

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZEPATIER 50 mg/100 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje elbasvirum 50 mg a grazoprevirum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 87,02 mg laktózy (ve formě monohydrátu) a 3,04 mmol (neboli 69,85 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Béžová, oválná tableta o rozměrech 21 mm x 10 mm s vyraženým „770” na jedné straně a na druhé straně hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ZEPATIER je indikován k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u dospělých (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Ohledně genotypově specifické aktivity k viru hepatitidy C (HCV) viz body 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem ZEPATIER musí zahajovat a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s CHC.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta jednou denně.

Doporučené režimy a trvání léčby jsou uvedeny v tabulce 1 níže (viz body 4.4 a 5.1):

Tabulka 1: Doporučená léčba chronické hepatitidy C přípravkem ZEPATIER u pacientů s kompenzovanou cirhózou nebo bez ní (pouze Child-Pughova třída A)

Genotyp HCV	Léčba a její trvání
1a	Přípravek ZEPATIER po dobu 12 týdnů Podávání přípravku ZEPATIER po dobu 16 týdnů spolu s ribavirinem ^A má být zváženo u pacientů s výchozí hladinou HCV RNA >800 000 IU/ml a/nebo s přítomností specifických polymorfismů NS5A, které způsobují nejméně 5násobné snížení aktivity elbasviru, aby se minimalizovalo riziko selhání léčby (viz bod 5.1).
1b	Přípravek ZEPATIER po dobu 12 týdnů
4	Přípravek ZEPATIER po dobu 12 týdnů Podávání přípravku ZEPATIER po dobu 16 týdnů spolu s ribavirinem ^A má být zváženo u pacientů s výchozí hladinou HCV RNA >800 000 IU/ml, aby se minimalizovalo riziko selhání léčby (viz bod 5.1).

^AV klinických studiích byla dávka ribavirinu založena na tělesné hmotnosti (< 66 kg = 800 mg/den, 66 - 80 kg = 1 000 mg/den, 81 - 105 kg = 1 200 mg/den, > 105 kg = 1 400 mg/den) a byla podávána ve dvou dílčích dávkách s jídlem.

Specifické pokyny k dávkování ribavirinu, včetně úpravy dávkování, naleznete v souhrnu údajů o přípravku ribavirinu.

Pacienty je nutno poučit, že pokud do 4 hodin po podání dávky dojde ke zvracení, lze až 8 hodin před další dávkou užít dodatečnou tabletu. Pokud ke zvracení dojde za více než 4 hodiny po podání dávky, není další dávka potřebná.

Pokud se dávka přípravku ZEPATIER vynechá a dosud neuběhlo více než 16 hodin od okamžiku, kdy se obvykle užívá, je nutno pacienta poučit, aby přípravek ZEPATIER užil co nejdříve a potom další dávku přípravku ZEPATIER užil v obvyklou dobu. Pokud od okamžiku, kdy se přípravek ZEPATIER obvykle užívá, uplynulo více než 16 hodin, je nutno pacienta poučit, že se vynechaná dávka NESMÍ užít a musí se užít další dávka podle obvyklého dávkovacího schématu. Pacienty je nutno poučit, aby neužívali dvojitou dávku.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování přípravku ZEPATIER (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin a konečné stádium renálního selhání (ESRD)

U pacientů s lehkou, středně těžkou ani těžkou poruchou funkce ledvin (včetně pacientů na hemodialýze nebo peritoneální dialýze) není nutná úprava dávkování přípravku ZEPATIER (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A) se žádná úprava dávky přípravku ZEPATIER nevyžaduje. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B nebo C) je přípravek ZEPATIER kontraindikován (viz body 4.3 a 5.2).

Bezpečnost a účinnost přípravku ZEPATIER u pacientů po transplantaci jater nebyla stanovena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ZEPATIER u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Potahované tablety je nutno polykat celé, přičemž je lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B nebo C) (viz body 4.2 a 5.2).

Současné podávání s inhibitory transportní molekuly v bazolaterální membráně hepatocytu přenášející polypeptid 1B (organic anion transporting polypeptide 1B-OATP1B), jako je rifampicin, atazanavir, darunavir, lopinavir, sachinavir, tipranavir, kobicistat nebo cyklosporin (viz body 4.4 a 4.5).

Současné podávání s induktory cytochromu P450 3A (CYP3A) nebo P-glykoproteinu (P-gp), jako je efavirenz, fenytoin, karbamazepin, bosentan, etravirin, modafinil nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvýšení hladiny ALT

Míra pozdních zvýšení hladin ALT během léčby přímo souvisí s plasmatickou expozicí grazopreviru. Během klinických studií přípravku ZEPATIER s ribavirinem nebo bez něj došlo u < 1 % subjektů ke zvýšení hladin ALT z normálních hladin na více než 5násobek horní hranice normálu, (viz bod 4.8). Vyšší míry pozdních zvýšení hladin ALT se vyskytly u žen (2 % [11/652]), Asiatů (2 % [4/165]) a subjektů ve věku ≥ 65 let (2 % [3/187]) (viz body 4.8 a 5.2). K těmto pozdním zvýšením hladin ALT obvykle došlo v 8. týdnu léčby nebo později.

Před léčbou, v 8. týdnu léčby a v případě klinické indikace je nutno provést laboratorní vyšetření jaterních funkcí. U pacientů léčených po dobu 16 týdnů se ve 12. týdnu musí provést další laboratorní vyšetření jaterních funkcí.

- Pacienty je nutno poučit, aby se bezodkladně poradili se svým zdravotnickým pracovníkem, pokud se u nich objeví únava, slabost, ztráta chuti k jídlu, nauzea a zvracení, žloutenka nebo změny barvy stolice.
- Pokud se potvrdí zvýšení hladin ALT na více než 10násobek horní hranice normálu, je nutno zvážit vysazení přípravku ZEPATIER.
- Přípravek ZEPATIER je nutno vysadit, pokud je zvýšení hladiny ALT doprovázeno známkami nebo příznaky hepatitidy nebo zvýšením konjugovaného bilirubinu, alkalické fosfatázy nebo mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Genotypově specifická aktivita

Účinnost přípravku ZEPATIER nebyla prokázána u genotypů HCV 2, 3, 5 a 6. Přípravek ZEPATIER se u pacientů infikovaných těmito genotypy nedoporučuje.

Opakovaná léčba

Účinnost přípravku ZEPATIER u pacientů, kteří jím již byli léčeni nebo kteří již byli léčeni přípravky ze stejných tříd, do kterých patří přípravek ZEPATIER (inhibitory NS5A nebo inhibitory NS3/4A kromě telapreviru, simepreviru, bocepreviru), nebyla prokázána (viz bod 5.1).

Interakce s léčivými přípravky

Současné podávání přípravku ZEPATIER a inhibitorů OATP1B je kontraindikováno, protože může dojít k významnému zvýšení plasmatické koncentrace grazopreviru.

Současné podávání přípravku ZEPATIER a induktorů CYP3A nebo P-gp je kontraindikováno, protože může dojít k významnému snížení plasmatické koncentrace elbasviru a grazopreviru a může to vést ke sníženému terapeutickému účinku přípravku ZEPATIER (viz body 4.3, 4.5 a 5.2).

Současné užívání přípravku ZEPATIER a silných inhibitorů CYP3A zvyšuje koncentrace elbasviru a grazopreviru a současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Současná infekce HCV/HBV (virus hepatitidy B)

Byly zaznamenány případy, některé z nich fatální, reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV) během nebo po léčbě přímo působícími antiviroty. Screening HBV má být u každého pacienta proveden ještě před zahájením léčby. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV jsou vystaveni riziku reaktivace HBV, a proto mají být monitorováni a má jim být poskytnuta péče podle aktuálních standardních léčebných postupů.

Pediatrická populace

Použití přípravku ZEPATIER se u dětí a dospívajících mladších 18 let nedoporučuje, protože bezpečnost a účinnost nebyla u této populace stanovena.

Pomocné látky

Přípravek ZEPATIER obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, hereditárním deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy tento přípravek nemají užívat.

Přípravek ZEPATIER obsahuje 3,04 mmol (neboli 69,85 mg) sodíku v jedné dávce. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit přípravek ZEPATIER

Grazoprevir je substrátem lékových transportérů OATP1B. Současné podávání přípravku ZEPATIER s léčivými přípravky, které inhibují transportéry OATP1B je kontraindikováno, protože může vést k významnému zvýšení plasmatických koncentrací grazopreviru (viz body 4.3 a 4.4).

Elbasvir a grazoprevir jsou substráty CYP3A a P-gp. Současné podávání induktorů CYP3A nebo P-gp s přípravkem ZEPATIER je kontraindikováno, protože může snižovat plasmatické koncentrace elbasviru a grazopreviru, což může mít za následek snížení terapeutického účinku přípravku ZEPATIER (viz body 4.3 a 4.4).

Současné podávání přípravku ZEPATIER se silnými inhibitory CYP3A zvyšuje plasmatické koncentrace elbasviru a grazopreviru, přičemž současné podávání se nedoporučuje (viz tabulka 2 a bod 4.4). Předpokládá se, že současné podávání přípravku ZEPATIER s inhibitory P-gp bude mít na plasmatické koncentrace přípravku ZEPATIER minimální vliv.

Potenciál grazopreviru být substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (breast cancer resistance protein- BCRP) nelze vyloučit.

Potenciál přípravku ZEPATIER ovlivnit jiné léčivé přípravky

Elbasvir a grazoprevir jsou u lidí inhibitory lékového transportéru BCRP na úrovni střeva a mohou zvyšovat plasmatické koncentrace současně podávaných substrátů BCRP. U lidí není elbasvir *in vitro* inhibitorem CYP3A a grazoprevir je slabým inhibitorem CYP3A. Současné podávání s grazoprevirem nevedlo ke klinicky relevantním zvýšením expozic substrátům CYP3A. Proto není při současném podávání s přípravkem ZEPATIER nutná úprava dávkování substrátů CYP3A.

U lidí vykazuje elbasvir minimální inhibici intestinálního P-gp, přičemž nevyvolává klinicky relevantní zvýšení koncentrací digoxinu (což je substrát P-gp), kdy zvýšení plasmatického parametru AUC je 11 %. Podle údajů *in vitro* není grazoprevir inhibitorem P-gp. U lidí není elbasvir ani grazoprevir inhibitorem OATP1B. Podle údajů *in vitro* se klinicky významné interakce s přípravkem ZEPATIER jako inhibitorem jiných enzymů CYP, UGT1A1, esteráz (CES1, CES2 a CatA), OAT1, OAT3 a OCT2 nepředpokládají. Podle údajů *in vitro* nelze vyloučit potenciál grazopreviru inhibovat BSEP. Podle údajů *in vitro* není pravděpodobné, že by opakované podání elbasviru nebo grazopreviru vyvolávalo metabolizaci léčivých přípravků metabolizovaných isoformami CYP.

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Vzhledem k tomu, že se jaterní funkce může během léčby přípravkem ZEPATIER změnit, doporučuje se pečlivě monitorovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Interakce mezi přípravkem ZEPATIER a dalšími léčivými přípravky

Tabulka 2 uvádí seznam vyhodnocených nebo potenciálních interakcí s léčivými přípravky. Šipky směřující nahoru “↑” nebo dolů “↓” představují změnu expozice, která vyžaduje sledování nebo úpravu dávkování takové medikace, nebo při které se současné podávání nedoporučuje nebo je kontraindikováno. Neexistence klinicky relevantní změny v expozici je představována horizontální šipkou “↔”.

Popsané interakce léčivých přípravků jsou založeny na výsledcích studií provedených buď s přípravkem ZEPATIER nebo s elbasvirem (EBR) a grazoprevirem (GZR) jako jednotlivými léčivy, nebo jde o predikované interakce léčivých přípravků, které se mohou vyskytnout u elbasviru nebo grazopreviru. Tabulka nezahrnuje všechny možnosti.

Tabulka 2: Interakce a doporučené dávkování u jiných léčivých přípravků

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C ₁₂ nebo C ₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
LÉČIVA K TERAPII ONEMOCNĚNÍ SPOJENÝCH S PORUCHOU ACIDITY		
<i>Antagonisté H₂-receptoru</i>		
Famotidin (20 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednorázová dávka)/grazoprevir (100 mg jednorázová dávka)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C _{max} 1,11 (0,98; 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91; 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C _{max} 0,89 (0,71; 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97; 1,30)	Úprava dávkování není potřebná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C_{max}, C₁₂ nebo C₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>		
Pantoprazol (40 mg jednou denně)/elbasvir (50 mg jednorázová dávka)/grazoprevir (100 mg jednorázová dávka)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,93; 1,18) C _{max} 1,02 (0,92; 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92; 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C _{max} 1,10 (0,89; 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02; 1,34)	Úprava dávkování není potřebná.
<i>Antacida</i>		
Hydroxid hlinitý nebo hořečnatý; uhličitan vápenatý	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Úprava dávkování není potřebná.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin (0,25 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednou denně)	↔ Digoxin AUC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (inhibice P-gp)	Úprava dávkování není potřebná.
ANTIKOAGULANCIA		
Dabigatran-etexilát	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↑ Dabigatran (inhibice P-gp)	Pokud se podává s elbasvirem, mohou se koncentrace dabigatranu zvýšit, s možným zvýšeným rizikem krvácení. Doporučuje se klinické a laboratorní sledování.
Antagonisté vitamínu K	Interakce nebyly zkoumány.	Doporučuje se pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitamínu K, a to vzhledem ke změnám jaterní funkce během léčby přípravkem ZEPATIER.
ANTIKNVULZIVA		
Karbamazepin Fenytoin	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (indukce CYP3A nebo P-gp)	Současné podávání je kontraindikováno.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C_{max}, C₁₂ nebo C₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol		
(400 mg perorálně jednou denně)/elbasvir (50 mg jednorázová dávka)	↔ Elbasvir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60)	Současné podávání se nedoporučuje.
(400 mg perorálně jednou denně)/grazoprevir (100 mg jednorázová dávka)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (inhibice CYP3A)	
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ LÁTKY		
Rifampicin		
(600 mg i.v. jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednorázová dávka)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53)	Současné podávání je kontraindikováno.
(600 mg i.v. jednorázová dávka)/grazoprevir (200 mg jednorázová dávka)	↑ Grazoprevir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C _{max} 10,94 (8,92; 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40; 2,24) (inhibice OATP1B)	
(600 mg perorálně jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednorázová dávka)	↔ Elbasvir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C _{max} 1,29 (1,06; 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03; 1,43)	
(600 mg perorálně jednorázová dávka)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↑ Grazoprevir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C _{max} 6,52 (5,16; 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53) (inhibice OATP1B)	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C_{max}, C₁₂ nebo C₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
(600 mg perorálně jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ Grazoprevir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C _{max} 1,16 (0,82; 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07; 0,13) (inhibice OATP1B a indukce CYP3A)	
ANTIASTMATIKA		
Montelukast (10 mg jednorázová dávka)/grazoprevir (200 mg jednorázová dávka)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	Úprava dávkování není potřebná.
ANTAGONISTÉ ENDOTHELINU		
Bosentan	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (indukce CYP3A nebo P-gp)	Současné podávání je kontraindikováno.
ANTIVIROTIKA PROTI HCV		
Sofosbuvir (400 mg jednorázová dávka sofosbuviru)/elbasvir (50 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ Sofosbuvir AUC 2,43 (2,12; 2,79) C _{max} 2,27 (1,72; 2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05; 1,21) C _{max} 0,87 (0,78; 0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43; 1,63)	Úprava dávkování není potřebná.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakce nebyla studována. Předpokládá se: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (indukce CYP3A nebo P-gp)	Současné podávání je kontraindikováno.
ANTIVIROTIKA PROTI HBV A HIV: INHIBITORY NUKLEOS(T)IDOVÉ REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY		
Tenofovir-disoproxyl-fumarát		
(300 mg jednou denně)/elbasvir (50 mg jednou denně)	↔ Elbasvir AUC 0,93 (0,82; 1,05) C _{max} 0,88 (0,77; 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18; 1,05) ↔ Tenofovir AUC 1,34 (1,23; 1,47) C _{max} 1,47 (1,32; 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18; 1,41)	Úprava dávkování není potřebná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C_{max}, C₁₂ nebo C₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
(300 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ Grazoprevir AUC 0,86 (0,55; 1,12) C _{max} 0,78 (0,51; 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78; 1,01) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,09; 1,28) C _{max} 1,14 (1,04; 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10; 1,39)	
(300 mg jednou denně)/elbasvir (50 mg jednou denně)/grazoprevir (100 mg jednou denně)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	
Lamivudin Abakavir Entekavir	Interakce nebyla studována. <i>Předpokládá se:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudin ↔ Abakavir ↔ Entekavir	Úprava dávkování není potřebná.
Emtricitabin (200 mg jednou denně)	Interakce studována s elvitegravirem/kobicistatem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxyl-fumarátem (fixní kombinace) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C ₁₂ nebo C ₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY PROTEÁZY		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg jednou denně)/ritonavir (100 mg jednou denně/elbasvir (50 mg jednou denně)	↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51; 7,54) (kombinace mechanismů zahrnující inhibici CYP3A) ↔ Atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02; 1,29)	Současné podávání je kontraindikováno.
(300 mg jednou denně)/ritonavir (100 mg jednou denně/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C _{max} 6,24 (4,42; 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96; 17,02) (kombinace inhibice OATP1B a CYP3A) ↔ Atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C _{max} 1,12 (1,01; 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13; 2,34)	
Darunavir/ritonavir		
(600 mg dvakrát denně)/ritonavir (100 mg dvakrát denně/elbasvir (50 mg jednou denně)	↔ Elbasvir AUC 1,66 (1,35; 2,05) C _{max} 1,67 (1,36; 2,05) C ₂₄ 1,82 (1,39; 2,39) ↔ Darunavir AUC 0,95 (0,86; 1,06) C _{max} 0,95 (0,85; 1,05) C ₁₂ 0,94 (0,85; 1,05)	
(600 mg dvakrát denně)/ritonavir (100 mg dvakrát denně/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C _{max} 5,27 (4,04; 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33; 10,24) (kombinace inhibice OATP1B a CYP3A) ↔ Darunavir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) C ₁₂ 1,00 (0,85; 1,18)	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C ₁₂ nebo C ₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
Lopinavir/ritonavir		
(400 mg dvakrát denně)/ritonavir (100 mg dvakrát denně)/elbasvir (50 mg jednou denně)	↑ Elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C _{max} 2,87 (2,29; 3,58) C ₂₄ 4,58 (3,72; 5,64) (kombinace mechanismů zahrnující inhibici CYP3A) ↔ Lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) C ₁₂ 1,07 (0,97; 1,18)	
(400 mg dvakrát denně)/ritonavir (100 mg dvakrát denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↑ Grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C _{max} 7,31 (5,65; 9,45) C ₂₄ 21,70 (12,99; 36,25) (kombinace inhibice OATP1B a CYP3A) ↔ Lopinavir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C _{max} 0,97 (0,88; 1,08) C ₁₂ 0,97 (0,81; 1,15)	
Sachinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	Interakce nebyla studována. <i>Předpokládá se:</i> ↑ Grazoprevir (kombinace mechanismů zahrnující inhibici CYP3A)	
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: NENUKLEOSIDOVÉ INHIBITORY HIV REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY		
Efavirenz		
(600 mg jednou denně)/elbasvir (50 mg jednou denně)	↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C _{max} 0,55 (0,41; 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28; 0,59) (indukce CYP3A nebo P-gp) ↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C _{max} 0,74 (0,67; 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87; 0,96)	Současné podávání je kontraindikováno.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C_{max}, C₁₂ nebo C₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
(600 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↓Grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (indukce CYP3A nebo P-gp) ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirin	Interakce nebyla studována. <i>Předpokládá se:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (indukce CYP3A nebo P-gp)	Současné podávání je kontraindikováno.
Rilpivirin (25 mg jednou denně)/elbasvir (50 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C _{max} 1,07 (0,99; 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98; 1,11) ↔ Grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93; 1,07) ↔ Rilpivirin AUC 1,13 (1,07; 1,20) C _{max} 1,07 (0,97; 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)	Úprava dávkování není potřebná.
ANTIWIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY PŘENOSU ŘETĚZCE INTEGRÁZOU		
Dolutegravir (50 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C _{max} 0,97 (0,89; 1,05) C ₂₄ 0,98 (0,93; 1,03) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C _{max} 0,64 (0,44; 0,93) C ₂₄ 0,86 (0,79; 0,93) ↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C _{max} 1,22 (1,05; 1,40) C ₂₄ 1,14 (0,95; 1,36)	Úprava dávkování není potřebná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C_{max}, C₁₂ nebo C₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
Raltegravir		
(400 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednorázová dávka)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C_{max} 0,89 (0,61; 1,29) C₂₄ 0,80 (0,55; 1,16)</p> <p>↔ Raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C_{max} 1,09 (0,83; 1,44) C₁₂ 0,99 (0,80; 1,22)</p>	Úprava dávkování není potřebná.
(400 mg dvakrát denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	<p>↔ Grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C_{max} 0,85 (0,62; 1,16) C₂₄ 0,90 (0,82; 0,99)</p> <p>↔ Raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C_{max} 1,46 (0,78; 2,73) C₁₂ 1,47 (1,08; 2,00)</p>	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C ₁₂ nebo C ₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: OSTATNÍ		
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxyl-fumarát (fixní kombinace)		
elvitegravir (150 mg jednou denně)/kobicistat (150 mg jednou denně)/emtricitabin (200 mg jednou denně)/tenofovir-disoproxyl-fumarát (300 mg jednou denně)/elbasvir (50 mg jednou denně)/grazoprevir (100 mg jednou denně)	↑ Elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C _{max} 1,91 (1,77; 2,05) C ₂₄ 2,38 (2,19; 2,60) (inhibice CYP3A a OATP1B) ↑ Grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C _{max} 4,59 (3,70; 5,69) C ₂₄ 2,78 (2,48; 3,11) (inhibice CYP3A a OATP1B) ↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C _{max} 1,02 (0,93; 1,11) C ₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ Kobicistat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C _{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C _{max} 1,25 (1,14; 1,37) C ₂₄ 1,20 (1,15; 1,26)	Současné podávání je kontraindikováno.
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
Atorvastatin		
(20 mg jednorázová dávka)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↑ Atorvastatin AUC 3,00 (2,42; 3,72) C _{max} 5,66 (3,39; 9,45) (způsobeno primárně inhibicí střevního BCRP) ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C _{max} 1,26 (0,83; 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)	Dávka atorvastatinu nemá přesáhnout denní dávku 20 mg, pokud se podává současně s přípravkem ZEPATIER.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C_{max}, C₁₂ nebo C₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
(10 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↑ Atorvastatin AUC 1,94 (1,63; 2,33) C _{max} 4,34 (3,10; 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)	
Rosuvastatin		
(10 mg jednorázová dávka)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↑ Rosuvastatin AUC 1,59 (1,33; 1,89) C _{max} 4,25 (3,25; 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70; 0,91) (inhibice střevního BCRP) ↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C _{max} 1,13 (0,77; 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)	Dávka rosuvastatinu nemá přesáhnout denní dávku 10 mg, pokud se podává současně s přípravkem ZEPATIER.
(10 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↑ Rosuvastatin AUC 2,26 (1,89; 2,69) C _{max} 5,49 (4,29; 7,04) C ₂₄ 0,98 (0,84; 1,13) (inhibice střevního BCRP) ↔ Elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C _{max} 1,11 (0,99; 1,26) C ₂₄ 0,96 (0,86; 1,08) ↔ Grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C _{max} 0,97 (0,63; 1,50) C ₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)	
Fluvastatin Lovastatin Simvastatin	Interakce nebyla studována. <i>Předpokládá se:</i> ↑ Fluvastatin (způsobeno primárně inhibicí střevního BCRP) ↑ Lovastatin (inhibice CYP3A) ↑ Simvastatin (způsobeno primárně inhibicí střevního BCRP a inhibicí CYP3A)	Dávka fluvastatinu, lovastatinu nebo simvastatinu nemá přesáhnout denní dávku 20 mg, pokud se podává současně s přípravkem ZEPATIER.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C_{max}, C₁₂ nebo C₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
Pitavastatin (1 mg jednorázová dávka)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ Pitavastatin AUC 1,11 (0,91; 1,34) C _{max} 1,27 (1,07; 1,52) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C _{max} 0,72 (0,57; 0,92) C ₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)	Úprava dávkování není potřebná.
Pravastatin (40 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ Pravastatin AUC 1,33 (1,09; 1,64) C _{max} 1,28 (1,05; 1,55) ↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C _{max} 0,97 (0,89; 1,05) C ₂₄ 0,97 (0,92; 1,02) ↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C _{max} 1,42 (1,00; 2,03) C ₂₄ 1,07 (0,99; 1,16)	Úprava dávkování není potřebná.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin (400 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C _{max} 1,95 (1,84; 2,07) C ₂₄ 2,21 (1,98; 2,47) ↑ Grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C _{max} 17,00 (12,94; 22,34) C ₂₄ 3,39 (2,82; 4,09) (zčásti v důsledku inhibice OATP1B a CYP3A) ↔ Cyklosporin AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,90 (0,85; 0,97) C ₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)	Současné podávání je kontraindikováno.
Mofetil-mykofenolát (1,000 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C _{max} 1,07 (0,98; 1,16) C ₂₄ 1,05 (0,97; 1,14) ↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C _{max} 0,58 (0,42; 0,82) C ₂₄ 0,97 (0,89; 1,06) ↔ Kyselina mykofenolová AUC 0,95 (0,87; 1,03) C _{max} 0,85 (0,67; 1,07)	Úprava dávkování není potřebná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C_{max}, C₁₂ nebo C₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
<p>Prednison (40 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)</p>	<p>↔ Elbasvir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16; 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10; 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ Prednison AUC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ Prednisolon AUC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)</p>	<p>Úprava dávkování není potřebná.</p>
<p>Takrolimus (2 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)</p>	<p>↔ Elbasvir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88; 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83; 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87; 1,02)</p> <p>↑ Takrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52; 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49; 1,94)</p> <p>(inhibice CYP3A)</p>	<p>Při zahájení současného podávání se doporučuje časté monitorování koncentrací takrolimu v plné krvi, změn renálních funkcí a nežádoucích účinků spojených s takrolimem.</p>
INHIBITOR KINÁZY		
<p>Sunitinib</p>	<p>Interakce nebyla studována. <i>Předpokládá se:</i> ↑ sunitinib (pravděpodobně v důsledku inhibice střevního BCRP)</p>	<p>Současné podávání přípravku ZEPATIER se sunitinibem může zvýšit koncentrace sunitinibu, což může vést ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků spojených se sunitinibem. Nutno užívat s opatrností; může být nutná úprava dávky sunitinibu.</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C ₁₂ nebo C ₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
<i>SUBSTITUČNÍ LÉČBA OPIOIDY</i>		
Buprenorfin/naloxon		
(8 mg/2 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednorázová dávka)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C _{max} 1,13 (0,87; 1,46) C ₂₄ 1,22 (0,99; 1,51) ↔ Buprenorfin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C _{max} 0,94 (0,82v 1,08) C ₂₄ 0,98 (0,88v 1,09) ↔ Naloxon AUC 0,88 (0,76, 1,02) C _{max} 0,85 (0,66, 1,09)	Úprava dávkování není potřebná.
(8-24 mg/2 - 6 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C _{max} 0,76 (0,40; 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54; 0,88) ↔ Buprenorfin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C _{max} 0,90 (0,76; 1,07)	
Methadon		
(20-120 mg jednou denně)/elbasvir (50 mg jednou denně)	↔ R-methadon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C _{max} 1,07 (0,95; 1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96; 1,26) ↔ S-methadon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C _{max} 1,09 (0,95; 1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)	Úprava dávkování není potřebná.
(20 - 150 mg jednou denně)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ R-methadon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C _{max} 1,03 (0,96; 1,11) ↔ S-methadon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C _{max} 1,15 (1,07; 1,25)	
<i>PERORÁLNÍ KONTRACEPTIVA</i>		
Ethinylestradiol (EE) / levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg EE/0,15 mg LNG jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednou denně)	↔ 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)	Úprava dávkování není potřebná.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vlivy na hladiny léčivého přípravku. Průměrný poměr hodnot (90% interval spolehlivosti) AUC, C_{max}, C₁₂ nebo C₂₄ (pravděpodobný mechanismus interakce)	Doporučení ohledně současného podávání s přípravkem ZEPATIER
(0,03 mg EE/0,15 mg LNG jednorázová dávka)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ 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)	
LÁTKY VÁZAJÍCÍ FOSFÁT		
Kalcium-acetát (2 668 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednorázová dávka)/grazoprevir (100 mg jednorázová dávka)	↔ Elbasvir AUC 0,92 (0,75; 1,14) C _{max} 0,86 (0,71; 1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70; 1,09) ↔ Grazoprevir AUC 0,79 (0,68; 0,91) C _{max} 0,57 (0,40; 0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61; 0,99)	Úprava dávkování není potřebná.
Sevelamer-karbonát (2 400 mg jednorázová dávka)/elbasvir (50 mg jednorázová dávka)/grazoprevir (100 mg jednorázová dávka)	↔ Elbasvir AUC 1,13 (0,94; 1,37) C _{max} 1,07 (0,88; 1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02; 1,45) ↔ Grazoprevir AUC 0,82 (0,68; 0,99) C _{max} 0,53 (0,37; 0,76) C ₂₄ 0,84 (0,71; 0,99)	
SEDATIVA		
Midazolam (2 mg jednorázová dávka)/grazoprevir (200 mg jednou denně)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Úprava dávkování není potřebná.
STIMULANCIA		
Modafinil	Interakce nebyla studována. <i>Předpokládá se:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (indukce CYP3A nebo P-gp)	Současné podávání je kontraindikováno.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Pokud se přípravek ZEPATIER podává současně s ribavirinem, platí informace o ribavirinu ohledně antikoncepce, těhotenských testů, těhotenství, kojení a fertility rovněž pro tento kombinovaný režim (další informace o současně podávaných léčivých přípravcích naleznete v příslušných souhrnech údajů o přípravku).

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Pokud se přípravek ZEPATIER používá v kombinaci s ribavirinem, musí během léčby a po určité době po jejím ukončení ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři používat účinnou formu antikoncepce.

Těhotenství

S přípravkem ZEPATIER nebyly u těhotných žen provedeny žádné odpovídající a dobře kontrolované studie. Studie na zvířatech škodlivé účinky ohledně reprodukční toxicity nenaznačují. Jelikož reprodukční studie na zvířatech nejsou vždy prediktivní, pokud jde o odpověď u lidí, smí se přípravek ZEPATIER používat pouze pokud potenciální přínos převažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Není známo, zda se elbasvir nebo grazoprevir a jejich metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje získané na zvířatech prokázaly vylučování elbasviru a grazopreviru do mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku ZEPATIER.

Fertilita

O účincích elbasviru a grazopreviru na fertilitu nejsou k dispozici žádné údaje získané na lidech. Studie na zvířatech při expozicích elbasviru a grazopreviru vyšších, než jsou expozice u lidí při doporučeném klinickém dávkování, škodlivé účinky elbasviru nebo grazopreviru na fertilitu neprokazují (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že by přípravek ZEPATIER (podáván samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem) měl vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je nutno informovat, že během léčby přípravkem ZEPATIER byla hlášena únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku ZEPATIER byla hodnocena na základě 3 placebem kontrolovaných studií a 7 nekontrolovaných klinických hodnoceních fáze 2 a 3 u přibližně 2 000 subjektů s chronickou infekcí virem hepatitidy C s kompenzovaným onemocněním jater (s cirhózou nebo bez ní).

V klinických studiích byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (více než 10 %) únava a bolest hlavy. Méně než 1 % subjektů léčených přípravkem ZEPATIER s ribavirinem nebo bez ribavirinu mělo závažné nežádoucí účinky (bolesti břicha, tranzitorní ischemická ataka a anemie). Méně než 1 % subjektů léčených přípravkem ZEPATIER s ribavirinem nebo bez ribavirinu léčbu v důsledku nežádoucích účinků vysadilo trvale. Četnost závažných nežádoucích účinků a ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků u subjektů s kompenzovanou cirhózou byla srovnatelná s četností pozorovanou u subjektů bez cirhózy.

Při hodnocení elbasviru/grazopreviru v kombinaci s ribavirinem byly nejčastější nežádoucí účinky kombinované léčby elbasvir/grazoprevir + ribavirin konzistentní se známým bezpečnostním profilem ribavirinu.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny u pacientů užívajících přípravek ZEPATIER bez ribavirinu po dobu 12 týdnů. Nežádoucí účinky jsou dále seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti. Četnosti jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky zjištěné u přípravku ZEPATIER*

Četnost	Nežádoucí účinky
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Časté	snížení chuti k jídlu
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Časté	insomnie, úzkost, deprese
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté	bolest hlavy
Časté	závratě
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Časté	nauzea, průjem, zácpa, bolest v horní části břicha, bolest břicha, sucho v ústech, zvracení
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň:</i>	
Časté	svědění, alopecie
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň:</i>	
Časté	artralgie, myalgie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Velmi časté	únava
Časté	astenie, podrážděnost

*Na základě souhrnných údajů od pacientů léčených přípravkem ZEPATIER po dobu 12 týdnů bez ribavirinu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Laboratorní abnormality

Změny ve vybraných laboratorních parametrech jsou popsány v tabulce 4.

Tabulka 4: Vybrané laboratorní abnormality, které se objevily během léčby

Laboratorní parametry	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALT (IU/l)	
5,1-10,0 × ULN [†] (Stupeň 3)	6 (0,7 %)
>10,0 × ULN (Stupeň 4)	6 (0,7 %)
Celkový bilirubin (mg/dl)	
2,6-5,0 × ULN (Stupeň 3)	3 (0,4 %)
>5,0 × ULN (Stupeň 4)	0

*Na základě souhrnných údajů od pacientů léčených přípravkem ZEPATIER po dobu 12 týdnů bez ribavirinu.

[†]ULN: Horní hranice normálních hodnot podle testovací laboratoře.

Pozdní zvýšení hladiny sérové ALT

Během klinických hodnocení přípravku ZEPATIER s ribavirinem nebo bez něj, bez ohledu na trvání léčby, došlo u $< 1\%$ (13/1 690) subjektů ke zvýšení ALT z normálních hodnot na více než 5násobek horní hranice normálu, obecně v 8. týdnu léčby nebo později (průměrná doba nástupu 10 týdnů,

rozmezí 6 - 12 týdnů). Tato pozdní zvýšení ALT byla obvykle asymptomatická. Většina pozdních zvýšení ALT vymizela během probíhající léčby přípravkem ZEPATIER nebo po dokončení léčby (viz bod 4.4). Četnost pozdních zvýšení ALT byla vyšší u subjektů s vyššími plasmatickými koncentracemi grazopreviru (viz body 4.4, 4.5 a 5.2). Incidence pozdních zvýšení ALT nebyla trváním léčby ovlivněna. Cirhóza nebyla rizikovým faktorem pozdního zvýšení ALT. Méně než u 1 % subjektů léčených přípravkem ZEPATIER s ribavirinem nebo bez něj bylo během léčby zjištěno zvýšení ALT na > 2,5 - 5násobek horní hranice normálu; kvůli těmto zvýšením ALT nedošlo k žádnému ukončení léčby.

Pediatrická populace

K dispozici nejsou žádné údaje.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním přípravku ZEPATIER u lidí jsou omezené. Nejvyšší dávka elbasviru byla 200 mg jednou denně po dobu 10 dní a nejvyšší jednorázová dávka byla 800 mg. Nejvyšší dávka grazopreviru byla 1 000 mg jednou denně po dobu 10 dní a nejvyšší jednorázová dávka byla 1 600 mg. U těchto studií na zdravých dobrovolnících byly nežádoucí účinky, pokud jde o četnost a závažnost, podobné nežádoucím účinkům hlášeným ve skupinách léčených placebem.

Při předávkování se doporučuje pacienta sledovat na známky a příznaky nežádoucích účinků a nasadit příslušnou symptomatickou léčbu.

Hemodialýza elbasvir ani grazoprevir neodstraňuje. Nepředpokládá se, že by se elbasvir a grazoprevir odstraňovaly peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémové použití; přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AX68

Mechanismus účinku

Přípravek ZEPATIER kombinuje dvě přímá antivirotika s různými mechanismy účinku a nepřekrývajícími se profily rezistence, jež jsou zaměřena proti HCV na několika stupních životního cyklu viru.

Elbasvir je inhibítozem NS5A viru hepatitidy C, který je nezbytný k replikaci virové RNA a sestavení virionu.

Grazoprevir je inhibítozem proteázy NS3/4A viru hepatitidy C, která je nezbytná k proteolytickému štěpení polyproteinu kódovaného HCV (na zralé formy proteinů NS3, NS4A, NS4B, NS5A a NS5B) a je nezbytná k replikaci viru. V biochemickém stanovení inhiboval grazoprevir proteolytickou aktivitu rekombinantních proteázových enzymů NS3/4A u genotypů HCV 1a, 1b, 3 a 4a s hodnotami IC50 v rozmezí od 4 do 690 pM.

Protivirová aktivita

V tabulce 5 jsou uvedeny hodnoty EC₅₀ elbasviru a grazopreviru proti replikonům o úplné délce nebo proti chiméřním replikonům kódujícím sekvence NS5A nebo NS3 z referenčních sekvencí a klinických izolátů.

Tabulka 5: Aktivity elbasviru a grazopreviru u referenčních sekvencí a klinických izolátů GT1a, GT1b a GT4 v replikonu buněk

	Elbasvir	Grazoprevir
Reference	EC₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Klinické izoláty	Medián EC₅₀ (rozmezí) 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
Počet testovaných izolátů: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Rezistence

V buněčné kultuře

V buněčné kultuře u genotypů 1a, 1b a 4 byly vybrány replikony HCV se sníženou citlivostí k elbasviru a grazopreviru.

Pokud jde o elbasvir, u replikonů HCV genotypu 1a snižovaly jednobodové substituce v NS5A Q30D/E/H/R, L31M/V a Y93C/H/N antivirovou aktivitu elbasviru 6-2 000krát. U replikonů genotypu 1b snižovaly jednobodové substituce v NS5A L31F a Y93H antivirovou aktivitu elbasviru 17krát. U replikonů genotypu 4 snižovaly jednobodové substituce v NS5A L30S, M31V a Y93H antivirovou aktivitu elbasviru 3 - 23krát. Obecně platí, že u genotypů HCV 1a, 1b nebo 4 kombinace substitucí souvisejících s rezistencí k elbasviru antivirovou aktivitu elbasviru dále snižovaly.

Pokud jde o grazoprevir, u replikonů HCV genotypu 1a snižovaly jednobodové substituce v NS3 D168A/E/G/S/V antivirovou aktivitu grazopreviru 2 - 81krát. U replikonů genotypu 1b snižovaly jednobodové substituce v NS3 F43S, A156S/T/V a D168A/G/V antivirovou aktivitu grazopreviru 3 - 375krát. U replikonů genotypu 4 snižovala jednobodová substituce v NS3 D168A/V antivirovou aktivitu grazopreviru 110 - 320krát. Obecně platí, že u replikonů genotypů HCV 1a, 1b nebo 4 kombinace substitucí souvisejících s rezistencí k grazopreviru antivirovou aktivitu grazopreviru dále snižovaly.

V klinických studiích

V souhrnné analýze subjektů léčených režimy obsahujícími elbasvir/grazoprevir nebo elbasvir + grazoprevir s ribavirinem nebo bez něj v klinických studiích fáze 2 a 3 byly u 50 subjektů, u kterých došlo k virologickému selhání a u kterých byly k dispozici údaje o následcích (6 s virologickým selháním během léčby, 44 s relapsem po léčbě), provedeny analýzy rezistence.

Substituce vznikající během léčby, pozorované u virových populací těchto subjektů podle genotypů, jsou uvedeny v tabulce 6. Substituce vznikající během léčby byly detekovány u obou proteinů HCV, na něž jsou složky přípravku zaměřeny, u 23/37 (62 %) subjektů genotypu 1a, 1/8 (13 %) subjektů genotypu 1b a 2/5 (40 %) subjektů genotypu 4.

Tabulka 6: Substitute aminokyselin vznikající během léčby v souhrnné analýze režimů přípravku ZEPATIER s ribavirinem nebo bez něj v klinických studiích fáze 2 a fáze 3

Cíl	Vznikající substitute aminokyselin	Genotyp 1a N = 37 % (n)	Genotyp 1b N = 8 % (n)	Genotyp 4 N = 5 % (n)
NS5A	Kterákoli z následujících substitucí v 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	Kterákoli z následujících substitucí v 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)

*Referenčními sekvencemi v NS5A na aminokyselině 28 jsou M (genotyp 1a) a L (genotyp 1b a genotyp 4a a 4d).

[†]Referenčními sekvencemi v NS5A na aminokyselině 31 jsou L (genotyp 1a a genotyp 1b) a M (genotyp 4a a 4d).

[‡]Referenčními sekvencemi v NS5A na aminokyselině 58 jsou H (genotyp 1a) a P (genotyp 1b a genotyp 4a a 4d).

Zkřížená rezistence

Elbasvir je *in vitro* aktivní proti NS5A genotypu 1a se substitucemi M28V a Q30L, genotypu 1b se substitucemi L28M/V, R30Q, L31V, Y93C a genotypu 4 se substitucí M31V, kdy tyto substitute přinášejí rezistenci k jiným inhibitorům NS5A. Obecně platí, že jiné substitute v NS5A, které přinášejí rezistenci k inhibitorům NS5A, mohou rovněž přinášet rezistenci k elbasviru. Substitute v NS5A, které přinášejí rezistenci k elbasviru, mohou snižovat antivirovou aktivitu jiných inhibitorů NS5A.

Grazoprevir je *in vitro* aktivní proti následujícím substitucím v NS3 genotypu 1a, které přinášejí rezistenci k jiným inhibitorům proteázy NS3/4A: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Grazoprevir je *in vitro* aktivní proti následujícím substitucím v NS3 genotypu 1b, které přinášejí rezistenci k jiným

inhibitorům proteázy NS3/4A: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Některé substituce v NS3 na pozicích A156 a D168 přinášejí sníženou antivirovou aktivitu grazopreviru i jiných inhibitorů proteázy NS3/4A.

Substituce související s rezistencí k inhibitorům NS5B neovlivňují aktivitu elbasviru nebo grazopreviru.

Perzistence substitucí souvisejících s rezistencí

Perzistence substitucí aminokyselin v NS5A, respektive v NS3, objevujících se při léčbě elbasvirem, respektive grazoprevirem, byla hodnocena u subjektů infikovaných genotypem 1 ve studiích fáze 2 a 3, kde u viru během léčby došlo v cílovém proteinu k substitucím souvisejícím s rezistencí a u nichž byly k dispozici údaje za dobu nejméně 24 týdnů po léčbě za použití populačního (nebo Sangerova) sekvenování.

Virové populace se substitucemi v NS5A souvisejícími s rezistencí vznikající během léčby byly obecně více perzistentní, než substituce související s rezistencí v NS3. U subjektů infikovaných genotypem 1a substituce v NS5A související s rezistencí přetrvávaly ve 12 týdnu následného pozorování na detekovatelných hladinách u 95 % (35/37) subjektů a u 100 % (9/9) subjektů s údaji z následného pozorování ve 24. týdnu. U subjektů infikovaných genotypem 1b přetrvávaly ve 12. týdnu následného pozorování substituce v NS5A související s rezistencí na detekovatelných hladinách u 100 % (7/7) subjektů a ve 24. týdnu následného pozorování u 100 % (3/3) subjektů.

U subjektů infikovaných genotypem 1a substituce v NS3 související s rezistencí přetrvávaly ve 24. týdnu následného pozorování na detekovatelných hladinách u 31 % (4/13) subjektů. U subjektů infikovaných genotypem 1b ve 24. týdnu následného pozorování přetrvávaly substituce v NS3 související s rezistencí u 50 % (1/2) subjektů.

V důsledku omezeného počtu subjektů infikovaných genotypem 4, u kterých během léčby došlo k substitucím v NS5A a NS3 souvisejícím s rezistencí, nemohly být u tohoto genotypu stanoveny trendy v perzistenci substitucí, ke kterým došlo během léčby.

Dlouhodobý klinický dopad vzniku nebo přetrvávání virů se substitucemi souvisejícími s rezistencí proti přípravku ZEPATIER není znám.

Vliv výchozího polymorfismu HCV na odpověď na léčbu

V souhrnných analýzách subjektů, které dosáhly SVR12 nebo splňovaly kritéria pro virologické selhání, byla hodnocena prevalence a vliv polymorfismů NS5A (včetně M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D a Y93C/H/N) a polymorfismů NS3 (substituce v polohách 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 a 175), které znamenají více než 5násobné snížení antivirové aktivity elbasviru nebo grazopreviru bylo hodnoceno *in vitro*. Rozdíly pozorované mezi léčebnými režimy u specifických populací pacientů v přítomnosti nebo nepřítomnosti polymorfismů NS5A nebo NS3 při zařazení do studie jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7: SVR u subjektů infikovaných GT1a-, GT1b- nebo u již léčených subjektů infikovaných GT4 nesoucích při zařazení do studie polymorfismy NS5A nebo NS3

	SVR12 podle léčebného režimu			
	ZEPATIER, 12 týdnů		ZEPATIER + RBV, 16 týdnů	
Populace pacientů	Subjekty bez polymorfismů NS5A při zařazení do studie,* % (n/N)	Subjekty s polymorfismy NS5A při zařazení do studie,* % (n/N)	Subjekty bez polymorfismů NS5A při zařazení do studie,* % (n/N)	Subjekty s polymorfismy NS5A při zařazení do studie,* % (n/N)
GT1a[†]	97 % (464/476)	53 % (16/30)	100 % (51/51)	100 % (4/4)
GT1b[‡]	99 % (259/260)	92 % (36/39)		
	Subjekty bez polymorfismů NS3 při zařazení do studie,[¶] % (n/N)	Subjekty s polymorfismy NS3 při zařazení do studie,[¶] % (n/N)		
GT4 (již léčení)[#]	86 % (25/29)	100 % (7/7)		

*Polymorfismy NS5A (přinášejí > 5násobné snížení potence elbasviru) zahrnovaly M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D a Y93C/H/N
[†]Celková prevalence subjektů infikovaných GT1a s výchozími polymorfismy NS5A byla v souhrnné analýze 7 % (55/825)
[‡]Celková prevalence subjektů infikovaných GT1b s výchozími polymorfismy NS5A byla v souhrnné analýze 14 % (74/540)
[¶]Za polymorfismy NS3 se považovaly všechny substituce aminokyselin v polohách 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 a 175
[#]Celková prevalence subjektů infikovaných GT4 s výchozími polymorfismy NS3 byla v souhrnné analýze 19 % (7/36)

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost kombinace elbasvir/grazoprevir (podávané současně jako kombinace fixní dávky; EBR/GZR) nebo elbasvir + grazoprevir (podávané současně jako samostatné látky; EBR+GRZ) byla hodnocena v 8 klinických studiích u přibližně 2 000 subjektů (viz tabulka 8).

Tabulka 8: Studie provedené s přípravkem ZEPATIER

Studie	Populace	Ramena a trvání studie (počet léčných subjektů)	Další podrobnosti o studii
C-EDGE TN (dvojitě zaslepená)	GT 1, 4, 6 TN s cirhózou nebo bez ní	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR* po dobu 12 týdnů (N=316) Placebo po dobu 12 týdnů (N=105) 	Placebem kontrolovaná studie, kde byly subjekty randomizovány v poměru 3:1 do: EBR/GZR po dobu 12 týdnů (ihned léčená skupina) nebo placebo po dobu 12 týdnů následovaná otevřenou léčbou EBR/GZR po dobu 12 týdnů (skupina „deferred treatment“)
C-EDGE COINFECTION (otevřená)	GT 1, 4, 6 TN s cirhózou nebo bez ní Koinfekce HCV/HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR po dobu 12 týdnů (N=218) 	
C-SURFER (dvojitě zaslepená)	GT 1 TN nebo TE s cirhózou nebo bez ní Chronické onemocnění ledvin	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* po dobu 12 týdnů (N=122) Placebo po dobu 12 týdnů (N=113) 	Placebem kontrolovaná studie u subjektů s chronickým onemocněním ledvin stupně 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²) nebo stupně 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²), včetně subjektů na hemodialýze. Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 do jedné z následujících léčebných skupin: EBR + GZR po dobu 12 týdnů (ITG) nebo placebo po dobu 12 týdnů, následovala otevřená léčba EBR/GZR po dobu 12 týdnů (skupina s odloženou léčbou). Navíc 11 subjektů dostávalo otevřenou léčbu EBR + GZR po dobu 12 týdnů (rameno s intenzivním hodnocením farmakokinetiky).
C-WORTHY (otevřená)	GT 1, 3 TN s cirhózou nebo bez ní TE nuloví respondéři s cirhózou nebo bez ní TN koinfikovaní HCV/HIV-1 bez cirhózy	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* po dobu 8, 12 nebo 18 týdnů (N=31, 136, respektive 63) EBR* + GZR* + RBV† po dobu 8, 12 nebo 18 týdnů (N=60, 152, respektive 65) 	<p>Víceramenná studie s více stupni.</p> <p>Subjekty infikované GT 1b bez cirhózy byly randomizovány v poměru 1:1 do skupin léčených EBR + GZR s RBV nebo bez něj po dobu 8 týdnů.</p> <p>Dosud neléčené subjekty infikované GT 3 bez cirhózy byly randomizovány do skupin léčených EBR + GZR s RBV po dobu 12 nebo 18 týdnů.</p> <p>Dosud neléčené subjekty infikované GT 1 s cirhózou nebo bez ní (s koinfekcí HCV/HIV-1 nebo bez ní) nebo které nereagovaly na léčbu peg-IFN + RBV, byly randomizovány do skupin léčených EBR + GZR s RBV nebo bez něj po dobu 8, 12 nebo 18 týdnů.</p>

Studie	Populace	Ramena a trvání studie (počet léčených subjektů)	Další podrobnosti o studii
C-SCAPE (otevřená)	GT 4, 6 TN bez cirhózy	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* po dobu 12 týdnů (N=14) • EBR* + GZR* + RBV† po dobu 12 týdnů (N=14) 	Subjekty byly do ramen studie randomizovány v poměru 1:1.
C-EDGE TE (otevřená)	GT 1, 4, 6 TE s cirhózou nebo bez ní a s koinfekcí HCV/HIV-1 nebo bez ní	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR po dobu 12 nebo 16 týdnů (N=105, respektive 105) • EBR/GZR + RBV† po dobu 12 nebo 16 týdnů (N=104, respektive 106) 	Subjekty byly do ramen studie randomizovány v poměru 1:1:1:1.
C-SALVAGE (otevřená)	GT 1 TE režimem léčby inhibítorem proteázy HCV‡ s cirhózou nebo bez ní	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* + RBV† po dobu 12 týdnů (N=79) 	Subjekty, u kterých selhala předchozí léčba boceprevirem, simeprevirem nebo telaprevirem v kombinaci s peg-IFN + RBV dostávaly EBR + GZR s RBV po dobu 12 týdnů.
C-EDGE COSTAR (dvojitě zaslepená)	GT 1, 4, 6 TN s cirhózou nebo bez ní Léčba opiátovým agonistou	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR po dobu 12 týdnů (N=201) • Placebo po dobu 12 týdnů (N=100) 	Placebem kontrolovaná studie, kde subjekty byly randomizovány v poměru 2:1 do skupiny léčené EBR/GZR po dobu 12 týdnů (ITG) nebo do skupiny léčené placebem po dobu 12 týdnů, následovala otevřená léčba s EBR/GZR po dobu 12 týdnů (skupina s odloženou léčbou). Pozitivní test na drogy v moči neměl za následek nezařazení subjektu do studie ani jeho vyloučení ze studie.

GT = Genotyp

TN = dosud neléčení

TE = již léčení (selhala u nich předchozí léčba interferonem [IFN] nebo peginterferonem alfa [peg-IFN] s ribavirinem nebo bez něj (RBV) nebo předchozí léčbu nesnášeli)

* EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = podávány současně jako kombinace fixní dávky; EBR + GZR = podávány současně jako oddělené samostatné látky

†RBV byl podáván v celkové denní dávce 800 mg - 1 400 mg podle tělesné hmotnosti (viz bod 4.2)

‡ Selhala předchozí léčba boceprevirem, telaprevirem nebo simeprevirem v kombinaci s peg-IFN + RBV

Ve všech studiích byla primárním kritériem hodnocení setrvalá virologická odpověď (SVR), která byla definována jako RNA HCV nižší než spodní limit kvantifikace (LLOQ: 15 HCV RNA IU/ml s výjimkou studií C-WORTHY a C-SCAPE [25 HCV RNA IU/ml]) za 12 týdnů po ukončení léčby (SVR12).

U subjektů infikovaných genotypem 1b/1jiný byl medián věku 55 let (rozmezí: 22 - 82); 61 % byli muži; 60 % byli běloši; 20 % byli černoši nebo Afroameričané; 6 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; 82 % byly dosud neléčené subjekty; 18 % byly již léčené subjekty; průměrná hodnota indexu tělesné hmotnosti byla 26 kg/m²; 64 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší než 800 000 IU/ml; 22 % mělo cirhózu; 71 % mělo alely non-C/C IL28B (CT nebo TT); 18 % mělo koinfekci HCV/HIV 1.

Výsledky léčby u subjektů infikovaných genotypem 1b léčených 12 týdnů kombinací elbasvir/grazoprevir jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9: SVR u subjektů[†] infikovaných genotypem 1b[†]

Výchozí charakteristiky	SVR	
	EBR s GZR po 12 týdnů (N = 312)	
Celková SVR	96 % (301/312)	
Výsledek u subjektů bez SVR		
Virologické selhání během léčby*	0 % (0/312)	
Recidiva	1 % (4/312)	
Jiné [‡]	2 % (7/312)	
SVR podle stavu cirhózy		
Bez cirhózy	95 % (232/243)	
S cirhózou	100 % (69/69)	

[†]Zahrnuje 4 subjekty infikované genotypem 1 jiných podtypů než je 1a nebo 1b.

[‡]Zahrnuje subjekty ze studií C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY a C-SURFER.

*Zahrnuje subjekty s virologickým průlomem.

[‡]Pojem Jiné zahrnuje subjekty, které léčbu ukončily v důsledku nežádoucího účinku, nemožnosti následného pozorování nebo vystoupení ze studie.

U subjektů infikovaných genotypem 1a byl medián věku 54 let (rozmezí: 19 - 76); 71 % byli muži; 71 % byli běloši; 22 % byli černoši nebo Afroameričané; 9 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; 74 % byly dosud neléčené subjekty; 26 % byly již léčené subjekty; průměrná hodnota indexu tělesné hmotnosti byla 27 kg/m²; 75 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší než 800 000 IU/ml; 23 % mělo cirhózu; 72 % mělo alely non-C/C IL28B (CT nebo TT); 30 % mělo koinfekci HCV/HIV-1.

Výsledky léčby u subjektů infikovaných genotypem 1a léčených 12 týdnů kombinací elbasvir/grazoprevir nebo 16 týdnů kombinací elbasvir/grazoprevir s ribavirinem jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: SVR u subjektů[†] infikovaných genotypem 1a

Výchozí charakteristiky	SVR	
	EBR s GZR 12 týdnů N=519	EBR s GZR + RBV 16 týdnů N=58
Celková SVR	93 % (483/519)	95 % (55/58)
Výsledek u subjektů bez SVR		
Virologické selhání během léčby*	1 % (3/519)	0 % (0/58)
Relaps	4 % (23/519)	0 % (0/58)
Jiné [‡]	2 % (10/519)	5 % (3/58)
SVR podle stavu cirhózy		
Bez cirhózy	93 % (379/408)	92 % (33/36)
S cirhózou	94 % (104/111)	100 % (22/22)
SVR podle přítomnosti polymorfismů NS5A souvisejících s rezistencí při vstupu do studie ^{†, §}		

Výchozí charakteristiky	SVR	
	EBR s GZR 12 týdnů N=519	EBR s GZR + RBV 16 týdnů N=58
Nepřítomny	97 % (464/476)	100 % (51/51)
Přítomny	53 % (16/30)	100 % (4/4)
SVR podle výchozích hodnot RNA HCV		
<=800 000 IU/ml	98 % (135/138)	100 % (9/9)
>800 000 IU/ml	91 % (348/381)	94 % (46/49)

*Zahrnuje subjekty ze studií C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY a C-SURFER.

*Zahrnuje subjekty s virologickým průlomem.

‡Pojem Jiné zahrnuje subjekty, které léčbu ukončily v důsledku nežádoucího účinku, nemožnosti následného pozorování nebo vystoupení ze studie.

†Zahrnuje subjekty s výchozími sekvenčními údaji a které buď dosáhly setrvalé virologické odpovědi ve 12. týdnu nebo splňovaly kritéria pro virologické selhání.

§Polymorfismy GT1a NS5A: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D a Y93C/H/N.

U subjektů infikovaných genotypem 4 byl medián věku 51 let (rozmezí: 28 - 75); 66 % byli muži; 88 % byli běloši; 8 % byli černoši nebo Afroameričané; 11 % byli Hispánci nebo Latinoameričané; 77 % byly dosud neléčené subjekty; 23 % byly již léčené subjekty; průměrná hodnota indexu tělesné hmotnosti byla 25 kg/m²; 56 % mělo výchozí hladiny RNA HCV vyšší než 800 000 IU/ml; 22 % mělo cirhózu; 73 % mělo alely non-C/C IL28B (CT nebo TT); 40 % mělo koinfekci HCV/HIV-1.

Výsledky léčby u subjektů infikovaných genotypem 4 léčených 12 týdnů kombinací elbasvir/grazoprevir nebo 16 týdnů kombinací elbasvir/grazoprevir s ribavirinem jsou uvedeny v tabulce 11.

Tabulka 11: SVR u subjektů¹ infikovaných genotypem 4

Výchozí charakteristiky	SVR	
	EBR s GZR 12 týdnů N=65	EBR s GZR + RBV 16 týdnů N=8
Celková SVR	94 % (61/65)	100 % (8/8)
Výsledek u subjektů bez SVR		
Virologické selhání během léčby*	0 % (0/65)	0 % (0/8)
Relaps [†]	3 % (2/65)	0 % (0/8)
Jiné [‡]	3 % (2/65)	0 % (0/8)
SVR podle stavu cirhózy		
Bez cirhózy [§]	96 % (51/53)	100 % (4/4)
S cirhózou	83 % (10/12)	100 % (4/4)
SVR podle výchozích hodnot RNA HCV		
<=800 000 IU/ml [‡]	93 % (27/29)	100 % (3/3)
>800 000 IU/ml [†]	94 % (34/36)	100 % (5/5)

*Zahrnuje subjekty ze studií C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE a C-SCAPE.

*Zahrnuje subjekty s virologickým průlomem.

†Oba recidivující subjekty měly výchozí hodnoty RNA HCV >800 000 IU/ml

‡Oba subjekty, které nedosáhly SVR z jiných důvodů, než virologické selhání, měly výchozí hodnoty RNA HCV <=800 000 IU/ml.

§Zahrnuje 1 subjekt se stavem cirhózy „neznámý“ ve studii C-SCAPE.

Klinická studie u subjektů s pokročilým onemocněním ledvin infikovaných genotypem 1 CHC

Ve studii C-SURFER bylo celkové SVR dosaženo u 94 % (115/122) subjektů léčených 12 týdnů kombinací EBR + GZR.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ZEPATIER u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě chronické hepatitidy C (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání elbasviru/grazopreviru subjektům infikovaným HCV se maximální koncentrace elbasviru v plasmě objeví s mediánem T_{max} 3 hodiny (rozmezí 3 - 6 hodin); maximální koncentrace grazopreviru v plasmě se objeví s mediánem T_{max} 2 hodiny (rozmezí 30 minut až 3 hodiny).

V porovnání se stavem nalačno vedlo podání jedné dávky elbasviru/grazopreviru s vysoce tučným jídlem (900 kcal, 500 kcal z tuku) zdravým subjektům ke snížení AUC_{0-inf} a C_{max} elbasviru o přibližně 11 %, respektive 15 %, a k 1,5násobnému zvýšení AUC_{0-inf} grazopreviru a 2,8násobnému zvýšení C_{max} grazopreviru. Tyto rozdíly v expozici elbasviru a grazopreviru nejsou klinicky relevantní; proto lze elbasvir/grazoprevir užívat bez ohledu na jídlo.

Farmakokinetika elbasviru je u zdravých subjektů a subjektů infikovaných HCV podobná. Perorální expozice grazopreviru jsou v porovnání se zdravými subjekty u subjektů infikovaných HCV přibližně 2krát vyšší. Na základě farmakokinetického populačního modelování byly u subjektů bez cirhózy infikovaných HCV geometrické průměrné hodnoty AUC_{0-24} a C_{max} elbasviru v rovnovážném stavu při dávce 50 mg 2180 nM•hod, respektive 137 nM, a geometrické průměrné hodnoty AUC_{0-24} a C_{max} grazopreviru v rovnovážném stavu při dávce 100 mg byly 1 860 nM•hod, respektive 220 nM. Po podávání kombinace elbasvir/grazoprevir jednou denně subjektům infikovaným HCV dosáhl elbasvir a grazoprevir rovnovážného stavu za přibližně 6 dní.

Distribuce

Elbasvir a grazoprevir se značně vážou (> 99,9 %, respektive 98,8 %) na proteiny lidské plasmy. Jak elbasvir, tak grazoprevir se vážou na lidský sérový albumin a α 1-kyselý glykoprotein. Vazba na plasmatické proteiny není u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater významně narušena.

Eliminace

Geometrická průměrná hodnota zjevného terminálního poločasu (% geometrické průměrné hodnoty variačního koeficientu) je u subjektů infikovaných HCV přibližně 24 (24 %) hodin při dávce elbasviru 50 mg a přibližně 31 (34 %) hodin při dávce grazopreviru 100 mg.

Metabolismus

Elbasvir a grazoprevir se částečně eliminují oxidativní metabolizací, primárně prostřednictvím CYP3A. V lidské plasmě nebyly detekovány žádné cirkulující metabolity ani elbasviru, ani grazopreviru.

Exkrece

Primární cesta eliminace elbasviru a grazopreviru vede stolicí, kdy téměř všechna (> 90 %) radioaktivně značená dávka byla zjištěna ve stolici v porovnání s < 1 % v moči.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika elbasviru je přibližně úměrná dávce v rozmezí 5 - 100 mg jednou denně .
Farmakokinetika grazopreviru v rozmezí 10 – 800 mg jednou denně se u subjektů infikovaných HCV zvyšovala více než na dávce závislým způsobem.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha funkce ledvin

U subjektů neinfikovaných HCV s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), které nebyly na dialýze, byly v porovnání se subjekty neinfikovanými HCV s normálními funkcemi ledvin (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) hodnoty AUC elbasviru a grazopreviru zvýšeny o 86 %, respektive o 65 %. U subjektů neinfikovaných HCV s těžkou poruchou funkce ledvin závislou na dialýze nebyly v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin hodnoty AUC elbasviru a grazoprevir změněny. Koncentrace elbasviru nebyly ve vzorcích dialyzátu kvantifikovatelné. V dialyzátu po 4hodinové dialýze bylo zachyceno méně než 0,5 % grazopreviru.

V populační farmakokinetické analýze u pacientů infikovaných HCV byly v porovnání s hodnotami AUC elbasviru a grazopreviru u pacientů bez těžké poruchy funkce jater hodnoty AUC elbasviru a grazopreviru u pacientů závislých na dialýze o 25, respektive o 10 % vyšší, a o 46, respektive o 40 % vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nezávislých na dialýze.

Porucha funkce jater

U subjektů neinfikovaných HCV s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A [CP-A], skóre 5 - 6) byla v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty AUC_{0-inf} elbasviru snížena o 40 % a AUC₀₋₂₄ grazopreviru v rovnovážném stavu zvýšena o 70 %.

U subjektů neinfikovaných HCV se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B [CP-B], skóre 7 - 9) a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C [CP-C], skóre 10 - 15) byla v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty AUC elbasviru snížena o 28, respektive o 12 %, zatímco AUC₀₋₂₄ grazopreviru v rovnovážném stavu byla zvýšena 5násobně, respektive 12násobně (viz body 4.2 a 4.3).

Populační farmakokinetické analýzy u pacientů infikovaných HCV provedené ve studiích fáze 2 a 3 prokázaly, že se AUC₀₋₂₄ grazopreviru v rovnovážném stavu u pacientů infikovaných HCV s kompenzovanou cirhózou (všichni CP-A) v porovnání s pacienty bez cirhózy infikovanými HCV zvýšila přibližně o 65 %, zatímco AUC elbasviru v rovnovážném stavu byla podobná (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetika elbasviru/grazopreviru u pediatrických pacientů mladších 18 let věku nebyla stanovena (viz bod 4.2).

Starší pacienti

V populačních farmakokinetických analýzách se odhaduje, že AUC elbasviru a grazopreviru jsou u subjektů ve věku ≥ 65 let v porovnání s mladými subjekty o 16 %, respektive o 45 % vyšší. Tyto změny nejsou klinicky relevantní; proto se na základě věku žádná úprava dávkování elbasviru/grazopreviru nedoporučuje (viz body 4.2 a 4.4).

Pohlaví

V populačních farmakokinetických analýzách se odhaduje, že AUC elbasviru a grazopreviru jsou u žen v porovnání s muži o 50 %, respektive o 30 % vyšší. Tyto změny nejsou klinicky relevantní; proto se na základě pohlaví žádná úprava dávkování elbasviru/grazopreviru nedoporučuje (viz bod 4.4).

Tělesná hmotnost/BMI

V populačních farmakokinetických analýzách nebyl žádný vliv tělesné hmotnosti na farmakokinetiku elbasviru pozorován. Odhaduje se, že AUC grazopreviru je o 15 % vyšší u subjektů s tělesnou

hmotností 53 kg v porovnání se subjekty s tělesnou hmotností 77 kg. Tato změna není pro grazoprevir klinicky relevantní. Proto se na základě tělesné hmotnosti/BMI žádná úprava dávkování elbasviru/grazopreviru nedoporučuje (viz bod 4.4).

Rasa/etnický původ

V populačních farmakokinetických analýzách se odhaduje, že AUC elbasviru a grazopreviru jsou u Asiatů v porovnání s bělochy o 15 %, respektive o 50 % vyšší. Odhady populační farmakokinetiky expozice elbasviru a grazopreviru byly mezi bělochy a černochoy/Afroameričany srovnatelné. Tyto změny nejsou klinicky relevantní; proto se na základě etnického původu žádná úprava dávkování elbasviru/grazopreviru nedoporučuje (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na konvenčních studiích bezpečnosti farmakologie, toxicity při opakovaných dávkách, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity provedené s grazoprevirem nebo elbasvirem žádné zvláštní riziko pro lidi neodhalily. Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze při expozicích, které se považují za dostatečně přesahující maximální expozice u lidí, což ukazuje na nevelkou relevanci pro klinické použití. Studie karcinogenity nebyly u grazopreviru a elbasviru provedeny.

Embryofetální a postnatální vývoj

Elbasvir

Elbasvir byl podáván králíkům a potkanům, aniž by i při nejvyšších testovaných dávkách (přibližně 9násobek až respektive 17násobek expozice u lidí u potkanů a králíků) došlo k nežádoucím účinkům na embryofetální nebo postnatální vývoj. Bylo prokázáno, že elbasvir u potkanů a králíků prostupuje placentou. Elbasvir se u laktujících potkanů vylučoval do mléka v 4násobných koncentracích, jaké byly v mateřské plasmě.

Grazoprevir

Grazoprevir byl podáván králíkům a potkanům, aniž by i při nejvyšších testovaných dávkách (přibližně 79násobek až respektive 39násobek expozice u lidí u potkanů a králíků) došlo k nežádoucím účinkům na embryofetální nebo postnatální vývoj. Bylo prokázáno, že grazoprevir u potkanů a králíků prostupuje placentou. Grazoprevir se u laktujících potkanů vylučoval do mléka v méně než 1násobku koncentrace než jaká byla v mateřské plasmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Natrium-lauryl-sulfát

Tokofersolan

Kopovidon

Hypromelóza

Mikrokrytalická celulóza

Mannitol

Monohydrát laktózy

Sodná sůl kroskarmelózy

Chlorid sodný

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Monohydrát laktózy

Hypromelóza

Oxid titaničitý
Triacetin
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Černý oxid železitý (E172)
Karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu do okamžiku použití, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety jsou baleny do krabičky obsahující dvě (2) kartonové karty, přičemž jedna kartonová karta obsahuje dva Al blistry po 7 tabletách uzavřené v kartonové kartě, celkem 28 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/16/1119/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. července 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Za účelem vyhodnocení rekurence hepatocelulárního karcinomu spojené s užíváním přípravku ZEPATIER provede držitel rozhodnutí o registraci klinickou prospektivní studii bezpečnosti s využitím údajů získaných u kohorty dobře definované skupiny pacientů dle odsouhlaseného protokolu a předloží její výsledky. Závěrečná zpráva ze studie se předloží do:	2. čtvrtletí 2021

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZEPATIER 50 mg/100 mg potahované tablety
elbasvirum/grazoprevirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje elbasvirum 50 mg a grazoprevirum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a sodík.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1119/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ZEPATIER

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOER – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Vnitřní pouzdro

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZEPATIER 50 mg/100 mg potahované tablety
elbasvirum/grazoprevirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje elbasvirum 50 mg a grazoprevirum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu a sodík.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta
14 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD + logo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1119/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ZEPATIER

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR VLEPENÝ DO VNITŘNÍHO POUZDRA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ZEPATIER
elbasvir/grazoprevir
elbasvirum/grazoprevirum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

MSD logo

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ZEPATIER 50 mg/100 mg potahované tablety elbasvirum/grazoprevirum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ZEPATIER a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ZEPATIER užívat
3. Jak se přípravek ZEPATIER užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ZEPATIER uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ZEPATIER a k čemu se používá

Co je přípravek ZEPATIER

Přípravek ZEPATIER je protivirový lék, který obsahuje léčivé látky elbasvir a grazoprevir.

K čemu se přípravek ZEPATIER používá

Přípravek ZEPATIER se používá k léčení dlouhotrvající infekce virem hepatitidy (zánětu jater) C u dospělých ve věku 18 let a starších.

Jak přípravek ZEPATIER funguje

Virus hepatitidy C infikuje játra. Léčivé látky v přípravku spolu působí tak, že blokují dvě různé bílkoviny, které virus hepatitidy C potřebuje ke svému růstu a reprodukci (rozmnožování). To umožňuje, aby infekce byla trvale odstraněna z těla.

Přípravek ZEPATIER se někdy užívá s dalším lékem, ribavirinem.

Je velmi důležité, abyste si rovněž přečetl(a) příbalové informace o dalších lécích, které budete užívat spolu s přípravkem ZEPATIER. Máte-li ke svým lékům nějaké otázky, zeptejte se prosím svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ZEPATIER užívat

Neužívejte přípravek ZEPATIER, jestliže:

- jste alergický(á) na elbasvir nebo grazoprevir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- máte jisté středně těžké nebo těžké problémy s játry

- užíváte některý z následujících léků:
 - rifampicin, obvykle podávaný k léčbě tuberkulózy
 - inhibitory HIV proteázy, jako je atazanavir, darunavir, lopinavir, sachinavir nebo tipranavir
 - efavirenz nebo etravirin k léčbě HIV
 - elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxyl-fumarát nebo elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid k léčbě HIV
 - cyklosporin zabraňující odmítnutí transplantátu nebo k léčbě těžkých zánětlivých onemocnění očí, ledvin, kloubů nebo kůže
 - bosentan k léčbě plicní arteriální hypertenze
 - karbamazepin nebo fenytoin, používané hlavně k léčbě epilepsie a záchvatů křečí
 - modafinil pomáhající lidem, kteří mají problémy s nadměrnou spavostí
 - třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*, rostlinný přípravek) k léčbě depresí nebo jiných problémů.

Pokud přípravek ZEPATIER užíváte s ribavirinem, zcela určitě si přečtěte bod „Neužívejte“ příbalové informace k ribavirinu. Pokud si nejste jisti nějakou informací v příbalové informaci, obraťte se prosím na svého lékaře nebo lékárníka.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ZEPATIER se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud:

- jste nyní nebo jste v minulosti byl(a) infikován(a) virem hepatitidy B, protože Vás pak možná bude Váš lékař chtít pečlivěji sledovat.
- jste kdykoli v minulosti užíval(a) nějaký lék k léčbě hepatitidy C
- máte jakékoli další problémy s játry, než je hepatitida C
- Vám byla transplantována játra
- trpíte jakoukoli jinou chorobou.

Krevní testy

Před zahájením léčby přípravkem ZEPATIER během ní a po ní bude Váš lékař provádět krevní testy. To proto, aby mohl lékař:

- rozhodnout, zda můžete přípravek ZEPATIER užívat a jak dlouho
- rozhodnout, které další léky máte s přípravkem ZEPATIER užívat a jak dlouho
- kontrolovat nežádoucí účinky
- kontrolovat, zda léčba zabrala a zda jste se hepatitidy C zbavil(a)
- zkontrolovat činnost Vašich jater – svého lékaře ihned informujte, pokud se u Vás objeví některá z následujících známek problémů s játry: ztráta chuti k jídlu; pocit nevolnosti nebo nevolnost; pocit únavy nebo slabosti; zežloutnutí kůže nebo bělma očí; změny barvy stolice. Pokud se u Vás některý z těchto příznaků objeví, může Váš lékař požadovat provedení krevních testů za účelem kontroly funkce jater.

Děti a dospívající

Přípravek ZEPATIER není určen k použití u dětí a dospívajících mladších 18 let. To proto, že přípravek ZEPATIER nebyl u této věkové skupiny testován.

Další léčivé přípravky a přípravek ZEPATIER

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i rostlinných přípravků a léků bez lékařského předpisu. Připravte si seznam svých léků a svému lékaři a lékárníkovi jej ukažte, pokud dostanete nový lék.

Existují určité léky, které **nesmíte** s přípravkem ZEPATIER **užívat**. Viz seznam níže "Neužívejte přípravek ZEPATIER, pokud užíváte některý z následujících léků."

Informujte svého lékaře nebo lékárníka pokud užíváte některý z následujících léků:

- perorálně (ústí) podávaný ketokonazol k léčbě plísňových infekcí

- takrolimus zabraňující odmítnutí transplantátu
- dagibatran zabraňující srážení krve
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin nebo lovastatin ke snížení cholesterolu v krvi.
- sunitinib k léčbě určitých druhů rakoviny
- warfarin a jiné podobné léky zvané antagonisté vitamínu K používané k ředění krve. Váš lékař Vám možná bude muset častěji provádět krevní testy, aby zkontroloval srážlivost krve.

Váš lékař Vám bude možná muset vyměnit léky nebo změnit dávku léků.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se předtím, než začnete přípravek ZEPATIER užívat, se svým lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a antikoncepce

Účinky přípravku ZEPATIER v těhotenství nejsou známy. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek ZEPATIER s ribavirinem

- Pokud užíváte přípravek ZEPATIER s ribavirinem, otěhotnět nesmíte. Ribavirin může být pro nenarozené dítě velmi škodlivý. To znamená, že Vy a Váš partner/Vaše partnerka musíte při pohlavních aktivitách dodržovat zvláštní opatření, pokud je zde možnost, že byste mohla otěhotnět nebo že by mohla otěhotnět vaše partnerka.
- Vy nebo Vaše partnerka musíte během léčby přípravkem ZEPATIER s ribavirinem a nějakou dobu poté používat účinnou antikoncepci. O různých pro Vás vhodných antikoncepčních metodách se poraďte se svým lékařem.
- Pokud během užívání přípravku ZEPATIER s ribavirinem nebo v následujících měsících poté Vy nebo Vaše partnerka otěhotníte, ihned informujte svého lékaře.
- Je velmi důležité, abyste si velmi pečlivě přečetl(a) informace o těhotenství a antikoncepci v příbalové informaci k přípravku s ribavirinem. Je důležité, aby si tyto informace přečetl jak muž, tak žena.

Kojení

Pokud kojíte, poraďte se předtím, než začnete přípravek ZEPATIER užívat, se svým lékařem. Není známo, zda se dvě léčivé látky obsažené v přípravku ZEPATIER dostávají do lidského mateřského mléka.

Pokud přípravek ZEPATIER užíváte s ribavirinem, zcela určitě si přečtěte body Těhotenství a Kojení v příbalové informaci k tomuto dalšímu léku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud máte při užívání tohoto léčivého přípravku pocit únavy, neřídte ani neobsluhujte stroje.

Přípravek ZEPATIER obsahuje laktózu a sodík

Přípravek ZEPATIER obsahuje monohydrát laktózy. Pokud laktózu nesnášíte nebo pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento lék užívat. Přípravek ZEPATIER obsahuje sodík. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

3. Jak se přípravek ZEPATIER užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Předtím, než začnete přípravek ZEPATIER užívat, se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud jste již někdy užíval(a) nějaký lék k léčbě hepatitidy C nebo pokud trpíte nějakou jinou nemocí.

Kolik přípravku se užívá

Doporučená dávka je **jedna tableta jednou denně** s jídlem nebo bez jídla. Váš lékař Vám řekne, kolik týdnů musíte přípravek ZEPATIER užívat.

Tabletu spolkněte celou s jídlem nebo bez jídla. Tabletu nežvýkejte, nedrťte ani nedělte. Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže máte problémy s polykáním tablet.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ZEPATIER, než jste měla(a)

Pokud jste užil(a) více přípravku ZEPATIER, než jste měl(a), ihned se poradte se svým lékařem. Vezměte s sebou balení léku, abyste lékaři mohl(a) ukázat, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ZEPATIER

Je důležité, abyste dávky tohoto léku nevynechával(a). Pokud dávku vynecháte, zjistěte si, jak dlouhá doba uplynula od okamžiku, kdy jste měl(a) přípravek ZEPATIER užít:

- pokud je to méně než 16 hodin od okamžiku, kdy jste měl(a) svou dávku užít, užijte vynechanou dávku co nejdříve. Další dávku pak užijte v obvyklou dobu.
- pokud je to více než 16 hodin od okamžiku, kdy jste měl(a) svou dávku užít, vynechanou dávku neužívejte. Vyčkejte a v obvyklou dobu užijte další dávku.
- Nezdvójnasobujte následující dávku (dvě dávky najednou), abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Nepřestávejte užívat přípravek ZEPATIER

Tento přípravek nepřestávejte užívat, ledaže by Vám k tomu dal pokyn Váš lékař. Je velice důležité, abyste dokončil(a) celou léčebnou kúru. To léku nejlépe umožní infekci virem hepatitidy C vyléčit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto léku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Svého lékaře nebo lékárníka informujte, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 lidí

- silný pocit únavy
- bolest hlavy

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- pocit na zvracení (nauzea)
- pocit slabosti nebo nedostatku energie (asténie)
- svědění
- průjem
- potíže se spánkem (insomnie)
- bolest kloubu nebo bolestivé, oteklé klouby
- zácpa
- závratě
- ztráta chuti k jídlu
- pocit podrážděnosti
- bolesti svalů
- bolest břicha
- neobvyklé vypadávání nebo zeslabení vlasů
- pocit nervozity (úzkost)

- deprese
- sucho v ústech
- zvracení

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- abnormality v laboratorních testech jaterních funkcí

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ZEPATIER uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za „EXP“.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu do okamžiku použití, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ZEPATIER obsahuje

- **Léčivými látkami jsou:** elbasvirum a grazoprevirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje elbasvirum 50 mg a grazoprevirum 100 mg.
- **Pomocnými látkami jsou:**
Jádro tablety:
 natrium-lauryl-sulfát, tokofersolan, kopovidon, hypromelóza, mikrokrystalická celulóza, mannitol, monohydrát laktózy, sodná sůl kroskarmelózy, chlorid sodný, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát
Potahová vrstva tablety:
 monohydrát laktózy, hypromelóza, oxid titaničitý, triacetin, žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), černý oxid železitý (E172), karnaubský vosk

Jak přípravek ZEPATIER vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety jsou béžové, oválné s vyraženým „770“ na jedné straně a na druhé straně hladké.

Tableta je 21 mm dlouhá a 10 mm široká.

Tablety jsou baleny do krabičky obsahující dvě kartonové karty, přičemž jedna kartonová karta obsahuje dva Al blistry po 7 tabletách. Jedna krabička obsahuje celkem 28 tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

Merck Sharp & Dohme Ltd
 Hertford Road, Hoddesdon
 Hertfordshire EN11 9BU
 Velká Británie

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

BE/LU

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

LT

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.