза. Изчакайте и приемете следващата доза по обичайното за Вас време.
- Не вземайте двойна доза (две дози едновременно), за да компенсирате пропуснатата доза.

Не спирайте приема на ZEPATIER

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако Вашият лекар не ви е казал да го направите. Много е важно да завършите пълния курс на лечение. Това ще даде на лекарството най-голям шанс да излекува хепатит С инфекцията.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Следните нежелани реакции могат да се наблюдават при употребата на това лекарство:

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- чувство на силна умора (изтощение)
- главоболие

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- гадене
- чувство на слабост или липса на енергия (астения)
- сърбеж
- диария

- проблеми със съня (безсъние)
- болки в ставите или болезнени, подути стави
- запек
- замайване
- загуба на апетит
- раздразнителност
- болки в мускулите
- болка в стомаха
- необичаен косопад или изтъняване на косата
- чувство на нервност (тревожност)
- депресия
- сухота в устата
- повръщане

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- промени в лабораторните изследвания за функцията на черния дроб

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ZEPATIER

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“ и блистера след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка до употреба, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ZEPATIER

- **Активните вещества са:** елбасвир и гразопревир. Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg елбасвир и 100 mg гразопревир.

- **Другите съставки са:**

Ядро на таблетката:

Натриев лаурилсулфат, витамин Е полиетиленгликолов сукцинат, коповидон, хипромелоза, микрокристална целулоза, манитол, лактоза монохидрат, кроскармелоза натрий, натриев хлорид, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Лактоза монохидрат, хипромелоза, титанов диоксид, триацетин, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), карнаубски восък

Как изглежда ZEPATIER и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са бежови, овални, с вдлъбнато релефно означение „770“ от едната страна и гладки от другата. Таблетката е с дължина 21 mm и ширина 10 mm.

Таблетките са опаковани в картонена кутия, съдържаща две картонени карти, всяка от които съдържа по два алуминиеви блистера по 7 таблетки. Всяка кутия съдържа общо 28 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30 – Zone A
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

BE/LU

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpos_belux@merck.com

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

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

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

NO

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

EE

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

AT

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

EL

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

PL

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

ES

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

PT

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

CY

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

LV

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката 06/2018.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.