

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZEPATIER 50 mg/100 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg elbaswiru i 100 mg grazoprewiru.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 87,02 mg laktozy (w postaci jednowodnej) i 3,04 mmol (czyli 69,85 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Beżowa, owalna tabletki o wymiarach 21 mm x 10 mm z wytłoczoną liczbą „770” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy ZEPATIER jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (przewlekłego WZW C) u dorosłych (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Swoista genotypowo aktywność wirusa zapalenia wątroby typu C (ang. HCV, *hepatitis C virus*), patrz punkty 4.4 i 5.1.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym ZEPATIER powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z przewlekłym WZW C.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki raz na dobę.

Zalecane schematy i czas trwania leczenia podano poniżej w Tabeli 1 (patrz punkty 4.4 i 5.1):

**Tabela 1: Zalecane leczenie przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C produktem leczniczym ZEPATIER u pacjentów bez marskości lub ze skompensowaną marskością wątroby (tylko stopnia A wg klasyfikacji Child-Pugh)**

Genotyp HCV	Schemat i czas trwania leczenia
1a	Produkt leczniczy ZEPATIER przez 12 tygodni  W celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia leczenia należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego ZEPATIER przez 16 tygodni z rybawiryną <sup>A</sup> u pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml i (lub) z obecnością swoistych polimorfizmów NS5A, powodujących co najmniej 5-krotne zmniejszenie aktywności elbaswiru (patrz punkt 5.1).
1b	Produkt leczniczy ZEPATIER przez 12 tygodni
4	Produkt leczniczy ZEPATIER przez 12 tygodni  W celu zmniejszenia ryzyka niepowodzenia leczenia należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego ZEPATIER przez 16 tygodni z rybawiryną <sup>A</sup> u pacjentów, u których początkowe miano RNA HCV wynosi > 800 000 j.m./ml (patrz punkt 5.1).

<sup>A</sup> W badaniach klinicznych dawka rybawiryny była ustalana na podstawie masy ciała (< 66 kg = 800 mg na dobę, 66 do 80 kg = 1000 mg na dobę, 81 do 105 kg = 1200 mg na dobę, > 105 kg = 1400 mg na dobę), podawana w dwóch dawkach podzielonych podczas posiłku.

Szczegółowe instrukcje dotyczące dawkowania rybawiryny, w tym modyfikacje dawek, znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny.

Pacjentów należy poinstruować, że w przypadku wystąpienia wymiotów w ciągu 4 godzin po podaniu dawki, dodatkową tabletkę można przyjąć do 8 godzin przed następną dawką. Jeśli wymioty wystąpią po ponad 4 godzinach od podania dawki, nie ma konieczności przyjmowania dodatkowej dawki.

Należy polecić pacjentowi, aby w przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego ZEPATIER, gdy od zwykłej pory przyjmowania produktu leczniczego ZEPATIER upłynęło mniej niż 16 godzin, przyjął produkt leczniczy ZEPATIER jak najszybciej, a następną dawkę produktu leczniczego ZEPATIER przyjął o zwykłej porze. Jeśli od zwykłej pory przyjmowania produktu leczniczego ZEPATIER upłynęło więcej niż 16 godzin, należy polecić pacjentowi, aby NIE przyjmował pominiętej dawki, a następną dawkę przyjął według zwykłego schematu dawkowania. Należy poinstruować pacjenta, aby nie przyjmował dawki podwójnej.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego ZEPATIER (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek i krańcowe stadium choroby nerek (ang. ESRD, end stage renal disease)*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego ZEPATIER u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (w tym u pacjentów poddawanych hemodializie i dializie otrzewnowej) (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego ZEPATIER u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A wg klasyfikacji Child-Pugh). Produkt leczniczy ZEPATIER jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B lub C wg klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ZEPATIER u pacjentów z przeszczepioną wątrobą.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ZEPATIER u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane należy połykać w całości. Można je przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B lub C wg klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne podawanie z inhibitorami aktywności polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B (ang. OATP1B, *organic anion transporting polypeptide 1B*), takimi jak ryfampicyna, atazanawir, darunawir, lopinawir, sakwinawir, typranawir, kobicystat lub cyklosporyna (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Jednoczesne podawanie z induktorami cytochromu P450 3A (CYP3A) lub glikoproteiny P (ang. P-gp, *P-glycoprotein*), takimi jak efawirenz, fenytoina, karbamazepina, bozentan, etrawiryryna, modafinil lub ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Zwiększenie aktywności AlAT

Częstość występowania przypadków późnego zwiększenia aktywności AlAT podczas leczenia jest bezpośrednio związana z ekspozycją na grazoprewir w osoczu. Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego ZEPATIER z rybawiryną lub bez rybawiryryny, u < 1% pacjentów wykazano zwiększenie aktywności AlAT z poziomu wartości prawidłowych do ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN) (patrz punkt 4.8). Wyższy odsetek przypadków późnego zwiększenia aktywności AlAT obserwowano u kobiet (2% [11/652]), u osób pochodzenia azjatyckiego (2% [4/165]) oraz u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (2% [3/187]) (patrz punkty 4.8 i 5.2). Na ogół to późne zwiększenie aktywności AlAT obserwowano w 8. tygodniu leczenia lub później.

Laboratoryjne badania czynności wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, w 8 tygodniu leczenia oraz w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych. U pacjentów leczonych przez 16 tygodni należy wykonać dodatkowe badania laboratoryjne czynności wątroby w 12 tygodniu leczenia.

- Pacjentów należy poinstruować, aby niezwłocznie zgłosili się do fachowego personelu medycznego w przypadku wystąpienia zmęczenia, osłabienia, braku apetytu, nudności i wymiotów, żółtaczki lub odbarwienia stolca.
- W przypadku potwierdzonego zwiększenia aktywności AlAT przekraczającego 10-krotnie ULN należy rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego ZEPATIER.
- Leczenie produktem leczniczym ZEPATIER należy przerwać, jeśli zwiększeniu aktywności AlAT towarzyszą objawy podmiotowe lub przedmiotowe zapalenia wątroby, albo zwiększenie stężenia bilirubiny sprzężonej, aktywności fosfatazy zasadowej lub wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. INR, *international normalised ratio*).

### Aktywność swoista genotypowo

Nie wykazano skuteczności produktu leczniczego ZEPATIER w zakażeniu genotypami 2, 3, 5 i 6 HCV. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego ZEPATIER u pacjentów zakażonych tymi genotypami wirusa.

### Ponowne leczenie

Nie wykazano skuteczności produktu leczniczego ZEPATIER u pacjentów leczonych wcześniej produktem leczniczym ZEPATIER, albo produktami leczniczymi należącymi do tej samej grupy, co produkt leczniczy ZEPATIER (inhibitory NS5A lub inhibitory NS3/4A inne niż telaprewir, symeprewir, boceprewir) (patrz punkt 5.1).

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego ZEPATIER z inhibitorami OATP1B jest przeciwwskazane, ponieważ może spowodować istotne zwiększenie stężenia grazoprewiru w osoczu.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego ZEPATIER z induktorami CYP3A lub P-gp jest przeciwwskazane, ponieważ może spowodować istotne zmniejszenie stężeń elbaswiru oraz grazoprewiru w osoczu i może doprowadzić do osłabienia działania terapeutycznego produktu leczniczego ZEPATIER (patrz punkty 4.3, 4.5 i 5.2).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego ZEPATIER z silnymi inhibitorami CYP3A powoduje zwiększenie stężeń elbaswiru i grazoprewiru i nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

### Jednoczesne zakażenie HCV i HBV (wirus zapalenia wątroby typu B)

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ZEPATIER u pacjentów jednocześnie zakażonych HCV i HBV.

### Równoczesne zakażenie HCV i HBV (wirusem zapalenia wątroby typu B)

W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim i po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

### Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy ZEPATIER nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w tej populacji pacjentów.

### Substancje pomocnicze

ZEPATIER zawiera laktozę jednowodną. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

ZEPATIER zawiera 3,04 mmol (czyli 69,85 mg) sodu na dawkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów stosujących dietę o kontrolowanej zawartości sodu.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy ZEPATIER

Grazoprewir jest substratem białek transportujących leki OATP1B. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego ZEPATIER z produktami leczniczymi hamującymi aktywność białek transportujących OATP1B jest przeciwwskazane, ponieważ może spowodować istotne zwiększenie stężenia grazoprewiru w osoczu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Elbaswir i grazoprewir są substratami CYP3A i P-gp. Jednoczesne podawanie induktorów CYP3A lub P-gp z produktem leczniczym ZEPATIER jest przeciwwskazane, ponieważ może spowodować zmniejszenie stężeń elbaswiru i grazoprewiru w osoczu, które może prowadzić do zmniejszenia działania terapeutycznego produktu leczniczego ZEPATIER (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego ZEPATIER z silnymi inhibitorami CYP3A powoduje zwiększenie stężeń elbaswiru i grazoprewiru w osoczu i nie jest zalecane (patrz Tabela 2 i punkt 4.4). Uważa się, że jednoczesne podawanie produktu leczniczego ZEPATIER z inhibitorami P-gp będzie miało minimalny wpływ na stężenie produktu leczniczego ZEPATIER w osoczu.

Nie można wykluczyć, że grazoprewir jest substratem białka transportującego, warunkującego oporność w raku piersi (ang. BCRP, *breast cancer resistance protein*).

### Możliwy wpływ produktu leczniczego ZEPATIER na działanie innych produktów leczniczych

Elbaswir i grazoprewir są inhibitorami białka transportującego, warunkującego oporność w raku piersi (BCRP) działającymi na poziomie przewodu pokarmowego u ludzi i mogą powodować zwiększenie w osoczu stężeń jednocześnie podawanych substratów BCRP. Elbaswir nie jest inhibitorem CYP3A w warunkach *in vitro*, a grazoprewir jest słabym inhibitorem CYP3A u ludzi. Jednoczesne podawanie z grazoprewirem nie powodowało znaczącego klinicznie zwiększenia ekspozycji na substraty CYP3A. Z tego względu nie jest konieczne dostosowywanie dawki substratów CYP3A w przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER.

Elbaswir w minimalnym stopniu hamuje aktywność P-gp w jelitach u ludzi i nie powoduje znaczącego klinicznie zwiększenia stężenia digoksyny (substratu P-gp) przy zwiększeniu wartości AUC w osoczu o 11%. Na podstawie danych z badań *in vitro* ustalono, że grazoprewir nie jest inhibitorem P-gp. Elbaswir i grazoprewir nie są inhibitorami OATP1B u ludzi. Na podstawie danych z badań *in vitro* nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji z produktem leczniczym ZEPATIER jako inhibitorem aktywności innych enzymów CYP, UGT1A1, esteraz (CES1, CES2 i CatA), OAT1, OAT3 i OCT2. Na podstawie danych z badań *in vitro* nie można wykluczyć możliwości hamowania aktywności BSEP przez grazoprewir (GZR). Na podstawie danych z badań *in vitro* uznano, że możliwość indukowania metabolizmu produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy CYP przez elbaswir lub grazoprewir podawanych w dawkach wielokrotnych jest mało prawdopodobna.

### Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K

Ponieważ czynność wątroby może się zmienić w trakcie leczenia produktem ZEPATIER, zaleca się ściśle kontrolowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

### Interakcje produktu leczniczego ZEPATIER z innymi produktami leczniczymi

W Tabeli 2 podano listę ocenionych lub potencjalnych interakcji z produktami leczniczymi. Symbole strzałek skierowanych w górę „↑” lub w dół „↓” oznaczają zmianę ekspozycji wymagającą monitorowania lub dostosowywania dawki danego produktu leczniczego, albo sytuacje, w których jednoczesne podawanie nie jest zalecane lub jest przeciwwskazane. Symbol strzałki poziomej „↔” oznacza brak znaczącej klinicznie zmiany ekspozycji.

Opisane interakcje z produktami leczniczymi określono na podstawie wyników badań przeprowadzonych z zastosowaniem produktu leczniczego ZEPATIER lub elbaswiru (EBR) i grazoprewiru (GZR) jako poszczególnych substancji czynnych, lub są to przewidywane interakcje z produktami leczniczymi, które mogą wystąpić w przypadku stosowania elbaswiru lub grazoprewiru. W tabeli nie podano wszystkich możliwości.

**Tabela 2: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawki**

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> lub C <sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER
<b>LEKI HAMUJĄCE WYDZIELANIE KWASU ŻOŁĄDKOWEGO</b>		
<i>Antagoniści receptora H<sub>2</sub></i>		
Famotydyna (dawka pojedyncza 20 mg)/ elbaswir (dawka pojedyncza 50 mg)/ grazoprewir (dawka pojedyncza 100 mg)	↔ Elbaswir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C <sub>max</sub> 1,11 (0,98; 1,26) C <sub>24</sub> 1,03 (0,91; 1,17)  ↔ Grazoprewir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C <sub>max</sub> 0,89 (0,71; 1,11) C <sub>24</sub> 1,12 (0,97; 1,30)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
Pantoprazol (40 mg raz na dobę)/ elbaswir (dawka pojedyncza 50 mg)/ grazoprewir (dawka pojedyncza 100 mg)	↔ Elbaswir AUC 1,05 (0,93; 1,18) C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,14) C <sub>24</sub> 1,03 (0,92; 1,17)  ↔ Grazoprewir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C <sub>max</sub> 1,10 (0,89; 1,37) C <sub>24</sub> 1,17 (1,02; 1,34)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<i>Leki zobojętniające kwas solny w żołądku</i>		
Wodorotlenek glinu lub magnezu; węglan wapnia	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↔ Elbaswir ↔ Grazoprewir	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>LEKI PRZECIWARYTMICZNE</b>		
Digoksyna (dawka pojedyncza 0,25 mg)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)	↔ Digoksyna AUC 1,11 (1,02; 1,22) C <sub>max</sub> 1,47 (1,25; 1,73)  (zahamowanie aktywności P-gp)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>LEKI PRZECIWKAZRZEPWE</b>		
Eteksylan dabigatranu	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↑ Dabigatran  (zahamowanie aktywności P-gp)	W przypadku jednoczesnego podawania z elbaswirem stężenia dabigatranu mogą się zwiększyć, co może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka krwawienia. Zaleca się monitorowanie parametrów klinicznych i laboratoryjnych.
Antagoniści witaminy K	Nie zbadano interakcji.	Zaleca się ściśle kontrolowanie wartości INR dla wszystkich antagonistów witaminy K. Powodem zalecenia są zmiany czynności wątroby w trakcie leczenia produktem ZEPATIER.

<b>Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego</b>	<b>Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> lub C<sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER</b>
<b>LEKI PRZECIWDRGAWKOWE</b>		
Karbamazepina Fenytoina	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ Elbaswir ↓ Grazoprewir  (indukcja aktywności CYP3A lub P-gp)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
<b>LEKI PRZECIWGRZYBICZE</b>		
Ketokonazol		
(400 mg doustnie raz na dobę)/ elbaswir (dawka pojedyncza 50 mg)	↔ Elbaswir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C <sub>max</sub> 1,29 (1,00; 1,66) C <sub>24</sub> 1,89 (1,37; 2,60)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania.
(400 mg doustnie raz na dobę)/ grazoprewir (dawka pojedyncza 100 mg)	↑ Grazoprewir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C <sub>max</sub> 1,13 (0,77; 1,67) (zahamowanie aktywności CYP3A)	
<b>LEKI PRZECIWPRAŃKOWE</b>		
Ryfampicyna		
(dawka pojedyncza 600 mg dożylnie)/ elbaswir (dawka pojedyncza 50 mg)	↔ Elbaswir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C <sub>max</sub> 1,41 (1,18; 1,68) C <sub>24</sub> 1,31 (1,12; 1,53)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
(dawka pojedyncza 600 mg dożylnie)/ grazoprewir (dawka pojedyncza 200 mg)	↑ Grazoprewir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C <sub>max</sub> 10,94 (8,92; 13,43) C <sub>24</sub> 1,77 (1,40; 2,24)  (zahamowanie aktywności OATP1B)	
(dawka pojedyncza 600 mg doustnie)/ elbaswir (dawka pojedyncza 50 mg)	↔ Elbaswir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C <sub>max</sub> 1,29 (1,06; 1,58) C <sub>24</sub> 1,21 (1,03; 1,43)	
(dawka pojedyncza 600 mg doustnie)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	↑ Grazoprewir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C <sub>max</sub> 6,52 (5,16; 8,24) C <sub>24</sub> 1,31 (1,12; 1,53)  (zahamowanie aktywności OATP1B)	
(600 mg doustnie raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	↔ Grazoprewir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C <sub>max</sub> 1,16 (0,82; 1,65) C <sub>24</sub> 0,10 (0,07; 0,13)  (zahamowanie aktywności OATP1B i indukcja aktywności CYP3A)	
(600 mg doustnie raz na dobę)/ elbaswir (dawka pojedyncza 50 mg)	↔ Elbaswir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C <sub>max</sub> 1,29 (1,06; 1,58) C <sub>24</sub> 1,21 (1,03; 1,43)	
<b>LEKI PRZECIWAŚMATICZNE</b>		
Montelukast (dawka pojedyncza 10 mg)/ grazoprewir (dawka pojedyncza 200 mg)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81; 1,06) C <sub>24</sub> 1,39 (1,25; 1,56)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.



Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> lub C <sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER
<b>ANTAGONISTA ENDOTELINY</b>		
Bozentan	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ Elbaswir ↓ Grazoprewir  (indukcja aktywności CYP3A lub P-gp)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
<b>PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU C</b>		
Sofosbuwir (sofosbuwir w dawce pojedynczej 400 mg)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	↔ Sofosbuwir AUC 2,43 (2,12; 2,79) C <sub>max</sub> 2,27 (1,72; 2,99)  ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05; 1,21) C <sub>max</sub> 0,87 (0,78; 0,96) C <sub>24</sub> 1,53 (1,43; 1,63)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>PRODUKTY ZIOŁOWE</b>		
Ziele dziurawca zwyczajnego ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przewidywane: ↓ Elbaswir ↓ Grazoprewir  (indukcja aktywności CYP3A lub P-gp)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
<b>PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B I W ZAKAŻENIU HIV: NUKLEOZYDOWE I NUKLEOTYDOWE INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY</b>		
Fumaran dizoproksylu tenofowiru		
(300 mg raz na dobę)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)	↔ Elbaswir AUC 0,93 (0,82; 1,05) C <sub>max</sub> 0,88 (0,77; 1,00) C <sub>24</sub> 0,92 (0,18; 1,05)  ↔ Tenofowir AUC 1,34 (1,23; 1,47) C <sub>max</sub> 1,47 (1,32; 1,63) C <sub>24</sub> 1,29 (1,18; 1,41)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
(300 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	↔ Grazoprewir AUC 0,86 (0,55; 1,12) C <sub>max</sub> 0,78 (0,51; 1,18) C <sub>24</sub> 0,89 (0,78; 1,01)  ↔ Tenofowir AUC 1,18 (1,09; 1,28) C <sub>max</sub> 1,14 (1,04; 1,25) C <sub>24</sub> 1,24 (1,10; 1,39)	

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> lub C <sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER
(300 mg raz na dobę)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)/ grazoprewir (100 mg raz na dobę)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C <sub>max</sub> 1,14 (0,95; 1,36) C <sub>24</sub> 1,23 (1,09; 1,40)	
Lamiwudyna Abakawir Entekawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Przewidywane:</i> ↔ Elbaswir ↔ Grazoprewir ↔ Lamiwudyna ↔ Abakawir ↔ Entekawir	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Emtrycytabina (200 mg raz na dobę)	Przeprowadzono badania z zastosowaniem elwitegrawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/fumaranu dizoproksylu tenofowiru (w ustalonych dawkach jako produkt złożony)  ↔ Emtrycytabina AUC 1,07 (1,03; 1,10) C <sub>max</sub> 0,96 (0,90; 1,02) C <sub>24</sub> 1,19 (1,13; 1,25)	
<b>PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W ZAKAŻENIU HIV: INHIBITORY PROTEAZY</b>		
Atazanawir/rytonawir		Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
(300 mg raz na dobę)/ rytonawir (100 mg raz na dobę)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)	↑ Elbaswir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C <sub>max</sub> 4,15 (3,46; 4,97) C <sub>24</sub> 6,45 (5,51; 7,54)  (skojarzenie mechanizmów, w tym zahamowanie aktywności CYP3A)  ↔ Atazanawir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C <sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) C <sub>24</sub> 1,15 (1,02; 1,29)	

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> lub C <sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER
(300 mg raz na dobę)/ rytonawir (100 mg raz na dobę/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↑ Grazoprewir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C<sub>max</sub> 6,24 (4,42; 8,81) C<sub>24</sub> 11,64 (7,96; 17,02)</p> <p>(skojarzone zahamowanie aktywności OATP1B i CYP3A)</p> <p>↔ Atazanawir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C<sub>max</sub> 1,12 (1,01; 1,24) C<sub>24</sub> 1,23 (1,13; 2,34)</p>	
<b>Darunawir/rytonawir</b>		
(600 mg dwa razy na dobę)/ rytonawir (100 mg dwa razy na dobę)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)	<p>↔ Elbaswir AUC 1,66 (1,35; 2,05) C<sub>max</sub> 1,67 (1,36; 2,05) C<sub>24</sub> 1,82 (1,39; 2,39)</p> <p>↔ Darunawir AUC 0,95 (0,86; 1,06) C<sub>max</sub> 0,95 (0,85; 1,05) C<sub>12</sub> 0,94 (0,85; 1,05)</p>	
(600 mg dwa razy na dobę)/ rytonawir (100 mg dwa razy na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↑ Grazoprewir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C<sub>max</sub> 5,27 (4,04; 6,86) C<sub>24</sub> 8,05 (6,33; 10,24)</p> <p>(skojarzone zahamowanie aktywności OATP1B i CYP3A)</p> <p>↔ Darunawir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C<sub>max</sub> 1,10 (0,96; 1,25) C<sub>12</sub> 1,00 (0,85; 1,18)</p>	
<b>Lopinawir/rytonawir</b>		
(400 mg dwa razy na dobę)/ rytonawir (100 mg dwa razy na dobę)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)	<p>↑ Elbaswir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C<sub>max</sub> 2,87 (2,29; 3,58) C<sub>24</sub> 4,58 (3,72; 5,64)</p> <p>(skojarzenie mechanizmów, w tym zahamowanie aktywności CYP3A)</p> <p>↔ Lopinawir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C<sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,13) C<sub>12</sub> 1,07 (0,97; 1,18)</p>	

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> lub C <sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER
(400 mg dwa razy na dobę)/ rytonawir (100 mg dwa razy na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	↑ Grazoprewir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C <sub>max</sub> 7,31 (5,65; 9,45) C <sub>24</sub> 21,70 (12,99; 36,25)  (skojarzone zahamowanie aktywności OATP1B i CYP3A)  ↔ Lopinawir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C <sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,08) C <sub>12</sub> 0,97 (0,81; 1,15)	
Sakwinawir/rytonawir Typranawir/rytonawir Atazanawir	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Przewidywane:</i> ↑ Grazoprewir  (skojarzenie mechanizmów, w tym zahamowanie aktywności CYP3A)	
<b>PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W ZAKAŻENIU HIV: NIENUKLEOZYDOWE INHIBITORY ODWROTNEJ TRANSKRYPTAZY HIV</b>		
Efawirenz		
(600 mg raz na dobę)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)	↓ Elbaswir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C <sub>max</sub> 0,55 (0,41; 0,73) C <sub>24</sub> 0,41 (0,28; 0,59)  (indukcja aktywności CYP3A lub P-gp)  ↔ Efawirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C <sub>max</sub> 0,74 (0,67; 0,82) C <sub>24</sub> 0,91 (0,87; 0,96)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
(600 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	↓ Grazoprewir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C <sub>max</sub> 0,13 (0,09; 0,19) C <sub>24</sub> 0,31 (0,25; 0,38)  (indukcja aktywności CYP3A lub P-gp)  ↔ Efawirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C <sub>max</sub> 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>24</sub> 0,93 (0,88; 0,98)	
Etrawiryna	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Przewidywane:</i> ↓ Elbaswir ↓ Grazoprewir  (indukcja aktywności CYP3A lub P-gp)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> lub C <sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER
Rylpiwiryna (25 mg raz na dobę)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↔ Elbaswir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,16) C<sub>24</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>↔ Grazoprewir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C<sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) C<sub>24</sub> 1,00 (0,93; 1,07)</p> <p>↔ Rylpiwiryna AUC 1,13 (1,07; 1,20) C<sub>max</sub> 1,07 (0,97; 1,17) C<sub>24</sub> 1,16 (1,09; 1,23)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W ZAKAŻENIU HIV: INHIBITORY TRANSFERU ŁAŃCUCHA INTEGRAZY</b>		
Dolutegawir (dawka pojedyncza 50 mg)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↔ Elbaswir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C<sub>max</sub> 0,97 (0,89; 1,05) C<sub>24</sub> 0,98 (0,93; 1,03)</p> <p>↔ Grazoprewir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C<sub>max</sub> 0,64 (0,44; 0,93) C<sub>24</sub> 0,86 (0,79; 0,93)</p> <p>↔ Dolutegawir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C<sub>max</sub> 1,22 (1,05; 1,40) C<sub>24</sub> 1,14 (0,95; 1,36)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Raltegrawir (dawka pojedyncza 400 mg)/ elbaswir (dawka pojedyncza 50 mg)	<p>↔ Elbaswir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C<sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,29) C<sub>24</sub> 0,80 (0,55; 1,16)</p> <p>↔ Raltegrawir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C<sub>max</sub> 1,09 (0,83; 1,44) C<sub>12</sub> 0,99 (0,80; 1,22)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
(400 mg dwa razy na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↔ Grazoprewir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C<sub>max</sub> 0,85 (0,62; 1,16) C<sub>24</sub> 0,90 (0,82; 0,99)</p> <p>↔ Raltegrawir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C<sub>max</sub> 1,46 (0,78; 2,73) C<sub>12</sub> 1,47 (1,08; 2,00)</p>	

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> lub C <sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER
<b>PRZECIWWIRUSOWE PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE W ZAKAŻENIU HIV: INNE</b>		
Elwitegrawir/kobicystat/emtrycytabina/fumaran dizoproksylu tenofowiru (w ustalonych dawkach jako produkt złożony)		
elwitegrawir (150 mg raz na dobę)/ kobicystat (150 mg raz na dobę)/ emtrycytabina (200 mg raz na dobę)/ fumaran dizoproksylu tenofowiru (300 mg raz na dobę)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)/ grazoprewir (100 mg raz na dobę)	<p>↑ Elbaswir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C<sub>max</sub> 1,91 (1,77; 2,05) C<sub>24</sub> 2,38 (2,19; 2,60)</p> <p>(zahamowanie aktywności CYP3A i OATP1B)</p> <p>↑ Grazoprewir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C<sub>max</sub> 4,59 (3,70; 5,69) C<sub>24</sub> 2,78 (2,48; 3,11)</p> <p>(zahamowanie aktywności CYP3A i OATP1B)</p> <p>↔ Elwitegrawir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C<sub>max</sub> 1,02 (0,93; 1,11) C<sub>24</sub> 1,31 (1,11; 1,55)</p> <p>↔ Kobicystat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C<sub>max</sub> 1,39 (1,29; 1,50)</p> <p>↔ Emtrycytabina AUC 1,07 (1,03; 1,10) C<sub>max</sub> 0,96 (0,90; 1,02) C<sub>24</sub> 1,19 (1,13; 1,25)</p> <p>↔ Tenofowir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C<sub>max</sub> 1,25 (1,14; 1,37) C<sub>24</sub> 1,20 (1,15; 1,26)</p>	Jednoczesne podawanie z produktem leczniczym ZEPATIER jest przeciwwskazane.
<b>INHIBITORY REDUKTAZY HMG-CoA</b>		
Atorwastatyna		
(dawka pojedyncza 20 mg)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↑ Atorwastatyna AUC 3,00 (2,42; 3,72) C<sub>max</sub> 5,66 (3,39; 9,45)</p> <p>(głównie z powodu zahamowania aktywności jelitowego BCRP)</p> <p>↔ Grazoprewir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C<sub>max</sub> 1,26 (0,83; 1,90) C<sub>24</sub> 1,11 (1,00; 1,23)</p>	W przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER, nie należy przekraczać dobowej dawki atorwastatyny wynoszącej 20 mg.
(dawka pojedyncza 10 mg)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↑ Atorwastatyna AUC 1,94 (1,63; 2,33) C<sub>max</sub> 4,34 (3,10; 6,07) C<sub>24</sub> 0,21 (0,17; 0,26)</p>	

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> lub C <sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER
Rozuwastatyna		
(dawka pojedyncza 10 mg)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↑ Rozuwastatyna AUC 1,59 (1,33; 1,89) C<sub>max</sub> 4,25 (3,25; 5,56) C<sub>24</sub> 0,80 (0,70; 0,91)</p> <p>(zahamowanie aktywności jelitowego BCRP)</p> <p>↔ Grazoprewir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C<sub>max</sub> 1,13 (0,77; 1,65) C<sub>24</sub> 0,93 (0,84; 1,03)</p>	W przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER, nie należy przekraczać dobowej dawki rozuwastatyny wynoszącej 10 mg.
(dawka pojedyncza 10 mg)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↑ Rozuwastatyna AUC 2,26 (1,89; 2,69) C<sub>max</sub> 5,49 (4,29; 7,04) C<sub>24</sub> 0,98 (0,84; 1,13)</p> <p>(zahamowanie aktywności jelitowego BCRP)</p> <p>↔ Elbaswir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C<sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,26) C<sub>24</sub> 0,96 (0,86; 1,08)</p> <p>↔ Grazoprewir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C<sub>max</sub> 0,97 (0,63; 1,50) C<sub>24</sub> 0,95 (0,87; 1,04)</p>	
Fluwastatyna Lowastatyna Symwastatyna	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p><i>Przewidywane:</i></p> <p>↑ Fluwastatyna (głównie z powodu zahamowania aktywności jelitowego BCRP)</p> <p>↑ Lowastatyna (zahamowanie aktywności CYP3A)</p> <p>↑ Symwastatyna (głównie z powodu zahamowania aktywności jelitowego BCRP i zahamowania aktywności CYP3A)</p>	W przypadku jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER, nie należy przekraczać dobowej dawki fluwastatyny, lowastatyny ani symwastatyny wynoszącej 20 mg.
Pitawastatyna (dawka pojedyncza 1 mg)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↔ Pitawastatyna AUC 1,11 (0,91; 1,34) C<sub>max</sub> 1,27 (1,07; 1,52)</p> <p>↔ Grazoprewir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C<sub>max</sub> 0,72 (0,57; 0,92) C<sub>24</sub> 0,91 (0,82; 1,01)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> lub C <sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER
Prawastatyna (dawka pojedyncza 40 mg)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↔ Prawastatyna AUC 1,33 (1,09; 1,64) C<sub>max</sub> 1,28 (1,05; 1,55)</p> <p>↔ Elbaswir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C<sub>max</sub> 0,97 (0,89; 1,05) C<sub>24</sub> 0,97 (0,92; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprewir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C<sub>max</sub> 1,42 (1,00; 2,03) C<sub>24</sub> 1,07 (0,99; 1,16)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>LEKI IMMUNOSUPRESYJNE</b>		
Cyklosporyna (dawka pojedyncza 400 mg)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↔ Elbaswir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C<sub>max</sub> 1,95 (1,84; 2,07) C<sub>24</sub> 2,21 (1,98; 2,47)</p> <p>↑ Grazoprewir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C<sub>max</sub> 17,00 (12,94; 22,34) C<sub>24</sub> 3,39 (2,82; 4,09)</p> <p>(częściowo w wyniku zahamowania aktywności OATP1B i CYP3A)</p> <p>↔ Cyklosporyna AUC 0,96 (0,90; 1,02) C<sub>max</sub> 0,90 (0,85; 0,97) C<sub>12</sub> 1,00 (0,92; 1,08)</p>	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
Mykofenolan mofetylu (dawka pojedyncza 1000 mg)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↔ Elbaswir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C<sub>max</sub> 1,07 (0,98; 1,16) C<sub>24</sub> 1,05 (0,97; 1,14)</p> <p>↔ Grazoprewir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C<sub>max</sub> 0,58 (0,42; 0,82) C<sub>24</sub> 0,97 (0,89; 1,06)</p> <p>↔ Kwas mykofenolowy AUC 0,95 (0,87; 1,03) C<sub>max</sub> 0,85 (0,67; 1,07)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.



Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> lub C <sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER
Prednizon (dawka pojedyncza 40 mg)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↔ Elbaswir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C<sub>max</sub> 1,25 (1,16; 1,35) C<sub>24</sub> 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ Grazoprewir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C<sub>max</sub> 1,34 (1,10; 1,62) C<sub>24</sub> 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ Prednizon AUC 1,08 (1,00; 1,17) C<sub>max</sub> 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ Prednizolon AUC 1,08 (1,01; 1,16) C<sub>max</sub> 1,04 (0,99; 1,09)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Takrolimus (dawka pojedyncza 2 mg)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↔ Elbaswir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C<sub>max</sub> 0,99 (0,88; 1,10) C<sub>24</sub> 0,92 (0,83; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprewir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C<sub>max</sub> 1,07 (0,83; 1,37) C<sub>24</sub> 0,94 (0,87; 1,02)</p> <p>↑ Takrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C<sub>max</sub> 0,60 (0,52; 0,69) C<sub>12</sub> 1,70 (1,49; 1,94)</p> <p>(zahamowanie aktywności CYP3A)</p>	Zaleca się częste monitorowanie stężeń takrolimusu w pełnej krwi, zmian czynności nerek oraz działań niepożądanych związanych z takrolimusem po rozpoczęciu jednoczesnego podawania.
<b>INHIBITOR KINAZY</b>		
Sunitynib	<p>Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.</p> <p><i>Przewidywane:</i> ↑ sunitynib</p> <p>(prawdopodobnie z powodu zahamowania aktywności jelitowego BCRP)</p>	Jednoczesne podawanie produktu leczniczego ZEPATIER z sunitynibem może zwiększać stężenie sunitynibu i prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z sunitynibem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania; może być wymagane dostosowanie dawki sunitynibu.

Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego	Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> lub C <sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER
<b><i>SUBSTYTUCYJNE LECZENIE OPIOIDOWE</i></b>		
<b>Buprenorfina/nalokson</b>		
(dawka pojedyncza 8 mg/2 mg)/ elbaswir (dawka pojedyncza wynosząca 50 mg)	<p>↔ Elbaswir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C<sub>max</sub> 1,13 (0,87; 1,46) C<sub>24</sub> 1,22 (0,99; 1,51)</p> <p>↔ Buprenorfina AUC 0,98 (0,89; 1,08) C<sub>max</sub> 0,94 (0,82; 1,08) C<sub>24</sub> 0,98 (0,88; 1,09)</p> <p>↔ Nalokson AUC 0,88 (0,76; 1,02) C<sub>max</sub> 0,85 (0,66; 1,09)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
(8-24 mg/2-6 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↔ Grazoprewir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C<sub>max</sub> 0,76 (0,40; 1,44) C<sub>24</sub> 0,69 (0,54; 0,88)</p> <p>↔ Buprenorfina AUC 0,98 (0,81; 1,19) C<sub>max</sub> 0,90 (0,76; 1,07)</p>	
<b>Metadon</b>		
(20-120 mg raz na dobę)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)	<p>↔ R-Metadon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C<sub>max</sub> 1,07 (0,95; 1,20) C<sub>24</sub> 1,10 (0,96; 1,26)</p> <p>↔ S-Metadon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C<sub>max</sub> 1,09 (0,95; 1,25) C<sub>24</sub> 1,20 (0,98; 1,47)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
(20-150 mg raz na dobę)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	<p>↔ R-Metadon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C<sub>max</sub> 1,03 (0,96; 1,11)</p> <p>↔ S-Metadon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C<sub>max</sub> 1,15 (1,07; 1,25)</p>	
<b><i>DOUSTNE ŚRODKI ANTYKONCEPCYJNE</i></b>		
<b>Etynyloestradiol (EE) / Lewonorgestrel (LNG)</b>		
(dawka pojedyncza 0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG)/ elbaswir (50 mg raz na dobę)	<p>↔ EE AUC 1,01 (0,97; 1,05) C<sub>max</sub> 1,10 (1,05; 1,16)</p> <p>↔ LNG AUC 1,14 (1,04; 1,24) C<sub>max</sub> 1,02 (0,95; 1,08)</p>	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

<b>Produkt leczniczy według zastosowania terapeutycznego</b>	<b>Wpływ na stężenie produktu leczniczego. Średni stosunek (90-procentowy przedział ufności) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> lub C<sub>24</sub> (prawdopodobny mechanizm interakcji)</b>	<b>Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania z produktem leczniczym ZEPATIER</b>
(dawka pojedyncza 0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	↔ EE AUC 1,10 (1,05; 1,14) C <sub>max</sub> 1,05 (0,98; 1,12)  ↔ LNG AUC 1,23 (1,15; 1,32) C <sub>max</sub> 0,93 (0,84; 1,03)	
<b>PRODUKTY WIAŻĄCE FOSFORANY</b>		
Octan wapnia (dawka pojedyncza 2668 mg)/ elbaswir (dawka pojedyncza 50 mg)/ grazoprewir (dawka pojedyncza 100 mg)	↔ Elbaswir AUC 0,92 (0,75; 1,14) C <sub>max</sub> 0,86 (0,71; 1,04) C <sub>24</sub> 0,87 (0,70; 1,09)  ↔ Grazoprewir AUC 0,79 (0,68; 0,91) C <sub>max</sub> 0,57 (0,40; 0,83) C <sub>24</sub> 0,77 (0,61; 0,99)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Węglan sewelameru (dawka pojedyncza 2400 mg)/ elbaswir (dawka pojedyncza 50 mg)/ grazoprewir (dawka pojedyncza 100 mg)	↔ Elbaswir AUC 1,13 (0,94; 1,37) C <sub>max</sub> 1,07 (0,88; 1,29) C <sub>24</sub> 1,22 (1,02; 1,45)  ↔ Grazoprewir AUC 0,82 (0,68; 0,99) C <sub>max</sub> 0,53 (0,37; 0,76) C <sub>24</sub> 0,84 (0,71; 0,99)	
<b>LEKI USPOKAJAJĄCE</b>		
Midazolam (dawka pojedyncza 2 mg)/ grazoprewir (200 mg raz na dobę)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C <sub>max</sub> 1,15 (1,01; 1,31)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>LEKI POBUDZAJĄCE</b>		
Modafinil	Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. <i>Przewidywane:</i> ↓ Elbaswir ↓ Grazoprewir  (indukcja aktywności CYP3A lub P-gp)	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.

## Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego ZEPATIER z rybawiryną, informacje dla rybawiryny dotyczące stosowania antykoncepcji, wykonywania testów ciążowych oraz wpływu na ciążę, karmienie piersią i płodność dotyczą również tego schematu skojarzonego leczenia (należy zapoznać się z dodatkowymi informacjami dotyczącymi jednocześnie podawanego produktu leczniczego podanymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych).

## Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

W przypadku stosowania produktu leczniczego ZEPATIER w skojarzeniu z rybawiryną, kobiety w wieku rozrodczym lub ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez pewien czas po zakończeniu leczenia.

## Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego ZEPATIER u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na reprodukcję. Ze względu na to, że nie zawsze na podstawie badań wpływu na rozród u zwierząt można przewidzieć odpowiedź u ludzi, produkt leczniczy ZEPATIER można stosować tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

## Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy elbaswir lub grazoprewir i ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u zwierząt wskazują na to, że elbaswir i grazoprewir przenikają do mleka samic. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego ZEPATIER, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

## Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu elbaswiru i grazoprewiru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu elbaswiru lub grazoprewiru na płodność, gdy ekspozycja na elbaswir i grazoprewir była większa niż ekspozycja występująca u ludzi w przypadku podania zalecanej dawki klinicznej (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy ZEPATIER (podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną) wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów, że zgłaszano występowanie zmęczenia podczas leczenia produktem leczniczym ZEPATIER (patrz punkt 4.8).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ZEPATIER oceniono w 3 badaniach z grupą kontrolną placebo oraz w 7 badaniach klinicznych fazy 2 i 3 bez grupy kontrolnej, z udziałem około 2000 pacjentów z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C z wyrównaną chorobą wątroby (z marskością wątroby lub bez marskości wątroby).

Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej (u ponad 10% pacjentów) w badaniach klinicznych należały zmęczenie i ból głowy. Ciężkie działania niepożądane (ból brzucha, przemijający napad niedokrwienności i niedokrwistość) wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów leczonych produktem leczniczym ZEPATIER z rybawiryną lub bez rybawiryny. Odsetek pacjentów leczonych produktem leczniczym ZEPATIER z rybawiryną lub bez rybawiryny, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych, wyniósł mniej niż 1%. Częstości występowania ciężkich działań niepożądanych i przypadków zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych u pacjentów ze skompensowaną marskością wątroby były porównywalne do obserwowanych u pacjentów bez marskości wątroby.

W badaniach, w których elbaswir/grazoprewir podawano z rybawiryną, działania niepożądane występujące najczęściej w przypadku leczenia skojarzonego elbaswirem/grazoprewirem i rybawiryną odpowiadały znanemu profilowi bezpieczeństwa stosowania rybawiryny.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane zidentyfikowano u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy ZEPATIER bez rybawiryny przez 12 tygodni. Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) oraz bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane dla produktu leczniczego ZEPATIER\***

Częstość występowania	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Często	zmniejszony apetyt
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Często	bezsenna, niepokój, depresja
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często	ból głowy
Często	zawroty głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Często	nudności, biegunka, zaparcia, ból w górnej części jamy brzusznej, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często	świąd, łysienie
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Często	ból stawów, ból mięśni
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Bardzo często	zmęczenie
Często	osłabienie, drażliwość

\*Na podstawie zbiorczych danych od pacjentów leczonych produktem leczniczym ZEPATIER przez 12 tygodni bez rybawiryny

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych*

Zmiany w wybranych parametrach badań laboratoryjnych opisano w Tabeli 4.

**Tabela 4: Związane z leczeniem wybrane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych**

Parametry laboratoryjne	Produkt leczniczy ZEPATIER* N = 834 n (%)
<b>AlAT (j.m./l)</b>	
5,1-10,0 × GGN <sup>†</sup> (Stopień 3)	6 (0,7%)
> 10,0 × GGN (Stopień 4)	6 (0,7%)
<b>Całkowita bilirubina (mg/dl)</b>	
2,6-5,0 × GGN (Stopień 3)	3 (0,4%)
> 5,0 × GGN (Stopień 4)	0

\*Na podstawie zbiorczych danych od pacjentów leczonych produktem leczniczym ZEPATIER przez 12 tygodni bez rybawiryny

<sup>†</sup>GGN: Górna granica normy według laboratorium wykonującego badanie.

### Późne zwiększenie aktywności ALAT w surowicy

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego ZEPATIER z rybawiryną lub bez rybawiryny, niezależnie od czasu trwania leczenia, u < 1% (13/1690) pacjentów wykazano zwiększenie aktywności ALAT od wartości prawidłowych do ponad 5-krotnie przekraczających górną granicę normy (GGN), zazwyczaj w 8. tygodniu leczenia lub później (średni czas do wystąpienia 10 tygodni, zakres 6-12 tygodni). Temu późnemu zwiększeniu aktywności ALAT zwykle nie towarzyszyły żadne objawy. W większości przypadków późna, zwiększona aktywność ALAT powracała do normy w trakcie leczenia produktem leczniczym ZEPATIER lub po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4). Późne zwiększenie aktywności ALAT obserwowano częściej u pacjentów, u których stężenie grazoprewiru w osoczu było większe (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2). Czas trwania leczenia nie miał wpływu na częstość występowania przypadków późnego zwiększenia aktywności ALAT. Marskość wątroby nie była czynnikiem ryzyka późnego zwiększenia aktywności ALAT. U mniej niż 1% pacjentów leczonych produktem leczniczym ZEPATIER z rybawiryną lub bez rybawiryny w trakcie leczenia wystąpiło zwiększenie aktywności ALAT przekraczające 2,5 – 5-krotnie górną granicę normy (ULN); nie odnotowano żadnych przypadków zakończenia leczenia z powodu zwiększenia aktywności ALAT.

### Dzieci i młodzież

Dane nie są dostępne.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie związane z przedawkowaniem produktu leczniczego ZEPATIER u ludzi jest ograniczone. Elbaswir przyjmowany był w największej dawce wynoszącej 200 mg raz na dobę przez 10 dni i w dawce pojedynczej wynoszącej 800 mg. Grazoprewir przyjmowany był w największej dawce wynoszącej 1000 mg raz na dobę przez 10 dni i w dawce pojedynczej wynoszącej 1600 mg. W tych badaniach u zdrowych ochotników nasilenie oraz częstość występowania działań niepożądanych były zbliżone do zgłoszonych w grupach otrzymujących placebo.

W przypadku przedawkowania, zaleca się obserwację pacjenta w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów działań niepożądanych i zastosowanie odpowiedniego leczenia objawowego.

Hemodializa nie usuwa elbaswiru ani grazoprewiru. Nie przewiduje się, że podczas dializy otrzewnowej elbaswir i grazoprewir zostaną usunięte z organizmu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; Leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim, kod ATC: J05AX68

## Mechanizm działania

Produkt leczniczy ZEPATIER stanowi połączenie dwóch bezpośrednio działających przeciwvirusowych leków o różnych mechanizmach działania, których profile oporności nie nakładają się na siebie, co umożliwia wpływ na HCV w wielu różnych stadiach cyklu życia wirusa.

Elbaswir jest inhibitorem białka NS5A HCV niezbędnego do replikacji wirusowego RNA i utworzenia wirionu.

Grazoprewir jest inhibitorem proteazy NS3/4A HCV koniecznej do proteolitycznego rozszczepienia kodowanej przez HCV poliproteiny (do dojrzałych form białek NS3, NS4A, NS4B, NS5A oraz NS5B), niezbędnej do replikacji wirusa. W teście biochemicznym grazoprewir hamował proteolityczną aktywność rekombinowanych enzymów proteaz NS3/4A genotypów 1a, 1b, 3, i 4a HCV, przy wartościach  $IC_{50}$  mieszczących się w zakresie od 4 do 690 pM.

## Działanie przeciwvirusowe

W Tabeli 5 przedstawiono wartości  $EC_{50}$  elbaswiru i grazoprewiru wobec replikonów o pełnej długości lub replikonów chimerycznych kodujących sekwencje NS5A lub NS3 z sekwencji referencyjnych i izolatów klinicznych.

**Tabela 5: Działanie elbaswiru i grazoprewiru w sekwencjach referencyjnych GT1a, GT1b oraz GT4 oraz w izolatach klinicznych w komórkach replikonu**

	Elbaswir	Grazoprewir
Sekwencja referencyjna	$EC_{50}$ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Izolaty kliniczne	Mediana $EC_{50}$ (zakres) nM	
GT1a	0,005 (0,003 – 0,009) <sup>a</sup>	0,8 (0,4 – 5,1) <sup>d</sup>
GT1b	0,009 (0,005 – 0,01) <sup>b</sup>	0,3 (0,2 – 5,9) <sup>e</sup>
GT4	0,0007 (0,0002 – 34) <sup>c</sup>	0,2 (0,11 – 0,33) <sup>a</sup>

Ilość badanych izolatów: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9

## Oporność

### *W hodowli komórkowej*

Replikony HCV o zmniejszonej wrażliwości na elbaswir i grazoprewir wyselekcjonowano z hodowli komórkowej dla genotypów 1a, 1b oraz 4.

W przypadku elbaswiru w replikonach genotypu 1a HCV pojedyncze podstawienia Q30D/E/H/R, L31M/V i Y93C/H/N w NS5A powodowały 6- do 2000-krotne osłabienie działania przeciwvirusowego elbaswiru. W replikonach genotypu 1b pojedyncze podstawienia L31F i Y93H w NS5A powodowały 17- krotne osłabienie działania przeciwvirusowego elbaswiru. W replikonach genotypu 4 pojedyncze podstawienia L30S, M31V i Y93H w NS5A powodowały 3- do 23-krotne osłabienie działania przeciwvirusowego elbaswiru. Na ogół dla genotypu 1a, 1b lub 4 HCV połączenie podstawień związanych z opornością na elbaswir powodowało późniejsze osłabienie przeciwvirusowego działania elbaswiru.

W przypadku grazoprewiru w replikonach genotypu 1a HCV pojedyncze podstawienia D168A/E/G/S/V w NS3 powodowały 2- do 81-krotne osłabienie działania przeciwvirusowego grazoprewiru. W replikonach genotypu 1b pojedyncze podstawienia F43S, A156S/T/V i D168A/G/V w NS3 powodowały 3- do 375-krotne osłabienie działania przeciwvirusowego grazoprewiru. W replikonach genotypu 4 pojedyncze podstawienia D168A/V w NS3 powodowały 110- do

320-krotne oslabienie dzialania przeciwwirusowego grazoprewiru. Na ogol w replikonach genotypu 1a, 1b lub 4 HCV polaczenie podstawien zwiazanych z opornoscia na grazoprewir powodowalo pozniejsze oslabienie przeciwwirusowego dzialania grazoprewiru.

#### *W badaniach klinicznych*

W zbiorczej analizie danych pacjentow, ktorych w badaniach klinicznych fazy 2 i 3 leczono schematami zawierajacymi elbaswir/grazoprewir lub elbaswir + grazoprewir z rybawiryna lub bez rybawiryny, przeprowadzono analizy opornosci dla 50 pacjentow z niepowodzeniem wirusologicznym i dostepnymi danymi dotyczacymi sekwencji (6 z niepowodzeniem wirusologicznym w trakcie leczenia i 44 z nawrotem po leczeniu).

W Tabeli 6 przedstawiono zwiazane z leczeniem podstawienia obserwowane w populacjach wirusow tych pacjentow w zaleznosci od genotypow. Zwiazane z leczeniem podstawienia byly wykrywane w obydwu punktach docelowych dzialania produktow leczniczych w HCV u 23/37 (62%) pacjentow zakazonych genotypem 1a, 1/8 (13%) pacjentow zakazonych genotypem 1b oraz u 2/5 (40%) pacjentow zakazonych genotypem 4.

**Tabela 6: Zwiazane z leczeniem podstawienia aminokwasowe w zbiorczej analizie danych z badan klinicznych fazy 2 i fazy 3 dotyczacych schematow stosowania produktu leczniczego ZEPATIER z rybawiryna i bez rybawiryny**

Docelowy punkt dzialania	Zwiazane z leczeniem podstawienia aminokwasowe	Genotyp 1a N=37 % (n)	Genotyp 1b N=8 % (n)	Genotyp 4 N=5 % (n)
NS5A	Ktorekolwiek z nastepujacych podstawien w 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	Ktorekolwiek z nastepujacych podstawien w 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)	

\*Sekwencje referencyjne dla NS5A w 28. aminokwasie to M (genotyp 1a) i L (genotyp 1b oraz genotypy 4a i 4d).

†Sekwencje referencyjne dla NS5A w 31. aminokwasie to L (genotyp 1a i genotyp 1b) oraz M (genotypy 4a i 4d).

‡Sekwencje referencyjne dla NS5A w 58. aminokwasie to H (genotyp 1a) i P (genotyp 1b oraz genotypy 4a i 4d).



## Oporność krzyżowa

Elbaswir wykazuje aktywność *in vitro* wobec podstawień M28V i Q30L w NS5A genotypu 1a, podstawień L28M/V, R30Q, L31V, Y93C genotypu 1b i podstawienia M31V genotypu 4, które warunkują oporność na inne inhibitory NS5A. Na ogół, inne podstawienia w NS5A warunkujące oporność na inhibitory NS5A mogą również warunkować oporność na elbaswir. Podstawienia w NS5A warunkujące oporność na elbaswir mogą powodować osłabienie przeciwwirusowego działania innych inhibitorów NS5A.

Grazoprewir wykazuje aktywność *in vitro* wobec następujących podstawień NS3 genotypu 1a warunkujących oporność na inne inhibitory proteazy 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.

Grazoprewir wykazuje aktywność *in vitro* wobec następujących podstawień NS3 genotypu 1b warunkujących oporność na inne inhibitory proteazy 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. Niektóre podstawienia A156 i D168 w NS3 warunkują osłabienie przeciwwirusowego działania grazoprewiru, a także innych inhibitorów proteazy NS3/4A.

Podstawienia związane z opornością na inhibitory NS5B nie wpływają na aktywność elbaswiru lub grazoprewiru.

## Utrzymywanie się podstawień związanych z opornością

Utrzymywanie się związanych z leczeniem elbaswirem i grazoprewirem podstawień aminokwasowych odpowiednio w NS5A i NS3 oceniono metodą sekwencjonowania populacyjnego (lub metodą Sangera) u uczestników badań fazy 2 i 3 zakażonych genotypem 1, u których w cząsteczkach wirusa wykazano obecność związanego z leczeniem i związanego z opornością podstawienia w docelowym punkcie działania produktu leczniczego i dla których dostępne były dane z okresu obejmującego co najmniej 24 tygodnie po leczeniu.

W populacjach wirusów związane z leczeniem i związane z opornością podstawienia w NS5A były na ogół bardziej trwałe niż związane z opornością podstawienia w NS3. Wśród pacjentów zakażonych genotypem 1a wirusa związane z opornością podstawienia w NS5A utrzymywały się na wykrywalnym poziomie u 95% (35/37) pacjentów w 12. tygodniu obserwacji kontrolnej oraz u 100% (9/9) pacjentów u których dostępne były dane w 24. tygodniu obserwacji kontrolnej. Wśród pacjentów zakażonych genotypem 1b wirusa, związane z opornością podstawienia w NS5A utrzymywały się na wykrywalnym poziomie u 100% (7/7) pacjentów w 12. tygodniu obserwacji kontrolnej i u 100% (3/3) pacjentów, u których dostępne były dane w 24. tygodniu obserwacji kontrolnej.

Wśród pacjentów zakażonych genotypem 1a wirusa, związane z opornością podstawienia w NS3 utrzymywały się na wykrywalnych poziomach u 31% (4/13) pacjentów w 24. tygodniu obserwacji kontrolnej. Wśród pacjentów zakażonych genotypem 1b wirusa, związane z opornością podstawienia w NS3 utrzymywały się na wykrywalnych poziomach u 50% (1/2) pacjentów w 24. tygodniu obserwacji kontrolnej.

Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów zakażonych genotypem 4 wirusa ze związanymi z leczeniem i związanymi z opornością podstawieniami w NS5A i NS3 nie można określić tendencji dotyczących utrzymywania się związanych z leczeniem podstawień w tym genotypie wirusa.

Nie jest znany długotrwały wpływ kliniczny pojawienia się lub utrzymywania się wirusa zawierającego podstawienia związane z opornością na produkt leczniczy ZEPATIER.

## Wpływ polimorfizmu HCV w punkcie początkowym na odpowiedź na leczenie

W zbiorczych analizach danych pacjentów, u których uzyskano trwałą odpowiedź wirusologiczną po 12 tygodniach leczenia (ang. SVR12, *sustained virologic response*) lub którzy spełnili kryteria niepowodzenia wirusologicznego, oceniono rozpowszechnienie i wpływ polimorfizmów NS5A (w tym M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D i Y93C/H/N) oraz polimorfizmów NS3

(podstawienia w pozycjach 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 i 175) odpowiedzialnych za wyższe niż 5-krotne osłabienie przeciwwirusowego działania odpowiednio elbaswiru i grazoprewiru w warunkach *in vitro*. W Tabeli 7 podsumowano zaobserwowane różnice w odpowiedzi na leczenie w zależności od stosowanego schematu leczenia w konkretnych populacjach pacjentów, u których w punkcie początkowym wykazano lub nie wykazano polimorfizmy NS5A lub NS3.

**Tabela 7: SVR u pacjentów zakażonych genotypem 1a, genotypem 1b lub u leczonych wcześniej pacjentów zakażonych genotypem 4 wirusa, u których w punkcie początkowym wykazano obecność polimorfizmów NS5A lub NS3**

Populacja pacjentów	SVR12 w zależności od schematu leczenia			
	Produkt leczniczy ZEPATIER, 12 tygodni		Produkt leczniczy ZEPATIER + RBV, 16 tygodni	
	Pacjenci bez polimorfizmów NS5A w punkcie początkowym,* % (n/N)	Pacjenci z polimorfizmami NS5A w punkcie początkowym,* % (n/N)	Pacjenci bez polimorfizmów NS5A w punkcie początkowym,* % (n/N)	Pacjenci z polimorfizmami NS5A w punkcie początkowym,* % (n/N)
GT1a <sup>†</sup>	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
GT1b <sup>‡</sup>	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Pacjenci bez polimorfizmów NS3 w punkcie początkowym, <sup>¶</sup> % (n/N)	Pacjenci z polimorfizmami NS3 w punkcie początkowym, <sup>¶</sup> % (n/N)		
GT4 (pacjenci wcześniej leczeni) <sup>#</sup>	86% (25/29)	100% (7/7)		

\* Polimorfizmy NS5A (odpowiedzialne za > 5-krotne osłabienie działania elbaswiru), w tym M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D i Y93C/H/N  
<sup>†</sup> Całkowity udział pacjentów zakażonych genotypem 1a wirusa z polimorfizmami NS5A w punkcie początkowym w zbiorczych analizach wyniósł 7% (55/825)  
<sup>‡</sup> Całkowity udział pacjentów zakażonych genotypem 1b wirusa z polimorfizmami NS5A w punkcie początkowym w zbiorczych analizach wyniósł 14% (74/540)  
<sup>¶</sup> Za polimorfizmy NS3 uznano każde podstawienie aminokwasów w pozycjach 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 i 175.  
<sup>#</sup> Całkowity udział pacjentów zakażonych genotypem 4 wirusa z polimorfizmami NS3 w punkcie początkowym w zbiorczych analizach wyniósł 19% (7/36)

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność elbaswiru/grazoprewiru (jednocześnie podawanych, jako produkt złożony o ustalonej dawce; EBR/GZR) lub elbaswiru + grazoprewiru (jednocześnie podawanych, jako pojedyncze produkty; EBR + GZR) oceniono w 8 badaniach klinicznych z udziałem około 2000 pacjentów (patrz Tabela 8).

**Tabela 8: Badania prowadzone z zastosowaniem produktu leczniczego ZEPATIER**

Badanie	Populacja	Ramiona leczenia i czas trwania leczenia (liczba leczonych pacjentów)	Dodatkowe szczegółowe informacje o badaniu
C-EDGE TN (podwójnie ślepa próba)	GT 1, 4, 6 TN z marskością wątroby lub bez marskości wątroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR* przez 12 tygodni (N=316)</li> <li>• Placebo przez 12 tygodni (N=105)</li> </ul>	Badanie z grupą kontrolną placebo, w którym pacjentów randomizowano w stosunku 3:1 do: EBR/GZR przez 12 tygodni (leczenie natychmiastowe [ang. ITG, <i>immediate treatment group</i> ]) lub placebo przez 12 tygodni, a następnie leczonych metodą otwartej próby EBR/GZR przez 12 tygodni (leczenie odroczone, (ang. DTG, <i>deferred treatment group</i> ))
C-EDGE COINFECTION (badanie otwarte)	GT 1, 4, 6 TN z marskością wątroby lub bez marskości wątroby, jednoczesne zakażenie HCV i HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR przez 12 tygodni (N=218)</li> </ul>	
C-SURFER (podwójnie ślepa próba)	GT 1 TN lub TE z marskością wątroby lub bez marskości wątroby Przewlekła choroba nerek	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* przez 12 tygodni (N=122)</li> <li>• Placebo przez 12 tygodni (N=113)</li> </ul>	Badanie z grupą kontrolną placebo prowadzone z udziałem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) lub w stadium 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), w tym u pacjentów poddawanych hemodializie. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do jednej z następujących grup leczonych: EBR + GZR przez 12 tygodni (ITG) lub placebo przez 12 tygodni, a następnie leczonych metodą otwartej próby EBR/GZR przez 12 tygodni (DTG). Ponadto, 11 pacjentów otrzymywało leczenie EBR + GZR przez 12 tygodni metodą otwartej próby (ramię z analizą intensywności farmakokinetyki).

Badanie	Populacja	Ramiona leczenia i czas trwania leczenia (liczba leczonych pacjentów)	Dodatkowe szczegółowe informacje o badaniu
C-WORTHY (badanie otwarte)	GT 1, 3 TN z marskością wątroby lub bez marskości wątroby TE całkowicie niereagujący na leczenie z marskością wątroby lub bez marskości wątroby TN z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 bez marskości wątroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* przez 8, 12 lub 18 tygodni (odpowiednio N=31, 136 i 63)</li> <li>• EBR* + GZR* + RBV† przez 8, 12 lub 18 tygodni (odpowiednio N=60, 152 i 65)</li> </ul>	Wieloetapowe badanie z wieloma ramionami leczenia. Pacjentów zakażonych GT 1b bez marskości wątroby randomizowano w stosunku 1:1 do grup leczonych EBR + GZR z RBV lub bez RBV przez 8 tygodni. Pacjentów TN zakażonych GT 3 bez marskości wątroby randomizowano do grup leczonych EBR + GZR z RBV przez 12 lub 18 tygodni. Pacjentów TN zakażonych GT 1 z marskością wątroby lub bez marskości wątroby (jednocześnie zakażonych HCV i HIV-1 lub bez jednoczesnego zakażenia) lub pacjentów całkowicie niereagujących na leczenie peg-IFN + RBV randomizowano do grup leczonych EBR + GZR z RBV lub bez RBV przez 8, 12 lub 18 tygodni.
C-SCAPE (badanie otwarte)	GT 4, 6 TN bez marskości wątroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* przez 12 tygodni (N=14)</li> <li>• EBR* + GZR* + RBV† przez 12 tygodni (N=14)</li> </ul>	Pacjentów randomizowano do poszczególnych ramion leczenia w stosunku 1:1.
C-EDGE TE (badanie otwarte)	GT 1, 4, 6 TE z marskością wątroby lub bez marskości wątroby, z lub bez jednoczesnego zakażenia HCV i HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR przez 12 lub 16 tygodni (odpowiednio N=105 i 105)</li> <li>• EBR/GZR + RBV† przez 12 lub 16 tygodni (odpowiednio N=104 i 106)</li> </ul>	Pacjentów randomizowano do poszczególnych ramion leczenia w stosunku 1:1:1:1.
C-SALVAGE (badanie otwarte)	GT 1 TE z marskością wątroby lub bez marskości wątroby stosujący schemat z inhibitorem proteazy HCV‡	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* + RBV† przez 12 tygodni (N=79)</li> </ul>	Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie boceprewirem, symeprewirem lub telaprewirem stosowanym w skojarzeniu z peg-IFN + RBV zakończyło się niepowodzeniem, otrzymywali EBR + GZR z RBV przez 12 tygodni.

<b>Badanie</b>	<b>Populacja</b>	<b>Ramiona leczenia i czas trwania leczenia (liczba leczonych pacjentów)</b>	<b>Dodatkowe szczegółowe informacje o badaniu</b>
C-EDGE COSTAR (podwójnie ślepa próba)	GT 1, 4, 6 TN z marskością wątroby lub bez marskości wątroby Leczenie agonistą receptorów opioidowych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR przez 12 tygodni (N=201)</li> <li>• Placebo przez 12 tygodni (N=100)</li> </ul>	Badanie z grupą kontrolną placebo, w którym pacjentów randomizowano w stosunku 2:1 do grupy leczonej EBR/GZR przez 12 tygodni (ITG) lub do grupy otrzymującej placebo przez 12 tygodni, a następnie leczonych EBR/GZR metodą otwartej próby przez 12 tygodni (DTG). Pacjentów nie wykluczano, ani nie wycofywano z badania z powodu dodatniego wyniku przesiewowego badania moczu na obecność narkotyków.

GT = Genotyp

TN = pacjenci wcześniej nieleczeni

TE = pacjenci wcześniej leżeni (u których wcześniejsze leczenie interferonem [IFN] lub peginterferonem alfa [peg-IFN] z rybawiryną (RBV) lub bez rybawiryny zakończyło się niepowodzeniem, albo pacjenci nietolerujący wcześniejszego leczenia)

\* EBR = elbaswir w dawce 50 mg; GZR = grazoprewir w dawce 100 mg; EBR/GZR = jednoczesne podawanie, jako produkt złożony o ustalonej dawce; EBR + GZR = jednoczesne podawanie, jako osobne pojedyncze produkty

† RBV podawano w całkowitej dawce dobowej 800 mg do 1400 mg na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2)

‡ Pacjenci, u których wcześniejsze leczenie boceprewirem, teleprewirem lub symeprewirem w skojarzeniu z peg-IFN + RBV zakończyło się niepowodzeniem

We wszystkich badaniach głównym punktem końcowym była trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR), którą zdefiniowano jako miano RNA HCV poniżej dolnej granicy limitu oznaczalności (LLOQ: 15 j.m./ml RNA HCV, z wyjątkiem badań C-WORTHY i C-SCAPE [25 j.m./ml RNA HCV]) w 12. tygodniu od zaprzestania leczenia (SVR12).

Mediana wieku wśród pacjentów zakażonych genotypem 1b/innym podtypem genotypu 1 wirusa wynosiła 55 lat (zakres: 22 do 82 lat); 61% pacjentów stanowili mężczyźni; 60% stanowili pacjenci rasy białej; 20% stanowili pacjenci rasy czarnej lub Afroamerykanie; 6% stanowili pacjenci pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego; 82% pacjentów nie było wcześniej leczonych; 18% pacjentów było wcześniej leczonych; średni wskaźnik masy ciała wynosił 26 kg/m<sup>2</sup>; u 64% pacjentów początkowe miano RNA HCV było większe niż 800 000 j.m./ml; u 22% pacjentów występowała marskość wątroby; u 71% pacjentów wykazano obecność alleli IL28B nie-C/C (CT lub TT); u 18% pacjentów występowało jednoczesne zakażenie HCV i HIV-1.

W Tabeli 9 przedstawiono wyniki leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 1b wirusa leczonych elbaswirem/grazoprewirem przez 12 tygodni.

**Tabela 9: SVR u pacjentów zakażonych genotypem 1b<sup>†</sup> wirusa**

<b>Charakterystyka początkowa</b>	<b>SVR</b>
	<b>EBR z GZR przez 12 tygodni (N = 312)</b>
Całkowita SVR	96% (301/312)

<b>Charakterystyka początkowa</b>	<b>SVR</b>
	<b>EBR z GZR przez 12 tygodni (N = 312)</b>
Wyniki uzyskane u pacjentów bez SVR	
Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia*	0% (0/312)
Nawrót	1% (4/312)
Inne‡	2% (7/312)
SVR w zależności od obecności marskości wątroby	
Pacjenci bez marskości wątroby	95% (232/243)
Pacjenci z marskością wątroby	100% (69/69)

†W tym z czterema pacjentami zakażonymi podtypami genotypu 1 wirusa innymi niż 1a lub 1b.

‡W tym pacjenci uczestniczący w badaniach C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY i C-SURFER.

\*W tym pacjenci z przełomem wirusologicznym.

‡Do innych zalicza się pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działania niepożądanego, pacjentów utraconych dla potrzeb obserwacji lub pacjentów wycofanych z badania klinicznego.

Mediana wieku pacjentów zakażonych genotypem 1a wirusa wynosiła 54 lata (zakres: 19 do 76 lat); 71% pacjentów stanowili mężczyźni; 71% stanowili pacjenci rasy białej; 22% stanowili pacjenci rasy czarnej lub Afroamerykanie; 9% stanowili pacjenci pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego; 74% pacjentów nie było wcześniej leczonych; 26% pacjentów było wcześniej leczonych; średni wskaźnik masy ciała wynosił 27 kg/m<sup>2</sup>; u 75% pacjentów początkowe miano RNA HCV było większe niż 800 000 j.m./ml; u 23% pacjentów występowała marskość wątroby; u 72% pacjentów wykazano obecność alleli IL28B nie-C/C (CT lub TT); u 30% pacjentów występowało jednoczesne zakażenie HCV i HIV-1.

W Tabeli 10 przedstawiono wyniki leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 1a wirusa leczonych elbaswirem/grazoprewirem przez 12 tygodni lub elbaswirem/grazoprewirem z rybawiryną przez 16 tygodni.

**Tabela 10: SVR u pacjentów zakażonych genotypem 1a wirusa**

<b>Charakterystyka początkowa</b>	<b>SVR</b>	
	<b>EBR z GZR 12 tygodni N=519</b>	<b>EBR z GZR + RBV 16 tygodni N=58</b>
Całkowita SVR	93% (483/519)	95% (55/58)
Wyniki uzyskane u pacjentów bez SVR		
Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia*	1% (3/519)	0% (0/58)
Nawrót	4% (23/519)	0% (0/58)
Inne‡	2% (10/519)	5% (3/58)
SVR w zależności od obecności marskości wątroby		
Pacjenci bez marskości wątroby	93% (379/408)	92% (33/36)
Pacjenci z marskością wątroby	94% (104/111)	100% (22/22)
SVR w zależności od obecności w punkcie początkowym polimorfizmu związanego z opornością w NS5A <sup>†, §</sup>		
Brak polimorfizmu	97% (464/476)	100% (51/51)

Charakterystyka początkowa	SVR	
	EBR z GZR 12 tygodni N=519	EBR z GZR + RBV 16 tygodni N=58
Obecny polimorfizm	53% (16/30)	100% (4/4)
SVR w zależności od początkowego miana RNA HCV		
<=800 000 j.m./ml	98% (135/138)	100% (9/9)
> 800 000 j.m./ml	91% (348/381)	94% (46/49)

<sup>†</sup>W tym pacjenci uczestniczący w badaniach C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY i C-SURFER.

<sup>\*</sup>W tym pacjenci z przełomem wirusologicznym.

<sup>‡</sup>Do innych zalicza się pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działania niepożądanego, pacjentów utraconych dla potrzeb obserwacji lub pacjentów wycofanych z badania klinicznego.

<sup>†</sup>W tym pacjenci z początkowymi danymi dotyczącymi sekwencjonowania oraz pacjenci, u których uzyskano SVR12 lub którzy spełnili kryteria niepowodzenia wirusologicznego.

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

Mediana wieku pacjentów zakażonych genotypem 4 wirusa wynosiła 51 lat (zakres: 28 do 75 lat); 66% pacjentów stanowili mężczyźni; 88% stanowili pacjenci rasy białej; 8% stanowili pacjenci rasy czarnej lub Afroamerykanie; 11% stanowili pacjenci pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego; 77% pacjentów nie było wcześniej leczonych; 23% pacjentów było wcześniej leczonych; średni wskaźnik masy ciała wynosił 25 kg/m<sup>2</sup>; u 56% pacjentów początkowe miano RNA HCV było większe niż 800 000 j.m./ml; u 22% pacjentów występowała marskość wątroby; u 73% pacjentów wykazano obecność alleli IL28B nie-C/C (CT lub TT); u 40% pacjentów występowało jednoczesne zakażenie HCV i HIV-1.

W Tabeli 11 przedstawiono wyniki leczenia u pacjentów zakażonych genotypem 4 wirusa leczonych elbaswirem/grazoprewirem przez 12 tygodni lub elbaswirem/grazoprewirem z rybawiryną przez 16 tygodni.

**Tabela 11: SVR u pacjentów zakażonych genotypem 4 wirusa**

Charakterystyka początkowa	SVR	
	EBR z GZR 12 tygodni N=65	EBR z GZR + RBV 16 tygodni N=8
Całkowita SVR	94% (61/65)	100% (8/8)
Wyniki uzyskane u pacjentów bez SVR		
Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia*	0% (0/65)	0% (0/8)
Nawrót†	3% (2/65)	0% (0/8)
Inne‡	3% (2/65)	0% (0/8)
SVR w zależności od obecności marskości wątroby		
Pacjenci bez marskości wątroby§	96% (51/53)	100% (4/4)
Pacjenci z marskością wątroby	83% (10/12)	100% (4/4)
SVR w zależności od początkowego miana RNA HCV		
< =800 000 j.m./ml‡	93% (27/29)	100% (3/3)
> 800 000 j.m./ml‡	94% (34/36)	100% (5/5)

‡W tym pacjenci uczestniczący w badaniach C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE i C-SCAPE.

\*W tym pacjenci z przełomem wirusologicznym.

†U obydwu pacjentów z nawrotem początkowe miano RNA HCV wynosiło > 800 000 j.m./ml.

‡U obydwu pacjentów, u których nie uzyskano SVR z powodów innych niż niepowodzenie wirusologiczne, początkowe miano RNA HCV wynosiło < =800 000 j.m./ml.

§W tym z 1 pacjentem uczestniczącym w badaniu C-SCAPE z nieznanym statusem marskości wątroby.

#### *Badanie kliniczne z udziałem pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek z przewlekłym zakażeniem genotypem 1 wirusa zapalenia wątroby typu C*

W badaniu C-SURFER całkowitą SVR uzyskano u 94% (115/122) pacjentów otrzymujących EBR + GZR przez 12 tygodni.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ZEPATIER w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu elbaswiru/grazoprewiru pacjentom zakażonym HCV maksymalne stężenie elbaswiru w osoczu osiągnięte było średnio w czasie  $T_{max}$  wynoszącym 3 godziny (zakres od 3 do 6 godzin), a maksymalne stężenie grazoprewiru w osoczu osiągnięte było średnio w czasie  $T_{max}$  wynoszącym 2 godziny (zakres od 30 minut do 3 godzin). Bezwzględna biodostępność elbaswiru wynosi szacunkowo 32%. W przypadku grazoprewiru bezwzględna biodostępność po podaniu pojedynczej dawki 200 mg wynosiła od 15 do 27%, natomiast po podaniu wielokrotnym dawek 200 mg wynosiła ona od 20 do 40%.

Podanie elbaswiru/grazoprewiru w pojedynczej dawce z posiłkiem bogatym w tłuszcze (900 kcal, w tym 500 kcal z tłuszczów) u zdrowych pacjentów spowodowało zmniejszenie wartości  $AUC_{0-inf}$  i  $C_{max}$  elbaswiru odpowiednio o około 11% i 15% oraz odpowiednio około 1,5-krotne i 2,8-krotne zwiększenie wartości  $AUC_{0-inf}$  i  $C_{max}$  grazoprewiru, zależnie od tego, czy osoba przyjmująca dawkę



była na czczo. Te różnice w ekspozycji na elbaswir i grazoprewir nie są znaczące klinicznie; dlatego elbaswir/grazoprewir można przyjmować niezależnie od posiłków.

Farmakokinetyka elbaswiru jest podobna u pacjentów zdrowych i zakażonych HCV. Ekspozycja na grazoprewir po podaniu doustnym jest około 2-krotnie większa u pacjentów zakażonych HCV niż u pacjentów zdrowych. Na podstawie modeli farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów zakażonych HCV bez marskości wątroby wartość średniej geometrycznej  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  elbaswiru podawanego w dawce 50 mg w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 2180 nM•h i 137 nM, a wartość średniej geometrycznej  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  grazoprewiru podawanego w dawce 100 mg w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 1860 nM•h i 220 nM. W przypadku podawania elbaswiru/grazoprewiru raz na dobę pacjentom zakażonym HCV stan stacjonarny elbaswiru i grazoprewiru osiągnął w ciągu około 6 dni.

### Dystrybucja

Elbaswir i grazoprewir w znacznym stopniu wiążą się (odpowiednio > 99,9% i 98,8%) z białkami osocza ludzkiego. Zarówno elbaswir, jak i grazoprewir wiążą się z albuminą ludzkiej surowicy krwi i z kwaśną glikoproteiną  $\alpha$ -1. Stopień wiązania z białkami osocza nie zmienia się w sposób znaczący u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

### Eliminacja

U pacjentów zakażonych HCV średnia geometryczna pozornego okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji (% średnia geometryczna współczynnika zmienności) wynosi około 24 (24%) godziny dla elbaswiru podawanego w dawce 50 mg i około 31 (34%) godzin dla grazoprewiru podawanego w dawce 100 mg.

### Metabolizm

Elbaswir i grazoprewir są częściowo eliminowane w mechanizmie metabolizmu tlenowego, głównie z udziałem CYP3A. W ludzkim osoczu nie wykryto żadnych krążących metabolitów elbaswiru ani grazoprewiru.

### Wydalenie

Elbaswir i grazoprewir wydalone są przede wszystkim z kałem, przy czym dawka znakowana radioaktywnie odzyskiwana jest niemal w całości (> 90%) w kale, a tylko w < 1% w moczu.

### Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka elbaswiru była w przybliżeniu proporcjonalna do dawki w zakresie dawek wynoszącym 5-100 mg raz na dobę. U pacjentów zakażonych HCV farmakokinetyka grazoprewiru zwiększyła się bardziej niż proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek wynoszącym 10-800 mg raz na dobę.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W porównaniu do pacjentów bez zakażenia HCV z prawidłową czynnością nerek (eGFR > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), u pacjentów bez zakażenia HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), u których nie stosowano dializoterapii, wartości AUC elbaswiru i grazoprewiru zwiększyły się odpowiednio o 86% i 65%. W porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek, u pacjentów bez zakażenia HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, wymagających dializoterapii, wartości AUC elbaswiru i grazoprewiru nie zmieniły się. Stężenie elbaswiru w próbkach dializatu było nieoznaczalne. Po 4-godzinnej sesji dializy w dializacie odzyskiwano mniej niż 0,5% grazoprewiru.

W analizach farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów zakażonych HCV, wartości AUC elbaswiru i grazoprewiru były większe odpowiednio o 25% i 10% u pacjentów wymagających dializoterapii oraz większe odpowiednio o 46% i 40% u pacjentów niewymagających dializoterapii z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z wartościami AUC elbaswiru i grazoprewiru u pacjentów bez ciężkich zaburzeń czynności nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów bez zakażenia HCV z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A wg klasyfikacji Child-Pugh [CP-A], wynik oceny 5-6) wartość  $AUC_{0-inf}$  elbaswiru zmniejszyła się o 40%, a wartość  $AUC_{0-24}$  grazoprewiru w stanie stacjonarnym zwiększyła się o 70% w porównaniu z odpowiednio dobranymi pacjentami zdrowymi.

U pacjentów bez zakażenia HCV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B wg klasyfikacji Child-Pugh [CP-B], wynik oceny 7-9) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg klasyfikacji Child-Pugh [CP-C], wynik oceny 10-15) wartość AUC elbaswiru zmniejszyła się odpowiednio o 28% i 12%, podczas gdy wartość  $AUC_{0-24}$  grazoprewiru w stanie stacjonarnym zwiększyła się odpowiednio 5-krotnie i 12-krotnie w porównaniu z odpowiednio dobranymi pacjentami zdrowymi (patrz punkty 4.2 i 4.3).

W analizach farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów zakażonych HCV uczestniczących w badaniach fazy 2 i 3 wykazano, że wartość  $AUC_{0-24}$  grazoprewiru w stanie stacjonarnym zwiększyła się o około 65% u pacjentów zakażonych HCV ze skompensowaną marskością wątroby (u wszystkich CP-A) w porównaniu z pacjentami zakażonymi HCV bez marskości wątroby, natomiast wartość AUC elbaswiru w stanie stacjonarnym była zbliżona u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono farmakokinetyki elbaswiru/grazoprewiru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W analizach farmakokinetyki populacyjnej szacunkowe wartości AUC elbaswiru i grazoprewiru są odpowiednio o 16% i 45% większe u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat niż u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Zmiany te nie są znaczące klinicznie; w związku z tym nie zaleca się dostosowywania dawki elbaswiru/grazoprewiru ze względu na wiek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Płeć*

W analizach farmakokinetyki populacyjnej szacunkowe wartości AUC elbaswiru i grazoprewiru są odpowiednio o 50% i 30% większe u kobiet niż u mężczyzn. Zmiany te nie są znaczące klinicznie; w związku z tym nie zaleca się dostosowania dawki elbaswiru/grazoprewiru ze względu na płeć (patrz punkt 4.4).

#### *Masa ciała i wskaźnik masy ciała (ang. BMI)*

W analizach farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono wpływu masy ciała na farmakokinetykę elbaswiru. Szacunkowa wartość AUC grazoprewiru jest o 15% większa u pacjentów o masie ciała 53 kg w porównaniu z pacjentami o masie ciała 77 kg. W przypadku grazoprewiru zmiana ta nie jest znacząca klinicznie. W związku z tym nie zaleca się dostosowywania dawki elbaswiru/grazoprewiru ze względu na masę ciała i BMI (patrz punkt 4.4).

#### *Rasa i pochodzenie etniczne*

W analizach farmakokinetyki populacyjnej szacunkowe wartości AUC elbaswiru i grazoprewiru są odpowiednio o 15% i 50% większe u pacjentów pochodzenia azjatyckiego niż u pacjentów rasy białej. Według szacunkowych danych z analiz farmakokinetyki populacyjnej, ekspozycja na elbaswir i grazoprewir była porównywalna u pacjentów rasy białej i pacjentów rasy czarnej/Afroamerykanów. Zmiany te nie są znaczące klinicznie; w związku z tym nie zaleca się dostosowania dawki elbaswiru/grazoprewiru ze względu na rasę i pochodzenie etniczne (patrz punkt 4.4).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące grazoprewiru lub elbaswiru, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Nie przeprowadzono badań dotyczących rakotwórczości grazoprewiru i elbaswiru.

#### Rozwój zarodka i płodu oraz rozwój pourodzeniowy

##### *Elbaswir*

Nie obserwowano szkodliwego wpływu na rozwój zarodka i płodu, ani rozwój pourodzeniowy u szczurów i królików, gdy zwierzętom podawano elbaswir w dawkach dochodzących do maksymalnej dawki badanej (przekraczających u szczurów i królików odpowiednio około 9-krotnie i 17-krotnie narażenie występujące u ludzi). Wykazano, że elbaswir przenika przez łożysko u szczurów i królików. Elbaswir wydzielany jest do mleka samic szczura w okresie laktacji, przy czym jego stężenie jest 4-krotnie większe od stężenia w osoczu samicy.

##### *Grazoprewir*

Nie obserwowano szkodliwego wpływu na rozwój zarodka i płodu ani rozwój pourodzeniowy u szczurów i królików, gdy zwierzętom podawano grazoprewir w dawkach dochodzących do maksymalnej dawki badanej (przekraczających u szczurów i królików odpowiednio około 79-krotnie i 39-krotnie narażenie występujące u ludzi). Wykazano, że grazoprewir przenika przez łożysko u szczurów i królików. Grazoprewir wydzielany jest do mleka samic szczura w okresie laktacji, przy czym jego stężenie jest mniejsze od stężenia w osoczu samicy.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki

Sodu laurylosiarczan  
Witamina E (bursztynian glikolu polietylenowego)  
Kopowidon  
Hypromeloza  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Mannitol  
Laktoza jednowodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Sodu chlorek  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek  
Triacetyna  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Tlenek żelaza czarny (E172)  
Wosk Carnauba

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu do czasu użycia w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki pakowane są w pudełko tekturowe zawierające dwa (2) blistry kartonowe; każdy blister kartonowy zawiera (2) blistry z folii aluminiowej z 7 tabletkami, szczelnie zamknięte w blisterze kartonowym, co daje łącznie 28 tabletek.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1119/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 lipca 2016 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

### • Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

### • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
  - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- ### • Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu oceny nawrotów raka wątrobowokomórkowego w związku ze stosowaniem produktu Zepatier, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia, na podstawie zatwierdzonego protokołu, prospektywnego badania bezpieczeństwa stosowania i przedstawienia jego wyników, podając dane uzyskane w kohorcie	II kwartale 2021 roku

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
ściśle określonej grupy pacjentów. Raport końcowy ma być złożony nie później niż w:	

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**Zewnętrzne pudełko tekturowe**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZEPATIER 50 mg/100 mg tabletki powlekane  
elbaswir/grazoprewir

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg elbaswiru i 100 mg grazoprewiru.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę oraz sól.  
Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana  
28 tabletek powlekanych

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1119/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ZEPATIER

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**Wewnętrzne opakowanie składane**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZEPATIER 50 mg/100 mg tabletki powlekane  
elbaswir/grazoprewir

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg elbaswiru i 100 mg grazoprewiru.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę oraz sól.  
Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana  
14 tabletek powlekanych

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Pn.  
Wt.  
Śr.  
Czw.  
Pt.  
Sob.  
Ndz.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MSD + logo

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/16/1119/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ZEPATIER

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY SKLEJONE W WEWNĘTRZNYM OPAKOWANIU SKŁADANYM**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ZEPATIER

elbaswir/grazoprewir

elbasvirum/grazoprevirum

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Logo MSD

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### ZEPATIER 50 mg/100 mg tabletki powlekane elbaswir/grazoprewir

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ZEPATIER i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ZEPATIER
3. Jak przyjmować lek ZEPATIER
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ZEPATIER
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek ZEPATIER i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek ZEPATIER

ZEPATIER jest lekiem przeciwwirusowym zawierającym substancje czynne elbaswir i grazoprewir.

##### W jakim celu stosuje się lek ZEPATIER

Lek ZEPATIER stosowany jest w leczeniu długotrwałego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C u dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

##### Jak działa lek ZEPATIER

Wirus zapalenia wątroby typu C jest wirusem powodującym zakażenie wątroby. Substancje czynne zawarte w leku współdziałają ze sobą, blokując dwa różne białka niezbędne do wzrostu i namnażania wirusa zapalenia wątroby typu C. Umożliwia to trwałe wyeliminowanie zakażenia z organizmu.

Lek ZEPATIER przyjmowany jest czasami z innym lekiem, rybawiryną.

Bardzo ważne jest zapoznanie się również z treścią ulotek innych leków, które będą przyjmowane z lekiem ZEPATIER. W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących przyjmowanych leków, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku ZEPATIER

##### Kiedy nie przyjmować leku ZEPATIER:

- jeśli pacjent ma uczulenie na elbaswir, grazoprewir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)



- jeśli u pacjenta występują pewne umiarkowane lub ciężkie choroby wątroby
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
  - ryfampicynę stosowaną zwykle z powodu gruźlicy
  - inhibitory proteazy HIV, takie jak atazanawir, darunawir, lopinawir, sakwinawir lub typranawir
  - efawirenz lub etrawiryne stosowane z powodu zakażenia HIV
  - elwitegrawir/kobicystat/emtrycyabinę/fumaran dizoproksylu tenofowiru lub elwitegrawir/kobicystat/emtrycyabinę/alafenamid tenofowiru stosowane z powodu zakażenia HIV
  - cyklosporynę stosowaną, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionych narządów lub w leczeniu ciężkich chorób zapalnych oczu, nerek, stawów lub skóry
  - bozentan stosowany z powodu nadciśnienia płucnego
  - karbamazepinę lub fenytoinę stosowane głównie z powodu padaczki i drgawek
  - modafinil umożliwiający utrzymanie stanu czuwania
  - ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, lek ziołowy) stosowane z powodu depresji lub innych dolegliwości

Pacjenci przyjmujący lek ZEPATIER z rybawiryną powinni upewnić się, że przeczytali punkt „Kiedy nie przyjmować leku” w ulotce dołączonej do opakowania rybawiryny. Jeśli jakiegokolwiek informacje podane w ulotce dołączonej do opakowania są niejasne, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku ZEPATIER należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą jeśli:

- u pacjenta występuje aktualnie lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta
- pacjent kiedykolwiek przyjmował jakikolwiek lek z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C
- u pacjenta występują jakiegokolwiek choroby wątroby inne niż wirusowe zapalenie wątroby typu C
- u pacjenta przeszczepiono wątrobę
- u pacjenta występują jakiegokolwiek inne choroby.

### **Badania krwi**

Lekarz zaleci wykonanie badań krwi przed zastosowaniem leku ZEPATIER, w trakcie leczenia i po zakończeniu stosowania leku. Lekarz prowadzący może:

- zdecydować, czy i jak długo pacjent powinien przyjmować lek ZEPATIER
- zdecydować, jakie inne leki i jak długo pacjent powinien przyjmować z lekiem ZEPATIER
- sprawdzić, czy nie występują działania niepożądane
- sprawdzić, czy leczenie było skuteczne i pacjent nie choruje już na wirusowe zapalenie wątroby typu C
- sprawdzić pracę wątroby - należy natychmiast powiedzieć lekarzowi w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów choroby wątroby: utrata apetytu; nudności lub wymioty; uczucie zmęczenia lub osłabienia; zażółcenie skóry lub oczu; zmiana zabarwienia stolca. W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów lekarz może zalecić badania krwi w celu kontrolowania czynności wątroby.

### **Dzieci i młodzież**

Lek ZEPATIER nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie wiekowej.

### **Lek ZEPATIER a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków

ziołowych oraz leków dostępnych bez recepty. Należy nosić przy sobie listę przyjmowanych leków i pokazać ją lekarzowi oraz farmaceutce, gdy zajdzie konieczność przyjęcia nowego leku.

Niektórych leków **nie wolno przyjmować** z lekiem ZEPATIER. Należy zapoznać się z listą zamieszczoną w punkcie „Kiedy nie przyjmować leku ZEPATIER: jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków”.

**Należy powiedzieć lekarzowi prowadzącemu lub farmaceutce, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:**

- ketokonazol przyjmowany doustnie z powodu zakażeń grzybiczych
- takrolimus stosowany, aby zapobiec odrzuceniu przeszczepionych narządów
- dabigatran stosowany, aby zapobiec powstawaniu zakrzepów krwi
- rozuwastatyna, atorwastatyna, fluwastatyna, symwastatyna lub lowastatyna stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi
- sunitynib stosowany w leczeniu pewnych nowotworów
- warfaryna i inne podobne leki zwane antagonistami witaminy K, stosowane w celu rozrzedzenia krwi. Lekarz może zwiększyć częstość wykonywania badań krwi, aby sprawdzić jej krzepliwość.

Może być konieczna zmiana leków lub zmiana dawek leków przez lekarza prowadzącego.

Przed przyjęciem leku ZEPATIER należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w razie wątpliwości).

**Ciąża i antykoncepcja**

Działanie leku ZEPATIER w okresie ciąży nie jest znane. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

**Lek ZEPATIER z rybawiryną**

- Pacjentkom przyjmującym lek ZEPATIER z rybawiryną nie wolno zająć w ciążę. Rybawiryna może być bardzo szkodliwa dla nienarodzonego dziecka. Oznacza to, że pacjentka i jej partner oraz pacjent i jego partnerka muszą zachować szczególne środki ostrożności podczas aktywności seksualnej, jeśli istnieje jakiegokolwiek prawdopodobieństwo, że pacjentka lub partnerka pacjenta może zająć w ciążę.
- Pacjentka i jej partner oraz pacjent i jego partnerka muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem ZEPATIER z rybawiryną i przez pewien czas po zakończeniu leczenia. Należy omówić z lekarzem prowadzącym odpowiednie dla pacjenta metody antykoncepcji.
- Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę podczas stosowania leku ZEPATIER z rybawiryną lub w okresie kilku miesięcy po leczeniu.
- Bardzo ważne jest bardzo dokładne zapoznanie się z informacjami dotyczącymi ciąży i antykoncepcji podanymi w ulotce dołączonej do opakowania rybawiryny. Ważne jest, aby informacje te przeczytali zarówno mężczyźni, jak i kobiety.

**Karmienie piersią**

Kobiety karmiące piersią powinny powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu przed przyjęciem leku ZEPATIER. Nie wiadomo, czy dwie substancje czynne zawarte w leku ZEPATIER przenikają do mleka ludzkiego.

Pacjenci przyjmujący lek ZEPATIER z rybawiryną powinni także przeczytać punkty dotyczące Ciąży i Karmienia piersią w ulotce dołączonej do opakowania tego innego leku.

**Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli po przyjęciu leku pacjent odczuwa zmęczenie.

### **Lek ZEPATIER zawiera laktozę i sól**

ZEPATIER zawiera laktozę jednowodną. Osoby nietolerujące laktozy lub osoby, u których stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, powinny skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku. ZEPATIER zawiera sól. Pacjenci stosujący dietę o niskiej zawartości sodu powinni skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

### **3. Jak przyjmować lek ZEPATIER**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Jeśli pacjent kiedykolwiek przyjmował jakiegokolwiek leki stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C lub ma jakąkolwiek inną chorobę, powinien poinformować o tym lekarza lub farmaceutę przed rozpoczęciem przyjmowania leku ZEPATIER.

#### **Jaką dawkę leku należy przyjmować**

Zalecana dawka to **jedna tabletką raz na dobę** podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Lekarz informuje pacjenta, przez ile tygodni powinien przyjmować lek ZEPATIER.

Tabletkę należy połykać w całości podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Tabletki nie należy żuć, kruszyć, ani dzielić. W przypadku problemów z połknięciem tabletek należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku ZEPATIER**

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku ZEPATIER, należy niezwłocznie omówić to z lekarzem. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby pokazać lekarzowi, co pacjent przyjął.

#### **Pominięcie przyjęcia leku ZEPATIER**

Ważne jest, aby nie pominąć dawki tego leku. W razie pominięcia dawki, należy ustalić, ile czasu minęło od wyznaczonej pory przyjęcia leku ZEPATIER:

- jeśli od wyznaczonej pory przyjęcia dawki leku upłynęło mniej niż 16 godzin, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.
- jeśli od wyznaczonej pory przyjęcia dawki leku upłynęło więcej niż 16 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Należy poczekać i przyjąć następną dawkę o zwykłej porze.
- nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek jednocześnie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Nie należy przerywać przyjmowania leku ZEPATIER**

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez zalecenia lekarza. Bardzo ważne jest ukończenie pełnego cyklu leczenia. Zapewni to największe prawdopodobieństwo wyleczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Ten lek może wywołać następujące działania niepożądane:

Jeśli wystąpi jakiegokolwiek z następujących działań niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

**Bardzo często:** mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10

- uczucie nadmiernego zmęczenia (zmęczenie)

- ból głowy

**Często:** mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10

- nudności
- uczucie osłabienia lub brak energii
- świąd
- biegunka
- problemy z zasypianiem (bezsenna)
- ból stawów lub bolesność i obrzęk stawów
- zaparcia
- zawroty głowy
- utrata apetytu
- uczucie rozdrażnienia
- bóle mięśni
- ból brzucha
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów
- uczucie nerwowości (niepokój)
- depresja
- suchość w jamie ustnej
- wymioty

**Niezbyt często:** mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100

- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek ZEPATIER**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po „EXP”.

Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu do czasu użycia w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek ZEPATIER**

- **Substancjami czynnymi leku są:** elbaswir i grazoprewir. Każda tabletkowa powlekana zawiera 50 mg elbaswiru i 100 mg grazoprewiru.
- **Pozostałe składniki to:**  
*Rdzeń tabletki:*  
sodu laurylosiarczan, witamina E (bursztynian glikolu polietylenowego), kopowidon, hypromeloza, celuloza mikrokrystaliczna, mannitol, laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, sodu chlorek, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian

*Otoczka:*

laktoza jednowodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek, triacetyna, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172), wosk Carnauba

**Jak wygląda lek ZEPATIER i co zawiera opakowanie**

Beżowe owalne tabletki powlekane z wytłoczoną liczbą „770” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie. Długość tabletki wynosi 21 mm, a szerokość 10 mm.

Tabletki zapakowane są w pudełko tekturowe zawierające dwa blistry kartonowe. Każdy blister kartonowy zawiera dwa blistry z folii aluminiowej po 7 tabletek. W każdym pudełku tekturowym znajduje się łącznie 28 tabletek.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**BE/LU**

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

**MT**

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

**DK**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 4482 4000  
dkmail@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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_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

**FR**

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

**HR**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tél: + 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

**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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.