

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZEPATIER 50 mg / 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg elbasviiria ja 100 mg gratsopreviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 87,02 mg laktoosia (monohydraattina) ja 69,85 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vaaleanruskea (beige), soikea 21 mm x 10 mm tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "770" ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ZEPATIER on tarkoitettu kroonisen C-hepatiitin hoitoon aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille pediatriksille potilaille, jotka painavat vähintään 30 kg (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

Genotyypispesifistä vaikutusta hepatiitti C -virukseen (HCV) kuvataan kohdissa 4.4 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

ZEPATIER-hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt kroonisen C-hepatiitin hoitoon.

Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Suosittelut hoito-ohjelmat ja hoidon kestot ovat taulukossa 1 alla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Taulukko 1: Suositeltu ZEPATIER-hoito kroonisessa C-hepatiitissa, johon voi liittyä kompensoitunut kirroosi (vain Child-Pugh-luokka A)

HCV-genotyyppi	Hoito ja hoidon kesto
1a	ZEPATIER 12 viikon ajan Jos HCV-RNA-pitoisuus on lähtötilanteessa > 800 000 IU/ml ja/tai todetaan spesifisiä NS5A:n polymorfismeja, jotka heikentävät elbasviirin tehoa vähintään 5-kertaisesti, on harkittava 16 viikon ZEPATIER-hoitoa yhdessä ribaviriinin ^A kanssa, jotta hoidon epäonnistumisen riski voidaan minimoida (ks. kohta 5.1).

HCV-genotyyppi	Hoito ja hoidon kesto
1b	ZEPATIER 12 viikon ajan
4	ZEPATIER 12 viikon ajan Jos HCV-RNA-pitoisuus on lähtötilanteessa > 800 000 IU/ml, on harkittava 16 viikon ZEPATIER-hoitoa yhdessä ribaviriinin ^A kanssa, jotta hoidon epäonnistumisen riski voidaan minimoida (ks. kohta 5.1).

^A Aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa painonmukainen ribaviriiniannos (< 66 kg = 800 mg/vrk, 66–80 kg = 1000 mg/vrk, 81–105 kg = 1200 mg/vrk, > 105 kg = 1400 mg/vrk) annettiin jaettuna kahteen annokseen aterian yhteydessä.

Ribaviriinin annostusta ja annoksen muuttamista koskevat yksityiskohtaiset ohjeet on tarkistettava ribaviriinin valmisteyhteenvedosta.

Potilaille on kerrottava, että jos he oksentavat 4 tunnin kuluessa annoksen ottamisesta, he voivat ottaa ylimääräisen tabletin viimeistään 8 tuntia ennen seuraavaa annosta. Jos oksentaminen tapahtuu yli 4 tunnin kuluttua annoksesta, ylimääräistä annosta ei tarvitse ottaa.

Jos ZEPATIER-annos on unohtunut, ja annoksen normaalista ottoajankohdasta on kulunut enintään 16 tuntia, potilasta on neuvottava ottamaan unohtunut annos niin pian kuin mahdollista ja seuraava ZEPATIER-annos tavanomaiseen aikaan. Jos ZEPATIER-annoksen normaalista ottoajankohdasta on kulunut yli 16 tuntia, unohtunutta annosta EI pidä ottaa vaan potilaan on otettava seuraava annos normaalin aikataulun mukaan. Potilaille on korostettava, ettei heidän pidä ottaa kaksinkertaista annosta.

Iäkkäät potilaat

ZEPATIER-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta ja loppuvaiheen munuaistauti (ESRD)

ZEPATIER-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia (ei myöskään hemodialyysi- tai peritoneaalidialyysihoitoa saavia) potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

ZEPATIER-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh A). ZEPATIER-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B tai C) (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

ZEPATIER-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu maksasiirteen saaneiden potilaiden hoidossa.

Pediatriset potilaat

ZEPATIER-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen vähintään 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla, jotka painavat vähintään 30 kg (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

ZEPATIER-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta.

Kalvopäällysteiset tabletit niellään kokonaisina, ja ne voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B tai C) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Yhteiskäyttö orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B:n (OATP1B:n) estäjien, kuten rifampisiinin, atatsanaviirin, darunaviirin, lopinaviirin, sakinaviirin, tipranaviirin, kobisistaatin tai siklosporiinin, kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Yhteiskäyttö sytokromi P450 3A:n (CYP3A:n) tai P-glykoproteiinin (P-gp:n) induktoreiden, kuten efavirensin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, bosentaanin, etraviriinin, modafiniilin tai mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

ALAT-arvon nousu

Viivästyneiden ALAT-arvon nousujen esiintyvyys hoidon aikana on suoraan yhteydessä plasman gratsopreviiripitoisuuteen. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ZEPATIER-valmistetta annettiin yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksinään, alle 1 prosentilla potilaista ALAT-arvo nousi normaalitasolta yli viisinkertaiseksi normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna (ks. kohta 4.8). Viivästyneet ALAT-arvon nousut olivat yleisempiä naisilla (2 % [11/652]), aasialaisilla (2 % [4/165]) ja ≥ 65 -vuotiailla potilailla (2 % [3/187]) (ks. kohdat 4.8 ja 5.2). Näitä viivästyneitä ALAT-arvon nousuja havaittiin yleensä hoitoviikolla 8 tai sen jälkeen.

Maksa-arvot pitää määrittää ennen hoidon aloittamista, hoitoviikolla 8 ja kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilas saa hoitoa 16 viikon ajan, maksa-arvot on määritettävä myös hoitoviikolla 12.

- Potilaita on neuvottava ottamaan viipymättä yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan, jos heillä esiintyy väsymystä, heikotusta, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia ja oksentelua, keltaisuutta tai ulosteiden värimuutoksia.
- ZEPATIER-hoidon lopettamista on harkittava, jos ALAT-arvojen on varmistettu olevan yli kymmenkertaisia normaalialueen ylärajaan verrattuina.
- ZEPATIER-hoito on lopetettava, jos ALAT-arvon nousuun liittyy maksatulehdukseen viittaavia löydöksiä tai oireita tai konjugoituneen bilirubiinin, alkalisen fosfataasin tai INR-arvon (International Normalised Ratio) nousu.

Genotyypispesifinen vaikutus

ZEPATIER-hoidon tehoa ei ole osoitettu HCV-genotyypien 2, 3, 5 ja 6 aiheuttamissa infektioissa. ZEPATIER-hoitoa ei suositella potilaille, joilla on näiden genotyyppien aiheuttama infektio.

Uusintahoitto

ZEPATIER-hoidon tehoa ei ole osoitettu potilailla, jotka ovat aikaisemmin altistuneet ZEPATIER-valmisteelle tai lääkevalmisteille, jotka kuuluvat samoihin lääkeaineryhmiin kuin ZEPATIER-valmisteen sisältämät lääkeaineet (NS5A:n estäjät tai muut NS3/4A:n estäjät kuin telapreviiri, simepreviiri, bosepreviiri) (ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

ZEPATIER-valmisteen ja OATP1B:n estäjien samanaikainen käyttö ei ole sallittua, koska se voi suurentaa merkittävästi gratsopreviirin pitoisuutta plasmassa.

ZEPATIER-valmisteen yhteiskäyttö CYP3A:n tai P-gp:n induktoreiden kanssa ei ole sallittua, koska se voi pienentää merkittävästi elbasviirin ja gratsopreviirin pitoisuuksia plasmassa ja heikentää ZEPATIER-valmisteen hoitotehoa (ks. kohdat 4.3, 4.5 ja 5.2).

ZEPATIER-valmisteen ja voimakkaiden CYP3A:n estäjien yhteiskäyttö suurentaa elbasviirin ja gratsopreviirin pitoisuuksia, eikä yhteiskäyttöä suositella (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen HCV/HBV (hepatiitti B -virus) -infektio

Suoravaikutteisten viruslääkkeiden käytön aikana tai sen jälkeen on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista joissakin tapauksissa, joista osa on johtanut kuolemaan. Kaikille potilaille on tehtävä HBV-seulonta ennen hoidon aloittamista. HBV/HCV-koinfektiopotilailla on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja heitä on siksi tarkkailtava ja hallittava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Käyttö diabetespotilailla

Diabetespotilaiden glukoositasapaino saattaa parantua sen jälkeen, kun hepatiitti C:tä on alettu hoitaa ZEPATIER-valmisteella. Tämä voi aiheuttaa symptomaattista hypoglykemiaa. Niiden diabetespotilaiden, joille aloitetaan hoito ZEPATIER-valmisteella, glukoosipitoisuutta on seurattava varsinkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ja heidän diabeteslääkitystään on tarvittaessa muutettava. Potilaan diabeteksen hoidosta vastaavalle lääkärille on ilmoitettava ZEPATIER- hoidon aloittamisesta.

Pediatriiset potilaat

ZEPATIER ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 12-vuotiaille lapsille.

Apuaineet

ZEPATIER sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

ZEPATIER sisältää 69,85 mg natriumia yhtä tablettia kohti, joka vastaa 3,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset ZEPATIER-valmisteeseen

Gratsopreviiri on lääkeaineiden kuljettajaproteiini OATP1B:n substraatti. ZEPATIER-valmisteen yhteiskäyttö OATP1B-kuljettajaproteiinin toimintaa estävien lääkevalmisteiden kanssa ei ole sallittua, koska se voi suurentaa huomattavasti gratsopreviirin pitoisuutta plasmassa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Elbasviiri ja gratsopreviiri ovat CYP3A:n ja P-gp:n substraatteja. CYP3A:n tai P-gp:n induktoreiden yhteiskäyttö ZEPATIER-valmisteen kanssa ei ole sallittua, koska se voi pienentää elbasviirin ja gratsopreviirin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi heikentää ZEPATIER-valmisteen hoitotehoa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

ZEPATIER-valmisteen yhteiskäyttö voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa suurentaa elbasviirin ja gratsopreviirin pitoisuuksia plasmassa, eikä yhteiskäyttöä suositella (ks. taulukko 2 ja kohta 4.4). ZEPATIER-valmisteen ja P-gp:n estäjien yhteiskäytön oletetaan vaikuttavan vain vähän ZEPATIER-valmisteen pitoisuuteen plasmassa.

Ei voida sulkea pois sitä mahdollisuutta, että gratsopreviiri on rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP, breast cancer resistance protein) substraatti.

ZEPATIER-valmisteen mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Elbasviiri ja gratsopreviiri ovat lääkeaineita kuljettavan BCRP:n estäjiä ihmisen suolistossa ja saattavat suurentaa samanaikaisesti käytettyjen BCRP:n substraattien pitoisuuksia. Elbasviiri ei ole CYP3A:n estäjä *in vitro*, ja gratsopreviiri on ihmisen CYP3A:n heikko estäjä. Yhteiskäyttö gratsopreviirin kanssa ei suurentanut CYP3A:n substraattien pitoisuutta kliinisesti merkittävässä määrin. Siksi CYP3A:n substraattien annosta ei tarvitse muuttaa, jos niitä annetaan yhtäaikaan ZEPATIER-valmisteen kanssa.

Elbasviirilla on hyvin vähäinen P-gp:n toimintaa estävä vaikutus ihmisen suolistossa, eikä se suurena digoksiinin (P-gp:n substraatti) pitoisuutta kliinisesti merkittävässä määrin, kun plasman AUC-arvo suurenee 11 %. Gratsopreviiri ei ole P-gp:n estäjä *in vitro* -tutkimustulosten perusteella. Elbasviiri ja gratsopreviiri eivät ole ihmisen OATP1B:n estäjiä.

In vitro -tutkimusten perusteella ZEPATIER-valmisteen ei odoteta aiheuttavan muiden CYP-entsyymien, UGT1A1:n, esteraasien (CES1, CES2 ja CatA), OAT1:n, OAT3:n ja OCT2:n estosta johtuvia kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. *In vitro* -tutkimusten perusteella ei voida sulkea pois gratsopreviirin mahdollista sappihappopumpun (BSEP:n) toimintaa estävää vaikutusta. Elbasviirin tai gratsopreviirin toistuvat annokset eivät todennäköisesti indusoi CYP-isoformien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden metaboliaa *in vitro* -tulosten perusteella.

K-vitamiinin antagonisteilla hoidetut potilaat

Koska maksan toiminta voi muuttua ZEPATIER-hoidon aikana, INR-arvoja on syytä seurata tarkasti.

Virukseen vaikuttavan hoidon vaikutus maksassa metaboloituviin lääkkeisiin

Gratsopreviirin heikko CYP3A:n esto voi suurentaa CYP3A substraattien pitoisuutta. Lisäksi lääkkeiden, jotka ovat CYP3A substraatteja, pitoisuudet plasmassa voivat pienentyä hepatiitti C-viruksen puhdistumaan liittyvään maksan toiminnan parantumisen vuoksi virukseen vaikuttavan hoidon aikana. Siitä syystä lääkkeiden pitoisuuden muuttuminen voi vaatia hoidon aikana tarkkaa seurantaa ja kapean terapeuttilinjan indeksin CYP3A substraattien (kuten kalsineuriinin estäjien) annostuksen muuttamista (kts. taulukko 2).

ZEPATIER-valmisteen yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Taulukossa 2 on lueteltu tutkitut tai arvioidut mahdolliset lääkeaineiden yhteisvaikutukset. Ylös (↑) tai alas (↓) osoittava nuoli tarkoittaa lääkeainealtistuksen muutosta, joka vaatii tarkkailua tai kyseisen lääkeaineen annoksen muuttamista, tai yhteiskäyttöä ei suositella tai se ei ole sallittua. Vaakasuoja nuoli (↔) tarkoittaa, ettei lääkeainealtistuksessa tapahdu kliinisesti merkittävää muutosta.

Kuvatut lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset perustuvat tutkimuksiin, jotka tehtiin joko ZEPATIER-valmisteella tai elbasviirilla (EBR) ja gratsopreviirilla (GZR) erillisinä aineina, tai ne ovat ennustettuja yhteisvaikutuksia, joita voi esiintyä elbasviirin tai gratsopreviirin käytön yhteydessä. Taulukko ei kata kaikkia mahdollisia yhteisvaikutuksia.

Taulukko 2: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja annossuositukset yhteiskäytössä

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}-, C₁₂- tai C₂₄- keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
LIIKAHAPPOISUUTTA VÄHENTÄVÄT LÄÄKKEET		
<i>H₂-reseptorisalpaajat</i>		
Famotidiini (20 mg kerta-annoksena) / elbasviiri (50 mg kerta- annoksena) / gratsopreviiri (100 mg kerta-annoksena)	↔ Elbasviiri AUC 1,05 (0,92–1,18) C _{max} 1,11 (0,98–1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91–1,17) ↔ Gratsopreviiri AUC 1,10 (0,95–1,28) C _{max} 0,89 (0,71–1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97–1,30)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
Pantopratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa) / elbasviiri (50 mg kerta- annoksena) / gratsopreviiri (100 mg kerta-annoksena)	↔ Elbasviiri AUC 1,05 (0,93–1,18) C _{max} 1,02 (0,92–1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92–1,17) ↔ Gratsopreviiri AUC 1,12 (0,96–1,30) C _{max} 1,10 (0,89–1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02–1,34)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>Antasidit</i>		
Aluminium- tai magnesiumhydroksidi, kalsiumkarbonaatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotetut:</i> ↔ Elbasviiri ↔ Gratsopreviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET		
Digoksiini (0,25 mg kerta- annoksena) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Digoksiini AUC 1,11 (1,02–1,22) C _{max} 1,47 (1,25–1,73) (P-gp:n esto)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
ANTIKOAGULANTIT		
Dabigatraanieteksilaaatti	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotetut:</i> ↑ Dabigatraani (P-gp:n esto)	Dabigatraanin pitoisuudet saattavat suurentua, kun sitä annetaan samanaikaisesti elbasviirin kanssa, mikä voi lisätä verenvuotoriskiä. Kliinisen tilan ja laboratorioarvojen seuranta suositellaan.
K-vitamiinin antagonistit	Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.	INR-arvoja on syytä seurata kaikkien K-vitamiinien antagonistien yhteydessä. Tämä johtuu siitä, että maksan toiminta muuttuu ZEPATIER-hoidon aikana.
EPILEPSIALÄÄKKEET		
Karbamatsepiini Fenytoiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotetut:</i> ↓ Elbasviiri ↓ Gratsopreviiri (CYP3A:n tai P-gp:n induktio)	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}-, C₁₂- tai C₂₄- keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
SIENILÄÄKKEET		
Ketokonatsoli		
(400 mg suun kautta kerran vuorokaudessa) / elbasviiri (50 mg kerta- annoksena)	↔ Elbasviiri AUC 1,80 (1,41–2,29) C _{max} 1,29 (1,00–1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37–2,60)	Yhteiskäyttöä ei suositella.
(400 mg suun kautta kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (100 mg kerta-annoksena)	↑ Gratsopreviiri AUC 3,02 (2,42–3,76) C _{max} 1,13 (0,77–1,67) (CYP3A:n esto)	
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET		
Rifampisiini		
(600 mg kerta- annoksena laskimoon) / elbasviiri (50 mg kerta- annoksena)	↔ Elbasviiri AUC 1,22 (1,06–1,40) C _{max} 1,41 (1,18–1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12–1,53)	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.
(600 mg kerta- annoksena laskimoon) / gratsopreviiri (200 mg kerta-annoksena)	↑ Gratsopreviiri AUC 10,21 (8,68–12,00) C _{max} 10,94 (8,92–13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40–2,24) (OATP1B:n esto)	
(600 mg kerta- annoksena suun kautta) / elbasviiri (50 mg kerta- annoksena)	↔ Elbasviiri AUC 1,17 (0,98–1,39) C _{max} 1,29 (1,06–1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03–1,43)	
(600 mg kerta- annoksena suun kautta) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↑ Gratsopreviiri AUC 8,35 (7,38–9,45) C _{max} 6,52 (5,16–8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12–1,53) (OATP1B:n esto)	
(600 mg kerran vuorokaudessa suun kautta) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Gratsopreviiri AUC 0,93 (0,75–1,17) C _{max} 1,16 (0,82–1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07–0,13) (OATP1B:n esto ja CYP3A:n induktio)	
ASTMALÄÄKKEET		
Montelukasti (10 mg kerta-annoksena) / gratsopreviiri (200 mg kerta-annoksena)	↔ Montelukasti AUC 1,11 (1,01–1,20) C _{max} 0,92 (0,81–1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25–1,56)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
ENDOTELIININ ESTÄJÄ		
Bosentaani	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotetut:</i> ↓ Elbasviiri ↓ Gratsopreviiri (CYP3A:n tai P-gp:n induktio)	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}-, C₁₂- tai C₂₄- keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suosituks¹ yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
<i>C-HEPATIITILÄÄKKEET</i>		
Sofosbuviiri (400 mg sofosbuviiria kerta-annoksena) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Sofosbuviiri AUC 2,43 (2,12–2,79) C _{max} 2,27 (1,72–2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05–1,21) C _{max} 0,87 (0,78–0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43–1,63)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>ROHDOSVALMISTEET</i>		
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotetut:</i> ↓ Elbasviiri ↓ Gratsopreviiri (CYP3A:n tai P-gp:n induktio)	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.
<i>B-HEPATIITTI- JA HIV-LÄÄKKEET: NUKLEOS(T)IDIRAKENTEISET KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYYMIN ESTÄJÄT</i>		
Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti		
(300 mg kerran vuorokaudessa) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Elbasviiri AUC 0,93 (0,82–1,05) C _{max} 0,88 (0,77–1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18–1,05) ↔ Tenofoviiri AUC 1,34 (1,23–1,47) C _{max} 1,47 (1,32–1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18–1,41)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
(300 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Gratsopreviiri AUC 0,86 (0,55–1,12) C _{max} 0,78 (0,51–1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78–1,01) ↔ Tenofoviiri AUC 1,18 (1,09–1,28) C _{max} 1,14 (1,04–1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10–1,39)	
(300 mg kerran vuorokaudessa) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (100 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Tenofoviiri AUC 1,27 (1,20–1,35) C _{max} 1,14 (0,95–1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09–1,40)	
Lamivudiini Abakaviiri Entekaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotetut:</i> ↔ Elbasviiri ↔ Gratsopreviiri ↔ Lamivudiini ↔ Abakaviiri ↔ Entekaviiri	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}-, C₁₂- tai C₂₄- keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
Emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa)	Yhteisvaikutustutkimukset elvitegraviirin, kobisistaatin, emtrisitabiinin ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin yhdistelmällä (kiinteäannoksinen yhdistelmä) ↔ Emtrisitabiini AUC 1,07 (1,03–1,10) C _{max} 0,96 (0,90–1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13–1,25)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
HIV-VIRUSLÄÄKKEET: PROTEAASINESTÄJÄT		
Atatsanaviiri/ritonaviiri		
(300 mg kerran vuorokaudessa) / ritonaviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa)	↑ Elbasviiri AUC 4,76 (4,07–5,56) C _{max} 4,15 (3,46–4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51–7,54) (eri mekanismien yhdistelmä, CYP3A:n esto mukaan lukien) ↔ Atatsanaviiri AUC 1,07 (0,98–1,17) C _{max} 1,02 (0,96–1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02–1,29)	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.
(300 mg kerran vuorokaudessa) / ritonaviiri (100 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↑ Gratsopreviiri AUC 10,58 (7,78–14,39) C _{max} 6,24 (4,42–8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96–17,02) (OATP1B:n ja CYP3A:n eston yhdistelmä) ↔ Atatsanaviiri AUC 1,43 (1,30–1,57) C _{max} 1,12 (1,01–1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13–2,34)	

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C _{max} -, C ₁₂ - tai C ₂₄ - keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
Darunaviiri/ritonaviiri		
(600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) / ritonaviiri (100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Elbasviiri AUC 1,66 (1,35–2,05) C _{max} 1,67 (1,36–2,05) C ₂₄ 1,82 (1,39–2,39) ↔ Darunaviiri AUC 0,95 (0,86–1,06) C _{max} 0,95 (0,85–1,05) C ₁₂ 0,94 (0,85–1,05)	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.
(600 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) / ritonaviiri (100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↑ Gratsopreviiri AUC 7,50 (5,92–9,51) C _{max} 5,27 (4,04–6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33–10,24) (OATP1B:n ja CYP3A:n eston yhdistelmä) ↔ Darunaviiri AUC 1,11 (0,99–1,24) C _{max} 1,10 (0,96–1,25) C ₁₂ 1,00 (0,85–1,18)	
Lopinaviiri/ritonaviiri		
(400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) / ritonaviiri (100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa)	↑ Elbasviiri AUC 3,71 (3,05–4,53) C _{max} 2,87 (2,29–3,58) C ₂₄ 4,58 (3,72–5,64) (eri mekanismien yhdistelmä, CYP3A:n esto mukaan lukien) ↔ Lopinaviiri AUC 1,02 (0,93–1,13) C _{max} 1,02 (0,92–1,13) C ₁₂ 1,07 (0,97–1,18)	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.
(400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) / ritonaviiri (100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↑ Gratsopreviiri AUC 12,86 (10,25–16,13) C _{max} 7,31 (5,65–9,45) C ₂₄ 21,70 (12,99–36,25) (OATP1B:n ja CYP3A:n eston yhdistelmä) ↔ Lopinaviiri AUC 1,03 (0,96–1,16) C _{max} 0,97 (0,88–1,08) C ₁₂ 0,97 (0,81–1,15)	
Sakinaviiri/ritonaviiri Tipranaviiri/ritonaviiri Atatsanaviiri	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotetut:</i> ↑ Gratsopreviiri (eri mekanismien yhdistelmä, CYP3A:n esto mukaan lukien)	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C _{max} -, C ₁₂ - tai C ₂₄ - keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
<i>HIV-VIRUSLÄÄKKEET: EI-NUKLEOSIDIRAKENTEISET HIV-KÄÄNTEISKOPIOIJAENTSYYMIN ESTÄJÄT</i>		
Efavirentsi		
(600 mg kerran vuorokaudessa) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa)	↓ Elbasviiri AUC 0,46 (0,36–0,59) C _{max} 0,55 (0,41–0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28–0,59) (CYP3A:n tai P-gp:n induktio) ↔ Efavirentsi AUC 0,82 (0,78–0,86) C _{max} 0,74 (0,67–0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87–0,96)	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.
(600 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↓ Gratsopreviiri AUC 0,17 (0,13–0,24) C _{max} 0,13 (0,09–0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25–0,38) (CYP3A:n tai P-gp:n induktio) ↔ Efavirentsi AUC 1,00 (0,96–1,05) C _{max} 1,03 (0,99–1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88–0,98)	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.
Etraviriini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotetut:</i> ↓ Elbasviiri ↓ Gratsopreviiri (CYP3A:n tai P-gp:n induktio)	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.
Rilpiviriini (25 mg kerran vuorokaudessa) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Elbasviiri AUC 1,07 (1,00–1,15) C _{max} 1,07 (0,99–1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98–1,11) ↔ Gratsopreviiri AUC 0,98 (0,89–1,07) C _{max} 0,97 (0,83–1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93–1,07) ↔ Rilpiviriini AUC 1,13 (1,07–1,20) C _{max} 1,07 (0,97–1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09–1,23)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C _{max} -, C ₁₂ - tai C ₂₄ - keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
<i>HIV-VIRUSLÄÄKKEET: INTEGRAASINESTÄJÄT</i>		
Dolutegraviiri (50 mg kerta-annoksena) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Elbasviiri AUC 0,98 (0,93–1,04) C _{max} 0,97 (0,89–1,05) C ₂₄ 0,98 (0,93–1,03) ↔ Gratsopreviiri AUC 0,81 (0,67–0,97) C _{max} 0,64 (0,44–0,93) C ₂₄ 0,86 (0,79–0,93) ↔ Dolutegraviiri AUC 1,16 (1,00–1,34) C _{max} 1,22 (1,05–1,40) C ₂₄ 1,14 (0,95–1,36)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Raltegraviiri		
(400 mg kerta- annoksena) / elbasviiri (50 mg kerta-annoksena)	↔ Elbasviiri AUC 0,81 (0,57–1,17) C _{max} 0,89 (0,61–1,29) C ₂₄ 0,80 (0,55–1,16) ↔ Raltegraviiri AUC 1,02 (0,81–1,27) C _{max} 1,09 (0,83–1,44) C ₁₂ 0,99 (0,80–1,22)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
(400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Gratsopreviiri AUC 0,89 (0,72–1,09) C _{max} 0,85 (0,62–1,16) C ₂₄ 0,90 (0,82–0,99) ↔ Raltegraviiri AUC 1,43 (0,89–2,30) C _{max} 1,46 (0,78–2,73) C ₁₂ 1,47 (1,08–2,00)	

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C _{max} -, C ₁₂ - tai C ₂₄ - keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
HIV-VIRUSLÄÄKKEET: MUUT		
Elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (kiinteäannoksinen yhdistelmä)		
Elvitegraviiri (150 mg kerran vuorokaudessa) / kobisistaatti (150 mg kerran vuorokaudessa) / emtrisitabiini (200 mg kerran vuorokaudessa) / tenofoviiridisoproksiilifumaraatti (300 mg kerran vuorokaudessa) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (100 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↑ Elbasviiri AUC 2,18 (2,02–2,35) C_{max} 1,91 (1,77–2,05) C₂₄ 2,38 (2,19–2,60)</p> <p>(CYP3A:n ja OATP1B:n esto)</p> <p>↑ Gratsopreviiri AUC 5,36 (4,48–6,43) C_{max} 4,59 (3,70–5,69) C₂₄ 2,78 (2,48–3,11)</p> <p>(CYP3A:n ja OATP1B:n esto)</p> <p>↔ Elvitegraviiri AUC 1,10 (1,00–1,21) C_{max} 1,02 (0,93–1,11) C₂₄ 1,31 (1,11–1,55)</p> <p>↔ Kobisistaatti AUC 1,49 (1,42–1,57) C_{max} 1,39 (1,29–1,50)</p> <p>↔ Emtrisitabiini AUC 1,07 (1,03–1,10) C_{max} 0,96 (0,90–1,02) C₂₄ 1,19 (1,13–1,25)</p> <p>↔ Tenofoviiri AUC 1,18 (1,13–1,24) C_{max} 1,25 (1,14–1,37) C₂₄ 1,20 (1,15–1,26)</p>	Yhteiskäyttö ZEPATIER-valmisteen kanssa ei ole sallittua.
HMG-CoA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT		
Atorvastatiini		
(20 mg kerta-annoksena) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↑ Atorvastatiini AUC 3,00 (2,42–3,72) C_{max} 5,66 (3,39–9,45)</p> <p>(johtuu ensisijassa suoliston BCRP:n estosta)</p> <p>↔ Gratsopreviiri AUC 1,26 (0,97–1,64) C_{max} 1,26 (0,83–1,90) C₂₄ 1,11 (1,00–1,23)</p>	Atorvastatiinin annos ei saa olla yli 20 mg/vrk, kun sitä annetaan yhdessä ZEPATIER-valmisteen kanssa.
(10 mg kerta-annoksena) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↑ Atorvastatiini AUC 1,94 (1,63–2,33) C_{max} 4,34 (3,10–6,07) C₂₄ 0,21 (0,17–0,26)</p>	

Lääkkeet lääkeineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C _{max} -, C ₁₂ - tai C ₂₄ - keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
Rosuvastatiini		
(10 mg kerta-annoksena) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↑ Rosuvastatiini AUC 1,59 (1,33–1,89) C_{max} 4,25 (3,25–5,56) C₂₄ 0,80 (0,70–0,91)</p> <p>(suoliston BCRP:n esto)</p> <p>↔ Gratsopreviiri AUC 1,16 (0,94–1,44) C_{max} 1,13 (0,77–1,65) C₂₄ 0,93 (0,84–1,03)</p>	Rosuvastatiinin annos ei saa olla yli 10 mg/vrk, kun sitä annetaan yhdessä ZEPATIER-valmisteen kanssa.
(10 mg kerta-annoksena) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↑ Rosuvastatiini AUC 2,26 (1,89–2,69) C_{max} 5,49 (4,29–7,04) C₂₄ 0,98 (0,84–1,13)</p> <p>(suoliston BCRP:n esto)</p> <p>↔ Elbasviiri AUC 1,09 (0,98–1,21) C_{max} 1,11 (0,99–1,26) C₂₄ 0,96 (0,86–1,08)</p> <p>↔ Gratsopreviiri AUC 1,01 (0,79–1,28) C_{max} 0,97 (0,63–1,50) C₂₄ 0,95 (0,87–1,04)</p>	
Fluvastatiini Lovastatiini Simvastatiini	<p>Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odoteut:</i> ↑ Fluvastatiini (johtuu ensisijassa suoliston BCRP:n estosta)</p> <p>↑ Lovastatiini (CYP3A:n esto)</p> <p>↑ Simvastatiini (johtuu ensisijassa suoliston BCRP:n estosta ja CYP3A:n estosta)</p>	Fluvastatiinin, lovastatiinin tai simvastatiinin annos ei saa olla yli 20 mg/vrk, kun niitä annetaan yhtäikää ZEPATIER-valmisteen kanssa.
Pitavastatiini (1 mg kerta-annoksena) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↔ Pitavastatiini AUC 1,11 (0,91–1,34) C_{max} 1,27 (1,07–1,52)</p> <p>↔ Gratsopreviiri AUC 0,81 (0,70–0,95) C_{max} 0,72 (0,57–0,92) C₂₄ 0,91 (0,82–1,01)</p>	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C _{max} -, C ₁₂ - tai C ₂₄ - keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
Pravastatiini (40 mg kerta-annoksena) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↔ Pravastatiini AUC 1,33 (1,09–1,64) C_{max} 1,28 (1,05–1,55)</p> <p>↔ Elbasviiri AUC 0,98 (0,93–1,02) C_{max} 0,97 (0,89–1,05) C₂₄ 0,97 (0,92–1,02)</p> <p>↔ Gratsopreviiri AUC 1,24 (1,00–1,53) C_{max} 1,42 (1,00–2,03) C₂₄ 1,07 (0,99–1,16)</p>	Annosta ei tarvitse muuttaa.
IMMUNOSUPPRESSIIVISET AINEET		
Siklosporiini (400 mg kerta- annoksena) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↔ Elbasviiri AUC 1,98 (1,84–2,13) C_{max} 1,95 (1,84–2,07) C₂₄ 2,21 (1,98–2,47)</p> <p>↑ Gratsopreviiri AUC 15,21 (12,83–18,04) C_{max} 17,00 (12,94–22,34) C₂₄ 3,39 (2,82–4,09)</p> <p>(johtuu osittain OATP1B:n ja CYP3A:n estosta)</p> <p>↔ Siklosporiini AUC 0,96 (0,90–1,02) C_{max} 0,90 (0,85–0,97) C₁₂ 1,00 (0,92–1,08)</p>	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.
Mykofenolaattimofetiili (1000 mg kerta- annoksena) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↔ Elbasviiri AUC 1,07 (1,00–1,14) C_{max} 1,07 (0,98–1,16) C₂₄ 1,05 (0,97–1,14)</p> <p>↔ Gratsopreviiri AUC 0,74 (0,60–0,92) C_{max} 0,58 (0,42–0,82) C₂₄ 0,97 (0,89–1,06)</p> <p>↔ Mykofenolihappo AUC 0,95 (0,87–1,03) C_{max} 0,85 (0,67–1,07)</p>	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C _{max} -, C ₁₂ - tai C ₂₄ - keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
Prednisoni (40 mg kerta-annoksena) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↔ Elbasviiri AUC 1,17 (1,11–1,24) C_{max} 1,25 (1,16–1,35) C₂₄ 1,04 (0,97–1,12)</p> <p>↔ Gratsopreviiri AUC 1,09 (0,95–1,25) C_{max} 1,34 (1,10–1,62) C₂₄ 0,93 (0,87–1,00)</p> <p>↔ Prednisoni AUC 1,08 (1,00–1,17) C_{max} 1,05 (1,00–1,10)</p> <p>↔ Prednisoloni AUC 1,08 (1,01–1,16) C_{max} 1,04 (0,99–1,09)</p>	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Takrolimuusi (2 mg kerta-annoksena) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	<p>↔ Elbasviiri AUC 0,97 (0,90–1,06) C_{max} 0,99 (0,88–1,10) C₂₄ 0,92 (0,83–1,02)</p> <p>↔ Gratsopreviiri AUC 1,12 (0,97–1,30) C_{max} 1,07 (0,83–1,37) C₂₄ 0,94 (0,87–1,02)</p> <p>↑ Takrolimuusi AUC 1,43 (1,24–1,64) C_{max} 0,60 (0,52–0,69) C₁₂ 1,70 (1,49–1,94)</p> <p>(CYP3A:n esto)</p>	Yhteiskäyttöä aloitettaessa suositellaan seuraamaan tiheästi takrolimuusin pitoisuutta kokoveressä, munuaistoiminnan muutoksia ja takrolimuusista johtuvia haittatapahtumia. Hepatiitti C -viruksen puhdistumaan liittyvä takrolimuusin pitoisuuden laskeminen voi vaatia hoidon aikaista seurantaa ja takrolimuusin annostuksen muuttamista.

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C _{max} -, C ₁₂ - tai C ₂₄ - keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
TYROSIINIKINAASIN ESTÄJÄ		
Sunitinibi	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotetut:</i> ↑ sunitinibi (johtuu mahdollisesti suoliston BCRP:n estosta)	ZEPATIER-valmisteen yhteiskäyttö sunitinibin kanssa saattaa suurentaa sunitinibin pitoisuuksia, mikä lisää sunitinibista johtuvien haittatapahtumien riskiä. Käytettävä varoen; sunitinibin annosta tarvitsee ehkä muuttaa.
OPIOIDIKORVAUSHOITO		
Buprenorfiini/naloksoni		
(8 mg / 2 mg kerta- annoksena) / elbasviiri (50 mg kerta-annoksena)	↔ Elbasviiri AUC 1,22 (0,98–1,52) C _{max} 1,13 (0,87–1,46) C ₂₄ 1,22 (0,99–1,51) ↔ Buprenorfiini AUC 0,98 (0,89–1,08) C _{max} 0,94 (0,82–1,08) C ₂₄ 0,98 (0,88–1,09) ↔ Naloksoni AUC 0,88 (0,76–1,02) C _{max} 0,85 (0,66–1,09)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
(8–24 mg / 2–6 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Gratsopreviiri AUC 0,80 (0,53–1,22) C _{max} 0,76 (0,40–1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54–0,88) ↔ Buprenorfiini AUC 0,98 (0,81–1,19) C _{max} 0,90 (0,76–1,07)	
Metadoni		
(20–120 mg kerran vuorokaudessa) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa)	↔ R-metadoni AUC 1,03 (0,92–1,15) C _{max} 1,07 (0,95–1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96–1,26) ↔ S-metadoni AUC 1,09 (0,94–1,26) C _{max} 1,09 (0,95–1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98–1,47)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
(20–150 mg kerran vuorokaudessa) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↔ R-metadoni AUC 1,09 (1,02–1,17) C _{max} 1,03 (0,96–1,11) ↔ S-metadoni AUC 1,23 (1,12–1,35) C _{max} 1,15 (1,07–1,25)	
EHKÄISYTABLETIT		
Etinyliestradioli (EE) / levonorgestreeli (LNG)		
(0,03 mg EE / 0,15 mg LNG kerta-annoksena) / elbasviiri (50 mg kerran vuorokaudessa)	↔ EE AUC 1,01 (0,97–1,05) C _{max} 1,10 (1,05–1,16) ↔ LNG AUC 1,14 (1,04–1,24) C _{max} 1,02 (0,95–1,08)	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Lääkkeet lääkeineryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin. AUC-, C_{max}-, C₁₂- tai C₂₄- keskiarvojen suhde (90 %:n luottamusväli) (todennäköinen yhteisvaikutusmekanismi)	Suositukset yhteiskäytöstä ZEPATIER- valmisteen kanssa
(0,03 mg EE / 0,15 mg LNG kerta-annoksena) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↔ EE AUC 1,10 (1,05–1,14) C _{max} 1,05 (0,98–1,12) ↔ LNG AUC 1,23 (1,15–1,32) C _{max} 0,93 (0,84–1,03)	
FOSFAATINSITOJAT		
Kalsiumasetaatii (2668 mg kerta-annoksena) / elbasviiri (50 mg kerta-annoksena) / gratsopreviiri (100 mg kerta-annoksena)	↔ Elbasviiri AUC 0,92 (0,75–1,14) C _{max} 0,86 (0,71–1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70–1,09) ↔ Gratsopreviiri AUC 0,79 (0,68–0,91) C _{max} 0,57 (0,40–0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61–0,99)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Sevelameerikarbonaatti (2400 mg kerta-annoksena) / elbasviiri (50 mg kerta-annoksena) / gratsopreviiri (100 mg kerta-annoksena)	↔ Elbasviiri AUC 1,13 (0,94–1,37) C _{max} 1,07 (0,88–1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02–1,45) ↔ Gratsopreviiri AUC 0,82 (0,68–0,99) C _{max} 0,53 (0,37–0,76) C ₂₄ 0,84 (0,71–0,99)	
UNILÄÄKKEET		
Midatsolaami (2 mg kerta-annoksena) / gratsopreviiri (200 mg kerran vuorokaudessa)	↔ Midatsolaami AUC 1,34 (1,29–1,39) C _{max} 1,15 (1,01–1,31)	Annosta ei tarvitse muuttaa.
KESKUSHERMOSTOA STIMULOIVAT AINEET		
Modafiniili	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. <i>Odotetut:</i> ↓ Elbasviiri ↓ Gratsopreviiri (CYP3A:n tai P-gp:n induktio)	Yhteiskäyttö ei ole sallittua.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuispotilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Jos ZEPATIER-valmistetta annetaan samanaikaisesti ribaviriinin kanssa, ribaviriiniin liittyvät ehkäisyä, raskaustestejä, raskautta, imetystä ja hedelmällisyyttä koskevat tiedot on otettava huomioon myös tätä yhdistelmähoitoa käytettäessä (lisätietoja on tämän samanaikaisesti käytettävän lääkkeen valmisteyhteenvedossa).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisyohjeet miehille ja naisille

Jos ZEPATIER-valmistetta käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa, naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tai heidän miespuolisten kumppaneidensa on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

ZEPATIER-valmisteen raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole tehty asianmukaisia ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisia vaikutuksia. Koska eläimillä tehtyjen lisääntymistutkimusten tulokset eivät aina ennusta ihmisillä esiintyviä vaikutuksia, ZEPATIER-valmistetta voidaan käyttää vain, jos mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö elbasviiri tai gratsopreviiri tai erittyvätkö niiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet elbasviirin ja gratsopreviirin erittyvän rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko ZEPATIER-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Käytettävissä ei ole tietoja elbasviirin eikä gratsopreviirin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Elbasviirilla tai gratsopreviirilla ei ollut haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen eläinkokeissa, joissa elbasviiri- ja gratsopreviirialtistus oli suurempi kuin suositellun kliinisen annoksen aikaansaama altistus ihmisillä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

ZEPATIER (yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa käytettynä) ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn. Potilaille on kerrottava, että ZEPATIER-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt väsymystä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

ZEPATIER-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 3 lumevertailututkimuksen ja 7 ei-vertailevan 2. ja 3. vaiheen kliinisen tutkimuksen perusteella. Tutkimuksissa oli mukana yhteensä noin 2000 potilasta, joilla oli krooninen C-hepatiitti-infektio ja kompensoitunut maksasairaus (ja osalla myös kirroosi).

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset (yli 10 %:lla potilaista) olivat väsymys ja päänsärky. Vakavia haittavaikutuksia (vatsakipu, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö ja anemia) esiintyi alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat ZEPATIER-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman sitä. Alle 1 % potilaista, jotka saivat ZEPATIER-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman sitä, joutui lopettamaan hoidon pysyvästi haittavaikutusten vuoksi. Vakavat haittavaikutukset ja haittavaikutuksista johtuneet hoidon keskeyttämiset olivat kompensoitunutta kirroosia sairastavilla potilailla yhtä yleisiä kuin potilailla, joilla ei ollut kirroosia.

Kun elbasviiri-gratsopreviirihoitoa tutkittiin yhdessä ribaviriinin kanssa, elbasviiri-gratsopreviirivalmisteen ja ribaviriinin yhdistelmähoidon yleisimmät haittavaikutukset vastasivat ribaviriinin tunnettua haittavaikutusprofiilia.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia todettiin potilailla, jotka saivat ZEPATIER-hoitoa ilman ribaviriinia 12 viikon ajan. Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Esiintyvyyttä määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) tai hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 3: ZEPATIER-hoidon aikana todetut haittavaikutukset*

Yleisyys	Haittavaikutukset
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
Yleinen	heikentynyt ruokahalu
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Yleinen	unettomuus, ahdistuneisuus, masennus
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen	päänsärky
Yleinen	heitelhuimaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	pahoinvointi, ripuli, ummetus, ylävatsakipu, vatsakipu, suun kuivuminen, oksentelu
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	
Yleinen	kutina, hiustenlähtö
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen	nivelsärky, lihassärky
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen	väsytys
Yleinen	voimattomuus, ärtyisyys

*Perustuu niiden potilaiden yhdistettyihin tietoihin, jotka saivat ZEPATIER-hoitoa 12 viikon ajan ilman ribaviriinia.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Poikkeamat laboratorioarvoissa

Tärkeimmät muutokset laboratorioarvoissa on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Tärkeimmät hoidon aikana ilmaantuneet poikkeamat laboratorioarvoissa

Laboratorioarvot	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALAT (IU/l)	
5,1–10,0 × ULN [†] (aste 3)	6 (0,7 %)
> 10,0 × ULN (aste 4)	6 (0,7 %)
Kokonaisbilirubiini (mg/dl)	
2,6–5,0 × ULN (aste 3)	3 (0,4 %)
> 5,0 × ULN (aste 4)	0

* Perustuu niiden potilaiden yhdistettyihin tietoihin, jotka saivat ZEPATIER-hoitoa 12 viikon ajan ilman ribaviriinia

[†]ULN: Upper limit of normal, normaalialueen yläraja käytetyn laboratorion mukaan.

Viivästynyt seerumin ALAT-arvon nousu

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa ZEPATIER-valmistetta annettiin yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksinään, alle 1 prosentilla potilaista (13/1690), hoidon kestosta riippumatta, ALAT-arvot nousivat normaalitasolta yli viisinkertaisiksi normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna, yleensä hoitoviikolla 8 tai sen jälkeen (keskiarvo: viikolla 10, vaihteluväli: viikoilla 6–12).

Nämä viivästyneet ALAT-arvon nousut olivat yleensä oireettomia. Viivästynyt ALAT-nousu korjautui useimmissa tapauksissa ZEPATIER-hoitoa jatkettaessa tai hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Viivästynyttä ALAT-arvon nousua esiintyi yleisemmin potilailla, joilla plasman gratsopreviiripitoisuus oli suurempi (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2). Hoidon kesto ei vaikuttanut viivästyneen ALAT-nousun ilmaantuvuuteen. Kirroosi ei ollut viivästyneen ALAT-arvon nousun riskitekijä. Alle 1 %:lla potilaista, jotka saivat ZEPATIER-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman sitä, esiintyi hoidon aikana ALAT-arvon nousuja, jotka olivat > 2,5–5-kertaisia normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna. Hoitoa ei keskeytetty näiden ALAT-arvon nousujen vuoksi yhdessäkään tapauksessa.

Pediatriset potilaat

ZEPATIER-valmisteen turvallisuuden arviointi vähintään 12-vuotiailla pediatriassa potilailla perustuu tietoihin vaiheen 2b avoimesta kliinisestä tutkimuksesta, johon osallistui 22 potilasta, jotka saivat ZEPATIER-hoitoa 12 viikon ajan. Havaitut haittavaikutukset vastasivat kliinisissä tutkimuksissa ZEPATIER-hoitoa saaneilla aikuisilla havaittuja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ihmisille annetuista ZEPATIER-valmisteen yliannoksista on vain vähän kokemuksia. Suurin elbasviiriannos oli 200 mg kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan, ja 800 mg kertaannoksena. Suurin gratsopreviiriannos oli 1000 mg kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan, ja 1600 mg:n kerta-annos. Näissä terveillä tutkittavilla tehdyissä tutkimuksissa haittavaikutusten esiintyvyys ja vaikeusaste olivat samanlaiset kuin lumeryhmissä.

Yliannostapauksissa on suositeltavaa tarkkailla potilaan tilaa haittavaikutuksiin viittaavien löydösten tai oireiden havaitsemiseksi ja aloittaa sopiva oireenmukainen hoito.

Hemodialyysi ei poista elbasviiria eikä gratsopreviiria. Elbasviiri ja gratsopreviiri eivät todennäköisesti poistu peritoneaalidialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, Virukseen vaikuttavat lääkkeineet, HCV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeet, ATC-koodi: J05AP54.

Vaikutusmekanismi

ZEPATIER sisältää kahta suoraan virukseen vaikuttavaa lääkeainetta, joilla on yksilölliset vaikutusmekanismit ja erilliset resistenssiprofiilit, ja sen vaikutus kohdistuu useisiin vaiheisiin hepatiitti C -viruksen elinkaareissa.

Elbasviiri on HCV:n NS5A-proteiinin estäjä. Tällä proteiinilla on tärkeä tehtävä viruksen RNA:n replikaatiossa ja uuden viruspartikkelin kokoamisessa.

Gratsopreviiri on HCV:n NS3/4A-proteaasin estäjä. NS3/4A-proteaasi on välttämätön virukseen koodatun polyproteiinin proteolyttisessä pilkkomisessa (NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- ja

NS5B-proteiinien kypsiksi muodoiksi) ja viruksen replikaatiossa. Biokemiallisessa analyysissä gratsopreviiri esti HCV-genotyyppien 1a, 1b, 3 ja 4a rekombinanttien NS3/4A-proteasientsyymien proteolyyttistä vaikutusta, ja IC₅₀-arvojen vaihteluväli oli 4–690 pM.

Antiviraalinen teho

Taulukossa 5 ovat elbasviirin ja gratsopreviirin EC₅₀-arvot vertailusekvenssien ja kliinisten isolaattien NS5A- tai NS3-sekvenssejä koodittavia täysimittaisia tai kimeerisiä replikoneja vastaan.

Taulukko 5: Elbasviirin ja gratsopreviirin teho genotyyppien 1a, 1b ja 4 vertailusekvensseissä ja kliinisissä isolaateissa replikoni-soluissa

	Elbasviiri	Gratsopreviiri
Vertailusekvenssi	EC ₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Kliiniset isolaatit	EC ₅₀ -mediaani (vaihteluväli) nM	
GT1a	0,005 (0,003–0,009) ^a	0,8 (0,4–5,1) ^d
GT1b	0,009 (0,005–0,01) ^b	0,3 (0,2–5,9) ^e
GT4	0,0007 (0,0002–34) ^c	0,2 (0,11–0,33) ^a
Testattujen isolaattien lukumäärä: a = 5, b = 4, c = 14, d = 10, e = 9		

Resistenssi

Soluviljelmässä

HCV-replikoneja, joiden herkkyys elbasviirille ja gratsopreviirille on alentunut, on valikoitunut soluviljelmässä genotyypeissä 1a, 1b ja 4.

Elbasviirin osalta HCV-genotyyppin 1a replikoneissa yksittäiset NS5A:n substituuotit Q30D/E/H/R, L31M/V ja Y93C/H/N heikensivät elbasviirin antiviraalista tehoa 6–2000-kertaisesti. Genotyyppin 1b replikoneissa yksittäiset NS5A:n substituuotit L31F ja Y93H heikensivät elbasviirin antiviraalista tehoa 17-kertaisesti. Genotyyppin 4 replikoneissa yksittäiset NS5A:n substituuotit L30S, M31V ja Y93H heikensivät elbasviirin antiviraalista tehoa 3–23-kertaisesti. Yleisesti HCV-genotyyppissä 1a, 1b tai 4 elbasviiriresistenssiin liittyvien substituuotien yhdistelmät heikensivät edelleen elbasviirin antiviraalista tehoa.

Gratsopreviirin osalta HCV-genotyyppin 1a replikoneissa yksittäiset NS3:n substituuotit D168A/E/G/S/V heikensivät gratsopreviirin antiviraalista tehoa 2–81-kertaisesti. Genotyyppin 1b replikoneissa yksittäiset NS3:n substituuotit F43S, A156S/T/V ja D168A/G/V heikensivät gratsopreviirin antiviraalista tehoa 3–375-kertaisesti. Genotyyppin 4 replikoneissa yksittäiset NS3:n substituuotit D168A/V heikensivät gratsopreviirin antiviraalista tehoa 110–320-kertaisesti. Yleisesti HCV-genotyyppin 1a, 1b tai 4 replikoneissa gratsopreviiriresistenssiin liittyvien substituuotien yhdistelmät heikensivät edelleen gratsopreviirin antiviraalista tehoa.

Kliinisissä tutkimuksissa

Yhdistetyssä analyysissä oli mukana potilaita, jotka saivat elbasviiri-gratsopreviirihoitoa tai elbasviiria + gratsopreviiria yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman sitä 2. ja 3. vaiheen kliinisissä tutkimuksissa. Resistenssianalyysit tehtiin 50 potilaasta, joiden hoito oli osoittautunut virologisesti tehottomaksi ja joiden sekvenssitiedot olivat käytettävissä (6 potilaalla virologinen tehottomuus todettiin hoidon aikana, 44 potilaalla todettiin virologinen relapsi hoidon jälkeen).

Näiden potilaiden viruspopulaatioissa havaitut hoidon aikana ilmaantuneet substituuotit luetellaan taulukossa 6 genotyyppien mukaan. Hoidon aikana ilmaantuneita substituuotia

todettiin molempien HCV-lääkkeiden kohteissa: genotyypin 1a potilaista 23:lla 37:stä (62 %), genotyypin 1b potilaista 1:llä 8:sta (13 %) ja genotyypin 4 potilaista 2:lla 5:stä (40 %).

Taulukko 6: Hoidon aikana ilmaantuneet aminohapposubstituutiot 2. ja 3. vaiheen kliinisten tutkimusten yhdistetyssä analysissä potilailla, jotka saivat ZEPATIER-hoitoa ribaviriinin kanssa tai ilman sitä

Kohde	Ilmaantuneet aminohapposubstituutiot	Genotyyppi 1a N = 37 % (n)	Genotyyppi 1b N = 8 % (n)	Genotyyppi 4 N = 5 % (n)
NS5A	Mikä tahansa seuraavista NS5A:n substituutioista: 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	Mikä tahansa seuraavista NS3:n substituutioista: 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)	--
	V170I	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)

*Vertailusekvenssit NS5A:n aminohapossa 28 ovat M (genotyyppi 1a) ja L (genotyyppi 1b ja genotyyppi 4a ja 4d).

†Vertailusekvenssit NS5A:n aminohapossa 31 ovat L (genotyyppi 1a ja genotyyppi 1b) ja M (genotyyppi 4a ja 4d).

‡Vertailusekvenssit NS5A:n aminohapossa 58 ovat H (genotyyppi 1a) ja P (genotyyppi 1b ja genotyyppi 4a ja 4d).

Ristiresistenssi

Elbasviiri tehoa *in vitro* genotyypin 1a NS5A:n substituutioihin M28V ja Q30L, genotyypin 1b substituutioihin L28M/V, R30Q, L31V, Y93C ja genotyypin 4 substituutioon M31V, jotka aiheuttavat resistenssiä muita NS5A:n estäjiä kohtaan. Muut NS5A:n substituutiot, jotka

aiheuttavat resistenssiä NS5A:n estäjiä kohtaan, voivat yleensä aiheuttaa resistenssiä myös elbasviiria kohtaan. Elbasviiriresistenssiä aiheuttavat NS5A:n substituuotit voivat heikentää muiden NS5A:n estäjien antiviraalista tehoa.

Gratsopreviiri tehoaa *in vitro* seuraaviin genotyyppin 1a NS3:n substituuotioihin, jotka aiheuttavat resistenssiä muita NS3/4A-proteaasinestäjiä kohtaan: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V.

Gratsopreviiri tehoaa *in vitro* seuraaviin genotyyppin 1b NS3:n substituuotioihin, jotka aiheuttavat resistenssiä muita NS3/4A-proteaasinestäjiä kohtaan: 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. Jotkut NS3:n substituuotit kohdissa A156 ja D168 heikentävät gratsopreviirin ja muiden NS3/4A-proteaasinestäjien antiviraalista tehoa.

Substituuotit, jotka aiheuttavat resistenssiä NS5B:n estäjiä kohtaan, eivät heikennä elbasviirin eivätkä gratsopreviirin tehoa.

Resistenssiä aiheuttavien substituuotoiden pysyvyys

Elbasviirihoidon aikana ilmaantuneiden NS5A:n ja gratsopreviirihoidon aikana ilmaantuneiden NS3:n substituuotoiden pysyvyyttä arvioitiin 2. ja 3. vaiheen kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli genotyyppin 1 infektio ja joiden viruksessa todettiin hoidon aikana ilmaantunut resistenssiin liittyvä substituuotio lääkkeen vaikutuskohteessa, ja arviointia jatkettiin saatavilla olevista tiedoista vähintään 24 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen käyttäen populaatiosekvensointia (Sangerin menetelmä).

Viruspopulaatiot, joissa esiintyi hoidon aikana ilmaantuneita resistenssiin liittyviä NS5A:n substituuotioita, olivat yleensä pysyvämpiä kuin resistenssiin liittyvät NS3:n substituuotit. Genotyyppin 1a potilaista 95 %:lla (35/37) oli mitattavissa olevia resistenssiin liittyviä NS5A:n substituuotioita seurantaviikolla 12 ja 100 %:lla (9/9) seurantaviikolla 24. Genotyyppin 1b potilaista 100 %:lla (7/7) oli mitattavissa olevia resistenssiin liittyviä NS5A:n substituuotioita seurantaviikolla 12 ja 100 %:lla (3/3) seurantaviikolla 24.

Genotyyppin 1a potilaista 31 %:lla (4/13) oli mitattavissa olevia resistenssiin liittyviä NS3:n substituuotioita seurantaviikolla 24. Genotyyppin 1b potilaista 50 %:lla (1/2) oli mitattavissa olevia resistenssiin liittyviä NS3:n substituuotioita seurantaviikolla 24.

Genotyyppin 4 potilaita, joilla oli hoidon aikana ilmaantuneita resistenssiin liittyviä NS5A:n ja NS3:n substituuotioita, oli niin vähän, ettei näiden substituuotoiden pysyvyyttä voitu arvioida.

ZEPATIER-resistenssiin liittyviä substituuotioita sisältävien virusten ilmaantumisen tai pysyvyyden pitkäaikaista kliinistä vaikutusta ei tunneta.

Lähtötilanteen HCV-polymorfismien vaikutus hoitovasteeseen

Yhdistetyissä analyyseissä potilaista, jotka saavuttivat viikolla 12 pitkäkestoisen virologisen vasteen (SVR12) tai täyttivät virologisesti tehottoman hoidon kriteerit, arvioitiin yli 5-kertaisesti elbasviirin antiviraalista tehoa *in vitro* heikentävien NS5A:n polymorfismien (kuten M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D ja Y93C/H/N) ja yli 5-kertaisesti gratsopreviirin antiviraalista tehoa *in vitro* heikentävien NS3:n polymorfismien (substituuotit kohdissa 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 ja 175) yleisyyttä ja vaikutusta. Taulukossa 7 on tiivistelmä havaituista hoitovasteiden eroista hoitoryhmittäin eri potilasjoukoissa lähtötilanteen NS5A:n tai NS3:n polymorfismien esiintymisen mukaan.

Taulukko 7: Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR) genotyypin 1a, genotyypin 1b ja aikaisemmin hoitoa saaneilla genotyypin 4 potilailla, joilla oli NS5A:n tai NS3:n polymorfismeja lähtötilanteessa

	SVR12 hoito-ohjelman mukaan			
	ZEPATIER 12 viikon ajan		ZEPATIER + RBV 16 viikon ajan	
Potilasjoukko	Ei NS5A:n polymorfismeja lähtötilanteessa* % (n/N)	NS5A:n polymorfismeja lähtötilanteessa* % (n/N)	Ei NS5A:n polymorfismeja lähtötilanteessa* % (n/N)	NS5A:n polymorfismeja lähtötilanteessa* % (n/N)
GT1a[†]	97 % (464/476)	53 % (16/30)	100 % (51/51)	100 % (4/4)
GT1b[‡]	99 % (259/260)	92 % (36/39)		
	Ei NS3:n polymorfismeja lähtötilanteessa [¶] % (n/N)	NS3:n polymorfismeja lähtötilanteessa [¶] % (n/N)		
GT4 (aiemmin hoitoa saaneet)[#]	86 % (25/29)	100 % (7/7)		

*NS5A:n polymorfismeja (jotka heikensivät elbasviirin tehoa yli 5-kertaisesti) olivat M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D ja Y93C/H/N
[†]Genotyypin 1a potilaita, joilla oli lähtötilanteessa NS5A:n polymorfismeja, oli yhdistetyissä analyyseissä yhteensä 7 % (55/825)
[‡]Genotyypin 1b potilaita, joilla oli lähtötilanteessa NS5A:n polymorfismeja, oli yhdistetyissä analyyseissä yhteensä 14 % (74/540)
[¶]Tarkasteltuja NS3:n polymorfismeja olivat mitkä tahansa aminohapposubstituutiot kohdissa 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 ja 175
[#]Genotyypin 4 potilaita, joilla oli lähtötilanteessa NS3:n polymorfismeja, oli yhdistetyissä analyyseissä yhteensä 19 % (7/36)

Kliininen teho ja turvallisuus

Elbasviiri-gratsopreviiriyhdistelmän (yhteiskäyttö kiinteäannoksisena yhdistelmähoitona, EBR/GZR) tai elbasviirin + gratsopreviirin (yhteiskäyttö yksittäisinä lääkeaineina, EBR + GZR) turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdeksassa aikuisilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ja yhdessä pediatriisessa kliinisessä tutkimuksessa noin 2000 potilaalla (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: ZEPATIER-valmisteella tehdyt tutkimukset

Tutkimus	Potilasjoukko	Hoitohaarat ja hoidon kesto (hoidettujen potilaiden lukumäärä)	Lisätietoa tutkimuksesta
C-EDGE TN (kaksoissokko)	Genotyyppi 1, 4, 6 Aiemmin hoitamattomia, osalla kirroosi	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR* 12 viikon ajan (N = 316) • Lume 12 viikon ajan (N = 105) 	Lumevertailututkimus, jossa potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:1 seuraaviin ryhmiin: EBR/GZR 12 viikon ajan (välittömän hoidon ryhmä [ITG]) tai lume 12 viikon ajan ja sen jälkeen avoin EBR/GZR-hoito 12 viikon ajan (viivästyneen hoidon ryhmä [DTG])
C-EDGE COINFECTION (avoin)	Genotyyppi 1, 4, 6 Aiemmin hoitamattomia, osalla kirroosi Samanaikainen HCV- ja HIV-1-infektio	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR 12 viikon ajan (N = 218) 	
C-SURFER (kaksoissokko)	Genotyyppi 1 Aiemmin hoitamattomia tai aiemmin hoitoa saaneita, osalla kirroosi Krooninen munuaistauti	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* 12 viikon ajan (N = 122) • Lume 12 viikon ajan (N = 113) 	Lumevertailututkimus, jossa potilailla oli 4. asteen (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m ²) tai 5. asteen (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²) krooninen munuaistauti, mukana myös hemodialyysihoitoa saavia potilaita. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 seuraaviin ryhmiin: EBR + GZR 12 viikon ajan (ITG) tai lume 12 viikon ajan ja sen jälkeen avoin EBR/GZR-hoito 12 viikon ajan (DTG). Lisäksi 11 potilasta sai avointa EBR- + GZR-hoitoa 12 viikon ajan (tehostetun farmakokineettisen arvioinnin haara).
C-WORTHY (avoin)	Genotyyppi 1, 3 Aiemmin hoitamattomia, osalla kirroosi Aiemmin hoitoa saaneita, täysin vaille vastetta jääneitä, osalla kirroosi Aiemmin hoitamattomia, samanaikainen HCV- ja HIV-1-infektio, ei kirroosia	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* 8, 12 tai 18 viikon ajan (N = 31, 136 ja 63) • EBR* + GZR* + RBV† 8, 12 tai 18 viikon ajan (N = 60, 152 ja 65) 	Monen hoitohaaran monivaiheinen tutkimus. Potilaat, joilla oli genotyypin 1b infektio mutta ei kirroosia, satunnaistettiin suhteessa 1:1 kahteen ryhmään, joista toinen sai EBR- + GZR-hoitoa ribaviriinin kanssa ja toinen ilman ribaviriinia 8 viikon ajan. Aiemmin hoitamattomat potilaat, joilla oli genotyypin 3 infektio mutta ei kirroosia, satunnaistettiin ryhmiin, jotka saivat EBR- + GZR-hoitoa ribaviriinin kanssa 12 tai 18 viikon ajan. Aiemmin hoitamattomat potilaat, joilla oli genotyypin 1 infektio ja osalla myös kirroosi (ja mahdollisesti samanaikainen HCV- ja HIV-1-infektio) tai jotka olivat jääneet täysin vaille hoitovastetta peg-IFN- + RBV-hoidon jälkeen, satunnaistettiin ryhmiin, jotka saivat EBR- + GZR-hoitoa ribaviriinin kanssa tai ilman sitä 8, 12 tai 18 viikon ajan.

Tutkimus	Potilasjoukko	Hoitohaarat ja hoidon kesto (hoidettujen potilaiden lukumäärä)	Lisätietoa tutkimuksesta
C-SCAPE (avoin)	Genotyyppi 4, 6 Aiemmin hoitamattomia, ei kirroosia	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* 12 viikon ajan (N = 14) EBR* + GZR* + RBV† 12 viikon ajan (N = 14) 	Potilaat satunnaistettiin tutkimusryhmiin suhteessa 1:1.
C-EDGE TE (avoin)	Genotyyppi 1, 4, 6 Aiemmin hoitoa saaneita, osalla kirroosi, osalla samanaikainen HCV- ja HIV-1-infektio	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR 12 tai 16 viikon ajan (N = 105 ja 105) EBR/GZR + RBV† 12 tai 16 viikon ajan (N = 104 ja 106) 	Potilaat satunnaistettiin tutkimusryhmiin suhteessa 1:1:1:1
C-SALVAGE (avoin)	Genotyyppi 1 Aikaisempi HCV-proteasiinestäjähoito‡, osalla kirroosi	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* + RBV† 12 viikon ajan (N = 79) 	Potilaille, jotka eivät saavuttaneet hoitovastetta aikaisemmalla bosepreviiri-, simepreviiri- tai telapreviirihoitolla, jota annettiin yhdessä peg-IFN- + RBV-hoidon kanssa, annettiin EBR- + GZR-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa 12 viikon ajan.
C-EDGE COSTAR (kaksoissokko)	Genotyyppi 1, 4, 6 Aiemmin hoitamattomia, osalla kirroosi, saivat opioidiagonistihoitoa	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR 12 viikon ajan (N = 201) Lume 12 viikon ajan (N = 100) 	Lumevertailututkimus, jossa potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 seuraaviin ryhmiin: EBR/GZR 12 viikon ajan (ITG) tai lume 12 viikon ajan ja sen jälkeen avoin EBR/GZR-hoito 12 viikon ajan (DTG). Potilaita ei suljettu pois tutkimuksesta eikä tutkimushoitoa keskeytetty virtsan huumeselonnassa saadun positiivisen tuloksen perusteella.
MK-5172A-079 (avoin)	Genotyyppi 1, 4 Aiemmin hoitamattomia tai aiemmin hoitoa saaneita pediatria tutkittavia	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR 12 viikon ajan (N = 22) 	Satunnaistamaton, yksihaarainen, avoin tutkimus aiemmin hoitamattomilla tai aiemmin hoitoa saaneilla pediatria tutkittavilla (joista 22 tutkittavaa oli vähintään 12- ja alle 18-vuotiaita), joilla oli genotyypin 1 tai 4 krooninen C-hepatiitti mutta ei kirroosia ja jotka saivat EBR/GZR-hoitoa 12 viikon ajan.

GT = Genotyyppi

TN (Treatment-Naïve) = aikaisemmin hoitamattomat

TE (Treatment-Experienced) = aikaisemmin hoitoa saaneet (ei hoitovastetta aikaisempaan interferoni- [IFN] tai peginterferoni alfa -hoitoon [peg-IFN], jota annettiin yhdessä ribaviriinin (RBV) kanssa tai ilman sitä, tai eivät sietäneet aikaisempaa hoitoa)

*EBR = elbasviiri 50 mg; GZR = gratsopreviiri 100 mg; EBR/GZR = yhteiskäyttö kiinteäannoksena yhdistelmähoitona; EBR + GZR = yhteiskäyttö erillisinä yksittäisinä lääkeaineina

†RBV = ribaviriini, kokonaisvuorokausiannos 800–1400 mg painon mukaan (ks. kohta 4.2)

‡ Ei hoitovastetta aikaisempaan bosepreviiri-, telapreviiri- tai simepreviirihoitoon, jota annettiin yhdessä peg-IFN + RBV -hoidon kanssa

Ensisijainen päätetapahtuma kaikissa tutkimuksissa oli pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR), jonka kriteerinä oli määrittämissärajien (lower limit of quantification, LLOQ) alittava HCV-RNA-määrä (LLOQ: 15 IU/ml, lukuun ottamatta C-WORTHY- ja C-SCAPE-tutkimuksia [25 IU/ml]) 12 viikon kuluttua hoidon lopettamisesta (SVR12).

Potilaiden, joilla oli genotyyppin 1b tai jokin muu genotyyppin 1 infektio, mediaani-ikä oli 55 vuotta (vaihteluväli: 22–82), 61 % potilaista oli miehiä, 60 % oli valkoihoisia, 20 % mustaihoisia tai afroamerikkalaisia, 6 % latinalaisamerikkalaisia, 82 % ei ollut aikaisemmin saanut hoitoa, 18 % oli saanut hoitoa aikaisemmin, painoindeksin keskiarvo oli 26 kg/m², 64 prosentilla HCV-RNA-pitoisuus oli lähtötilanteessa yli 800 000 IU/ml, 22 prosentilla oli kirroosi, 71 prosentilla IL28B-alleelin haplotyyppi oli muu kuin CC (CT tai TT), 18 prosentilla oli samanaikainen HCV- ja HIV-1-infektio.

Taulukossa 9 ovat hoitotulokset potilaista, joilla oli genotyyppin 1b infektio ja jotka saivat elbasviiri-gratsopreviirihoitoa 12 viikon ajan.

Taulukko 9: Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR) potilailla, joilla oli genotyyppin 1b[†] infektio[¶]

Lähtötilanne	SVR
	EBR ja GZR 12 viikon ajan (N = 312)
SVR, kokonaisvaste	96 % (301/312)
Tulokset potilailla, jotka eivät saavuttaneet pitkäkestoista virologista vastetta (SVR)	
Todettu virologisesti tehottomaksi hoidon aikana*	0 % (0/312)
Virologinen relapsi	1 % (4/312)
Muu [‡]	2 % (7/312)
SVR kirroosin esiintymisen mukaan	
Ei kirroosia	95 % (232/243)
Kirroosi	100 % (69/69)

[†]Sisältää neljä potilasta, joilla oli jokin muu genotyyppin 1 alatyppi kuin 1a tai 1b.

[¶]Sisältää C-EDGE TN-, C-EDGE COINFECTION-, C-EDGE TE-, C-WORTHY- ja C-SURFER-tutkimusten potilaita.

*Sisältää potilaat, joiden virusmäärä alkoi uudelleen lisääntyä hoidon aikana (virologic breakthrough).

[‡]Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät hoidon haittatapahtuman vuoksi, eivät tulleet seurantakäynneille tai jättäytyivät pois tutkimuksesta.

Potilaiden, joilla oli genotyyppin 1a infektio, mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 19–76), 71 % potilaista oli miehiä, 71 % oli valkoihoisia, 22 % mustaihoisia tai afroamerikkalaisia, 9 % latinalaisamerikkalaisia, 74 % ei ollut aikaisemmin saanut hoitoa, 26 % oli saanut hoitoa aikaisemmin, painoindeksin keskiarvo oli 27 kg/m², 75 prosentilla HCV-RNA-pitoisuus oli lähtötilanteessa yli 800 000 IU/ml, 23 prosentilla oli kirroosi, 72 prosentilla IL28B-alleelin haplotyyppi oli muu kuin CC (CT tai TT), 30 prosentilla oli samanaikainen HCV- ja HIV-1-infektio.

Taulukossa 10 ovat hoitotulokset potilaista, joilla oli genotyyppin 1a infektio ja jotka saivat elbasviiri-gratsopreviirihoitoa 12 viikon ajan tai elbasviiri-gratsopreviirihoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa 16 viikon ajan.

Taulukko 10: Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR) potilailla, joilla oli genotyypin 1a infektio[¶]

Lähtötilanne	SVR	
	EBR ja GZR 12 viikkoa N = 519	EBR ja GZR + RBV 16 viikkoa N = 58
SVR, kokonaisvaste	93 % (483/519)	95 % (55/58)
Tulokset potilailla, jotka eivät saavuttaneet pitkäkestoista virologista vastetta (SVR)		
Todettu virologisesti tehottomaksi hoidon aikana *	1 % (3/519)	0 % (0/58)
Virologinen relapsi	4 % (23/519)	0 % (0/58)
Muu [‡]	2 % (10/519)	5 % (3/58)
SVR kirroosin esiintymisen mukaan		
Ei kirroosia	93 % (379/408)	92 % (33/36)
Kirroosi	94 % (104/111)	100 % (22/22)
SVR lähtötilanteen resistenssiin liittyvien NS5A:n polymorfismien mukaan ^{†, §}		
Ei polymorfismeja	97 % (464/476)	100 % (51/51)
Polymorfismeja todettu	53 % (16/30)	100 % (4/4)
SVR lähtötilanteen HCV-RNA-pitoisuuden mukaan		
≤ 800 000 IU/ml	98 % (135/138)	100 % (9/9)
> 800 000 IU/ml	91 % (348/381)	94 % (46/49)

[¶]Sisältää C-EDGE TN-, C-EDGE COINFECTION-, C-EDGE TE-, C-WORTHY- ja C-SURFER-tutkimusten potilaita.

*Sisältää potilaat, joiden virusmäärä alkoi uudelleen lisääntyä hoidon aikana (virologic breakthrough).

[‡]Sisältää potilaat, jotka keskeyttivät hoidon haittatapahtuman vuoksi, eivät tulleet seurantakäynneille tai jättäytyivät pois tutkimuksesta.

[†]Sisältää potilaat, joiden lähtötilanteen sekvenssitiedot olivat käytettävissä ja jotka saavuttivat viikolla 12 pitkäkestoisen virologisen vasteen (SVR12) tai täyttivät virologisesti tehottoman hoidon kriteerit.

[§]Genotyypin 1a NS5A:n polymorfismit: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D ja Y93C/H/N.

Potilaiden, joilla oli genotyypin 4 infektio, mediaani-ikä oli 51 vuotta (vaihteluväli: 28–75), 66 % potilaista oli miehiä, 88 % oli valkoihoisia, 8 % mustaihoisia tai afroamerikkalaisia, 11 % latinalaisamerikkalaisia, 77 % ei ollut aikaisemmin saanut hoitoa, 23 % oli saanut hoitoa aikaisemmin, painoindeksin keskiarvo oli 25 kg/m², 56 prosentilla HCV-RNA-pitoisuus oli lähtötilanteessa yli 800 000 IU/ml, 22 prosentilla oli kirroosi, 73 prosentilla IL28B-alleelin haplotyyppi oli muu kuin CC (CT tai TT), 40 prosentilla oli samanaikainen HCV- ja HIV-1-infektio.

Taulukossa 11 ovat hoitotulokset potilaista, joilla oli genotyypin 4 infektio ja jotka saivat elbasviiri-gratsopreiviirihoitoa 12 viikon ajan tai elbasviiri-gratsopreiviirihoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa 16 viikon ajan.

Taulukko 11: Pitkäkestoinen virologinen vaste potilailla, joilla oli genotyypin 4 infektio[†]

Lähtötilanne	SVR	
	EBR ja GZR 12 viikkoa N = 65	EBR ja GZR + RBV 16 viikkoa N = 8
SVR, kokonaisvaste	94 % (61/65)	100 % (8/8)
Tulokset potilailla, jotka eivät saavuttaneet pitkäkestoista virologista vastetta (SVR)		
Todettu virologisesti tehottomaksi hoidon aikana*	0 % (0/65)	0 % (0/8)
Virologinen relapsi [†]	3 % (2/65)	0 % (0/8)
Muu [‡]	3 % (2/65)	0 % (0/8)
SVR kirroosin esiintymisen mukaan		
Ei kirroosia [§]	96 % (51/53)	100 % (4/4)
Kirroosi	83 % (10/12)	100 % (4/4)
SVR lähtötilanteen HCV-RNA-pitoisuuden mukaan		
≤ 800 000 IU/ml [‡]	93 % (27/29)	100 % (3/3)
> 800 000 IU/ml [†]	94 % (34/36)	100 % (5/5)

[†] Sisältää C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE ja C-SCAPE-tutkimusten potilaita.

*Sisältää potilaat, joiden virusmäärä alkoi uudelleen lisääntyä hoidon aikana (virologic breakthrough).

[†]Molemmilla potilailla, joilla todettiin virologinen relapsi, HCV-RNA-pitoisuus oli lähtötilanteessa > 800 000 IU/ml

[‡]Molemmilla potilailla, jotka eivät saavuttaneet pitkäkestoista virologista vastetta muusta syystä kuin hoidon virologisen tehottomuuden vuoksi, HCV-RNA-pitoisuus oli lähtötilanteessa ≤ 800 000 IU/ml.

[§]Sisältää C-SCAPE-tutkimuksen yhden potilaan, jonka kirroosistatus oli ”tuntematon”.

Kliininen tutkimus potilailla, joilla oli pitkälle edennyt krooninen munuaistauti ja genotyypin 1 krooninen hepatiitti C -infektio

C-SURFER-tutkimuksessa pitkäkestoisen virologisen vasteen saavutti yhteensä 94 % (115/122) potilaista, jotka saivat EBR- + GZR-hoitoa 12 viikon ajan.

Pediatriset potilaat

ZEPATIER-valmisteen tehoa arvioitiin avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneet 22 pediatria tutkittavaa, jotka olivat vähintään 12- ja alle 18-vuotiaita, saivat ZEPATIER-hoitoa 12 viikon ajan. Genotyypin 1a HCV-infektiota sairastavat tutkittavat, joilla oli lähtötilanteessa vähintään yksi resistenssiin liittyvä NS5A:n substituutio, suljettiin pois tutkimuksesta.

Tässä tutkimuksessa aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoitoa saaneet tutkittavat, jotka olivat vähintään 12- ja alle 18-vuotiaita ja joilla oli genotyypin 1 tai 4 krooninen C-hepatiitti mutta ei kirroosia, saivat ZEPATIER-hoitoa 12 viikon ajan. Tutkittavien mediaani-ikä oli 13,5 vuotta (vaihteluväli 12–17); 50 % oli naisia; 95 % oli valkoihoisia; painon vaihteluväli oli 28,1–96,5 kg; 95,5 %:lla oli genotyyppi 1 ja 4,5 %:lla genotyyppi 4; 63,6 % ei ollut aikaisemmin saanut hoitoa, 36,4 % oli saanut hoitoa aikaisemmin; 45,5 %:lla HCV-RNA-pitoisuus oli lähtötilanteessa yli 800 000 IU/ml. SVR12-kokonaisvaste oli 100 % (22/22). Tässä tutkimuksessa havaitut turvallisuutta, farmakokinetiikkaa ja tehoa koskevat tulokset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun elbasviiri-gratsopreviirihoitoa annetaan HCV-potilaille, elbasviirin huippupitoisuus plasmassa (T_{max}) saavutetaan keskimäärin 3 tunnin kuluttua (mediaani; vaihteluväli: 3–6 tuntia),

ja gratsopreviirin T_{max} saavutetaan keskimäärin 2 tunnin kuluttua (mediaani; vaihteluväli 30 minuuttia – 3 tuntia). Elbasviirin absoluuttisen hyötyosuuden arvioidaan olevan 32 %. Gratsopreviirin absoluuttinen hyötyosuus 200 mg:n kerta-annoksen jälkeen vaihteli välillä 15–27 % ja toistuvien 200 mg:n annosten jälkeen välillä 20–40 %.

Kun elbasviiri-gratsopreviirihoitoa annettiin terveille tutkittaville kerta-annoksena runsaasti rasvaa sisältäneen aterian (900 kcal, joista 500 kcal rasvasta) yhteydessä, elbasviirin AUC_{0-inf} -arvo laski noin 11 % ja C_{max} -arvo noin 15 % ja gratsopreviirin AUC_{0-inf} -arvo nousi noin 1,5-kertaiseksi ja C_{max} -arvo noin 2,8-kertaiseksi tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen saatuihin arvoihin verrattuna. Nämä erot elbasviiri- ja gratsopreviiriannoksissa eivät ole kliinisesti merkittäviä, joten elbasviiri-gratsopreviirivalmiste voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta.

Elbasviirin farmakokinetiikka on samanlainen terveillä tutkittavilla ja HCV-potilailla. Suun kautta annetun gratsopreviirin aikaansaama altistus on noin 2 kertaa suurempi HCV-potilailla kuin terveillä tutkittavilla.

Populaatiofarmakokineettisessä mallinnuksessa HCV-potilailla, joilla ei ollut kirroosia, elbasviirin AUC_{0-24} - ja C_{max} -arvojen geometriset keskiarvot vakaan tilan aikana olivat 50 mg:n annoksella 2180 nM·h ja 137 nM, ja gratsopreviirin AUC_{0-24} - ja C_{max} -arvojen geometriset keskiarvot vakaan tilan aikana olivat 100 mg:n annoksella 1860 nM·h ja 220 nM. Kun HCV-potilaille annettiin elbasviiri-gratsopreviirihoitoa kerran vuorokaudessa, elbasviiri ja gratsopreviiri saavuttivat vakaan tilan noin 6 vuorokauden kuluessa.

Jakautuminen

Elbasviiri ja gratsopreviiri sitoutuvat huomattavassa määrin (EBR > 99,9 % ja GZR 98,8 %) ihmisen plasman proteiineihin. Sekä elbasviiri että gratsopreviiri sitoutuvat ihmisen seerumin albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Munuaisten tai maksan vajaatoiminta eivät muuta merkittävästi sitoutumista plasman proteiiniin.

Eliminaatio

Näennäisen terminaalisen puoliintumisajan geometrinen keskiarvo (geometrisen keskiarvon variaatiokerroin, %) on HCV-potilailla noin 24 (24 %) tuntia 50 mg:n elbasviiriannoksella ja noin 31 (34 %) tuntia 100 mg:n gratsopreviiriannoksella.

Metabolia

Elbasviiri ja gratsopreviiri eliminoituvat osittain oksidatiivisen metabolian, esisijassa CYP3A:n, välityksellä. Ihmisen plasmassa ei todettu elbasviirin eikä gratsopreviirin metaboliitteja.

Erittyminen

Elbasviiri ja gratsopreviiri eliminoituvat esisijassa ulosteen mukana, ja radioaktiivisesti merkitty annos erittyy lähes kokonaan (> 90 %) ulosteeseen ja vain < 1 % erittyy virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Elbasviirin farmakokinetiikka oli jokseenkin suoraan verrannollinen annokseen annosalueella 5–100 mg kerran vuorokaudessa. Gratsopreviirin farmakokinetiikka suureni enemmän kuin suoraan suhteessa annokseen annosalueella 10–800 mg kerran vuorokaudessa HCV-potilailla.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkittavilla, joilla ei ollut HCV-infektiota ja joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ja jotka eivät saaneet dialyysihoitoa, elbasviirin AUC-arvo oli 86 % ja gratsopreviirin 65 % suurempi kuin tutkittavilla, joilla ei ollut HCV-infektiota ja joiden

munuaistoiminta oli normaali (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Tutkittavilla, joilla ei ollut HCV-infektiota ja joilla oli dialyysihoitoinen vaikea munuaisten vajaatoiminta, elbasviirin ja gratsopreviirin AUC-arvot pysyivät muuttumattomina verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali. Dialyysinäytteiden elbasviiripitoisuus jäi määrittämissä alarajalla. Alle 0,5 % gratsopreviiristä erittyi dialyysinäytteisiin 4 tunnin dialyysin aikana.

HCV-potilaiden populaatiofarmakokineettisissä analyysissä elbasviirin AUC oli 25 % ja gratsopreviirin AUC 10 % suurempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla ja elbasviirin AUC oli 46 % ja gratsopreviirin AUC 40 % suurempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa, kuin potilailla, joilla ei ollut vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa.

Maksan vajaatoiminta

Tutkittavilla, joilla ei ollut HCV-infektiota ja joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A [CP-A], pistearvo 5–6), elbasviirin AUC_{0-inf}-arvo oli 40 % pienempi ja gratsopreviirin vakaan tilan aikainen AUC₀₋₂₄-arvo oli 70 % suurempi kuin vastaavilla terveillä tutkittavilla.

Tutkittavilla, joilla ei ollut HCV-infektiota ja joilla oli kohtalainen (Child-Pugh-luokka B [CP-B], pistearvo 7–9) tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C [CP-C], pistearvo 10–15), elbasviirin AUC-arvo oli CP-B-ryhmässä 28 % ja CP-C-ryhmässä 12 % pienempi ja gratsopreviirin vakaan tilan aikainen AUC₀₋₂₄-arvo oli CP-B-ryhmässä 5 kertaa ja CP-C-ryhmässä 12 kertaa suurempi kuin vastaavilla terveillä tutkittavilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Populaatiofarmakokineettiset analyysit 2. ja 3. vaiheen tutkimusten potilaista, joilla oli HCV-infektio, osoittivat, että gratsopreviirin vakaan tilan aikainen AUC₀₋₂₄-arvo oli noin 65 % suurempi HCV-potilailla, joilla oli kompensoitunut kirroosi (kaikilla CP-A), kuin HCV-potilailla, joilla ei ollut kirroosia. Elbasviirin vakaan tilan aikaiset AUC-arvot olivat molemmissa potilasryhmissä samanlaiset (ks. kohta 4.2).

Pediatriiset potilaat

Elbasviirin ja gratsopreviirin farmakokinetiikkaa on arvioitu 22 pediatrialla tutkittavalla, jotka olivat vähintään 12 vuotiaita ja saivat päivittäin ZEPATIER-annoksen (50 mg elbasviiria ja 100 mg gratsopreviiria). Pediatrien potilaiden elbasviiri- ja gratsopreviirialtistukset olivat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Vähintään 12-vuotiailla pediatrialla potilailla vakaassa tilassa todettu elbasviirin AUC₀₋₂₄-arvon geometrinen keskiarvo oli 50 mg:n annoksella 2 410 nM•h ja C_{max}-arvon geometrinen keskiarvo 190 nM, ja gratsopreviirin vakaan tilan AUC₀₋₂₄-arvon geometrinen keskiarvo oli 100 mg:n annoksella 1 450 nM•h ja C_{max}-arvon geometrinen keskiarvo 246 nM.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä elbasviirin AUC-arvon arvioidaan olevan 16 % ja gratsopreviirin AUC-arvon 45 % suurempi ≥ 65-vuotiailla kuin alle 65-vuotiailla tutkittavilla. Nämä muutokset eivät ole kliinisesti merkittäviä, joten elbasviiri-gratsopreviirihoitoon annosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä elbasviirin AUC-arvon arvioidaan olevan 50 % ja gratsopreviirin AUC-arvon 30 % suurempi naisilla kuin miehillä. Nämä muutokset eivät ole kliinisesti merkittäviä, joten elbasviiri-gratsopreviirihoitoon annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella (ks. kohta 4.4).

Paino/painoindeksi

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä paino ei vaikuttanut elbasviirin farmakokinetiikkaan. Gratsopreviirin AUC-arvon arvioidaan olevan 15 % suurempi 53 kg painavalla kuin 77 kg painavalla tutkittavalla. Tämä gratsopreviirin muutos ei ole kliinisesti

merkittävä. Elbasviiri-gratsopreviirihoidon annosta ei tarvitse muuttaa painon/painoindeksin perusteella (ks. kohta 4.4).

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä elbasviirin AUC-arvon arvioidaan olevan 15 % ja gratsopreviirin AUC-arvon 50 % suurempi aasialaisilla kuin valkoihoisilla tutkittavilla.

Populaatiofarmakokineettisissä arvioissa elbasviiri- ja gratsopreviirialtistukset olivat samanlaiset valkoihoisilla ja mustaihoisilla/afroamerikkalaisilla tutkittavilla. Nämä muutokset eivät ole kliinisesti merkittäviä, joten elbasviiri-gratsopreviirihoidon annosta ei tarvitse muuttaa etnisen taustan perusteella (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Gratsopreviirin tai elbasviirin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Gratsopreviirilla ja elbasviirilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Alkion- ja sikiönkehitys ja postnataalin kehitys

Elbasviiri

Rotille ja kaniineille annettu elbasviiri ei aiheuttanut haitallisia vaikutuksia alkion- eikä sikiönkehitykseen eikä postnataaliseen kehitykseen suurimpina testattuina annoksina (altistus oli rotilla noin 9 kertaa ja kaniineilla noin 17 kertaa suurempi kuin ihmisillä). Elbasviirin on todettu läpäisevän rottien ja kaniinien istukan. Elbasviiri erittyi imettävien rottien maitoon 4-kertaisina pitoisuuksina verrattuna emon plasmasta mitattuihin pitoisuuksiin.

Gratsopreviiri

Rotille ja kaniineille annettu gratsopreviiri ei aiheuttanut haitallisia vaikutuksia alkion- eikä sikiönkehitykseen eikä postnataaliseen kehitykseen suurimpina testattuina annoksina (altistus oli rotilla noin 79 kertaa ja kaniineilla noin 39 kertaa suurempi kuin ihmisillä). Gratsopreviirin on todettu läpäisevän rottien ja kaniinien istukan. Gratsopreviiri erittyi imettävien rottien maitoon alle 1-kertaisina pitoisuuksina verrattuna emon plasmasta mitattuihin pitoisuuksiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Natriumlauryylisulfaatti
E-vitamiini-polyetyleeniglykolisukkinaatti
Kopovidoni
Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Mannitoli (E421)
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Natriumkloridi
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi

Titaanidioksidi
Triasetiini
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)
Karnaubavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa käyttöönottoon asti. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tabletit on pakattu pahvikoteloon, jossa on kaksi (2) kartonkilevyä, ja kummassakin kartonkilevyssä on kaksi (2) 7 tabletin alumiinista läpipainolevyä kiinnitettynä kartonkilevyihin eli yhteensä 28 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1119/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. heinäkuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. toukokuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT
EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZEPATIER 50 mg / 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
elbasviiri/gratsopreviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg elbasviiria ja 100 mg gratsopreviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja natriumia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1119/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

ZEPATIER

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Sisäkotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZEPATIER 50 mg / 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
elbasviiri/gratsopreviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg elbasviiria ja 100 mg gratsopreviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja natriumia.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
14 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN
TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI,
JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

MSD + logo

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1119/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

ZEPATIER

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN
SEURAAVAT MERKINNÄT**

SISÄKOTELON SISÄÄN LIIMATTU LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZEPATIER

elbasviiri/gratsopreviiri

elbasvirum/grazoprevirum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUU

MSD:n logo

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

ZEPATIER 50 mg / 100 mg kalvopäällysteiset tabletit elbasviiri/gratsopreviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä ZEPATIER on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ZEPATIER-valmistetta
3. Miten ZEPATIER-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ZEPATIER-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ZEPATIER on ja mihin sitä käytetään

Mitä ZEPATIER on

ZEPATIER on viruslääke, jonka vaikuttavat aineet ovat elbasviiri ja gratsopreviiri.

Mihin ZEPATIER-valmistetta käytetään

ZEPATIER on tarkoitettu aikuisten ja 12 vuotta täyttäneiden, vähintään 30 kg painavien lasten pitkäaikaisen hepatiitti C -infektion hoitoon.

Miten ZEPATIER vaikuttaa

Hepatiitti C on maksatulehdusta aiheuttava virus. Lääkkeen sisältämien kahden lääkeaineen yhteisvaikutus estää hepatiitti C -viruksen kasvua ja lisääntymistä edistävien kahden proteiinin toimintaa. Tämän vaikutuksen ansiosta hepatiitti C -infektio voidaan hävittää elimistöstä pysyvästi.

Joissakin tapauksissa ZEPATIER-hoitoon voidaan yhdistää toinen lääke, ribaviriini.

Jos käytät muita lääkkeitä yhtäaikaan ZEPATIER-hoidon kanssa, on erittäin tärkeää, että luet myös näiden lääkkeiden pakkausselosteet. Jos sinulla on kysyttävää lääkkeistäsi, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ZEPATIER-valmistetta

Älä ota ZEPATIER-valmistetta

- jos olet allerginen elbasviirille, gratsopreviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on jokin kohtalainen tai vaikea maksasairaus
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
 - rifampisiinia, jota käytetään yleensä tuberkuloosin hoitoon
 - HIV-proteaasin estäjiä, kuten atatsanaviiria, darunaviiria, lopinaviiria, sakinaviiria tai tipranaviiria
 - efavirensia tai etraviriinia HIV-infektion hoitoon

- elvitegraviiria/kobisistaattia/emtrisitabiinia/tenofoviiridisoproksiilifumaraattia tai elvitegraviiria/kobisistaattia/emtrisitabiinia/tenofoviirialafenamidia HIV-infektion hoitoon
- siklosporiinia hylkimisreaktioiden ehkäisyyn elinsiirron jälkeen tai silmien, munuaisten, nivelten tai ihon vakavien tulehdussairauksien hoitoon
- bosentaania kohonneen keuhkoverenpaineen hoitoon
- karbamatsepiinia tai fenytoiinia, joita käytetään pääasiassa epilepsian ja kouristuskohtausten hoitoon
- modafiniilia nukahtelua aiheuttavien häiriöiden hoitoon
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*, rohdosvalmiste) masennuksen tai muiden vaivojen hoitoon.

Jos sinulle on määrätty ZEPATIER-valmistetta yhdessä ribaviriinin kanssa, lue myös ribaviriinin pakkausselosteesta kohta ”Älä ota”. Jos jokin pakkausselosteen tieto askarruttaa sinua, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat ZEPATIER-valmistetta, jos:

- sinulla on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta tarkkailla sinua tarkemmin
- olet joskus käyttänyt jotakin lääkettä C-hepatiitin hoitoon
- sinulla on muita maksasairauksia C-hepatiitin lisäksi
- sinulle on tehty maksansiirto
- sinulla on diabetes. Veresi glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteslääkitystäsi pitää muuttaa ZEPATIER-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verensokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) ZEPATIER-valmisteen kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.
- sinulla on jokin muu sairaus.

Verikokeet

Lääkäri määrää verikokeita ennen ZEPATIER-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon jälkeen. Verikokeiden avulla lääkäri voi:

- päätellä, sopiiko ZEPATIER-hoito sinulle ja kuinka pitkään hoitoa pitäisi jatkaa
- arvioida, mitä muita lääkkeitä tarvitset ZEPATIER-hoidon lisäksi ja kuinka pitkään
- seurata mahdollisten haittavaikutusten ilmaantumista
- tarkistaa, onko hoito tehonnut ja onko hepatiitti C -virus hävinnyt elimistöstäsi
- seurata maksan toimintaa. Kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia maksasairauteen viittaavia oireita: ruokahaluttomuutta, pahoinvointia tai oksentelua, väsymystä tai heikkouden tunnetta, ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta, ulosteen värin muuttumista. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, lääkäri saattaa määrätä verikokeita maksan toiminnan selvittämiseksi.

Lapset

ZEPATIER-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja ZEPATIER

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös rohdosvalmisteet ja lääkkeet, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tee luettelo kaikista käyttämistäsi lääkkeistä, ja näytä luettelo lääkäriin ja apteekkihenkilökunnalle, kun saat jonkin uuden lääkkeen.

Tiettyjä lääkeaineita **ei saa käyttää** yhtäaikaa ZEPATIER-valmisteen kanssa. Katso luettelo kohdasta ”Älä ota ZEPATIER-valmistetta, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä”.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- suun kautta otettavaa ketokonatsolia sieni-infektion hoitoon
- takrolimuusia hylkimisreaktioiden ehkäisyyn elinsiirron jälkeen
- dabigatraania veritulppien ehkäisyyn
- rosuvastatiinia, atorvastatiinia, fluvastatiinia, simvastatiinia tai lovastatiinia veren kolesterolipitoisuuden alentamiseen
- sunitinibia tiettyjen syöpien hoitoon
- varfariinia ja muita samankaltaisia K-vitamiinin antagonisteiksi kutsuttavia lääkkeitä käytetään veren ohentamiseen. Lääkärisi saattaa lyhentää verikokeiden ottoväliä, jotta veresi hyytymiskykyä voidaan tarkkailla.

Hepatiitti C -virusinfektion hoito voi parantaa maksan toimintaa, mikä voi vaikuttaa muihin maksan käsittelemiin lääkkeisiin. Zepatier hoidon aikana lääkärin saattaa olla tarpeen tarkkailla huolellisesti näiden muiden käyttämiesi lääkkeiden vaikutuksia ja muuttaa lääkitystäsi.

Lääkäri voi muuttaa lääkitystäsi tai käyttämiesi lääkkeiden annoksia.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin alat käyttää ZEPATIER-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai jos olet epävarma).

Raskaus ja ehkäisy

ZEPATIER-valmisteen vaikutuksia raskauden aikana ei tunneta. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

ZEPATIER yhdessä ribaviriinin kanssa

- Et saa tulla raskaaksi, jos käytät ZEPATIER-valmistetta yhdessä ribaviriinin kanssa. Ribaviriini voi olla erittäin haitallista sikiölle. Jos voit tulla raskaaksi tai jos kumppanisi voi tulla raskaaksi, sinun ja kumppanisi on noudatettava erityisiä varotoimenpiteitä yhdynnän aikana.
- Sinun tai kumppanisi on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää ZEPATIER- ja ribaviriinihoidon aikana ja jonkin aikaa hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa erilaisista sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.
- Jos tulet raskaaksi tai kumppanisi tulee raskaaksi ZEPATIER- ja ribaviriinihoidon aikana tai hoidon päättymistä seuraavien kuukausien aikana, kerro asiasta heti lääkärille.
- On erittäin tärkeää, että luet ribaviriinin pakkauselosteesta hyvin huolellisesti raskautta ja raskauden ehkäisyä koskevat kohdat. Sekä miesten että naisten on luettava nämä tiedot.

Imetys

Jos imetät, keskustele lääkärin kanssa ennen ZEPATIER-valmisteen käyttöä. Ei tiedetä, erittyvätkö ZEPATIER-valmisteen sisältämät kaksi lääkettä ihmisen rintamaitoon.

Jos käytät ZEPATIER-valmistetta yhdessä ribaviriinin kanssa, lue myös tämän toisen valmisteen pakkauselosteesta kohdat Raskaus ja Imetys.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja äläkä käytä koneita, jos tunnet itsesi väsyneeksi lääkkeen ottamisen jälkeen.

ZEPATIER sisältää laktoosia

ZEPATIER sisältää laktoosimonohydraattia. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

ZEPATIER sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää 69,85 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per tabletti. Tämä vastaa 3,5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten ZEPATIER-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin alat käyttää ZEPATIER-valmistetta, jos olet joskus käyttänyt jotakin lääkettä C-hepatiitin hoitoon tai jos sinulla on jokin muu sairaus.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Suosittelun annos on **yksi tabletti kerran vuorokaudessa** joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Lääkäri kertoo, kuinka monta viikkoa sinun on käytettävä ZEPATIER-valmistetta.

Niele tabletti kokonaisena ruuan kanssa tai tyhjään mahaan. Älä pureskele, murskaa äläkä puolita tablettia. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinun on vaikea niellä tabletteja.

Jos otat enemmän ZEPATIER-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän ZEPATIER-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota heti yhteyttä lääkäriin. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta voit näyttää lääkärille, mitä lääkettä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa ZEPATIER-valmistetta

On tärkeää, että et jätä yhtään lääkettä ottamatta. Jos annos jää väliin, tarkista, kuinka pitkä aika on kulunut siitä, kun sinun olisi pitänyt ottaa ZEPATIER-annoksesi:

- Jos on kulunut alle 16 tuntia siitä, kun annos olisi pitänyt ottaa, ota unohtunut annos mahdollisimman pian. Ota seuraava annos normaaliin aikaan.
- Jos on kulunut yli 16 tuntia siitä, kun annos olisi pitänyt ottaa, älä ota unohtunutta annosta. Odota ja ota sitten seuraava annos normaaliin aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta yhtäikaa) korvataksesi unohtamasi annoksen.

Älä lopeta ZEPATIER-valmisteen ottamista

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri ole kehottanut sinua tekemään niin. On erittäin tärkeää, että käytät koko lääkekuurin loppuun asti. Näin lääke tehoaa parhaalla mahdollisella tavalla hepatiitti C -infektioon.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä tätä lääkettä käytettäessä:

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista.

Hyvin yleiset: näitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä

- voimakas väsymys
- päänsärky.

Yleiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- huonovointisuus (pahoinvointi)
- heikkouden tunne tai energian puute (voimattomuus)
- kutina
- ripuli
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- nivelkipu tai kipeät, turvonneet nivelet

- ummetus
- huimaus
- ruokahaluttomuus
- ärtyisyys
- lihassäryt
- mahakipu
- epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen
- hermostuneisuus (ahdistuneisuus)
- masennus
- suun kuivuminen
- oksentelu.

Melko harvinaiset: näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- poikkeavat tulokset maksan toimintaa mittaavissa laboratoriotesteissä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ZEPATIER-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa käyttöönottoon asti. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ZEPATIER sisältää

- **Vaikuttavat aineet ovat:** elbasviiri ja gratsopreviiri. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg elbasviiria ja 100 mg gratsopreviiria.
- **Muut aineet ovat:**
Tabletin ydin:
 Natriumlauryylisulfaatti, E-vitamiini-polyetyleeniglykolisukkinaatti, kopovidoni, hypromelloosi, mikrokiteinen selluloosa, mannitoli (E421), laktoosimonohydraatti, kroskarmelloosinatrium, natriumkloridi, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyste:
 Laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi, triasetiini, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172), karnaubavaha.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanruskeita (beigen värisiä), soikeita tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä "770" ja toisella puolella ei ole merkintöjä. Tabletti on 21 mm pitkä ja 10 mm leveä.

Tabletit on pakattu koteloon, jossa on kaksi kartonkilevyä, ja kummankin kartonkilevyn sisällä on kaksi 7 tabletin alumiinista läpipainopakkausta. Yhdessä kotelossa on yhteensä 28 tablettia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

BE/LU

MSD Belgium
Tél/Tel: +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 45610)
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
dpoc_austria@merck.com

EL

MSD A.Φ.B.E.E.
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

PT

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

SE

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

UK (Northern Ireland)

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.