I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZEPATIER 50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg elbasviro ir 100 mg grazopreviro.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 87,02 mg laktozės (monohidrato pavidalu) ir 69,85 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Smėlio spalvos ovali 21 mm × 10 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje įgilinta žyma „770“, o kita yra lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ZEPATIER yra skirtas lėtinio hepatito C (LHC) gydymui suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria bent 30 kg (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Hepatito C viruso (HCV) genotipui specifinis aktyvumas aprašytas 4.4 ir 5.1 skyriuose.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą ZEPATIER turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis LHC sergančių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 1 tabletė 1 kartą per parą.

Rekomenduojami režimai ir gydymo trukmės yra pateiktos 1 lentelėje žemiau (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

1 lentelė. Rekomenduojamas ZEPATIER vartojimas, gydant lėtinę hepatito C infekciją pacientams, kuriems yra kompensuota cirozė (tik Child-Pugh A klasės) arba jos nėra

HCV genotipas	Gydymas ir jo trukmė
1a	ZEPATIER 12 savaičių Gydymo nepasisekimo rizikai sumažinti iki minimumo būtina apsvarstyti tikslingumą vartoti ZEPATIER 16 savaičių kartu su ribavirinu[A] pacientams, kurių pradinė HCV RNR koncentracija viršija 800 000 TV/ml ir (arba) yra specifinių NS5A polimorfizmų, sumažinančių elbasviro aktyvumą bent 5 kartus (žr. 5.1 skyrių).
1b	ZEPATIER 12 savaičių
4	ZEPATIER 12 savaičių Gydymo nepasisekimo rizikai sumažinti iki minimumo būtina apsvarstyti tikslingumą vartoti ZEPATIER 16 savaičių kartu su ribavirinu[A] pacientams, kurių pradinė HCV RNR koncentracija viršija 800 000 TV/ml (žr. 5.1 skyrių).

[A] Klinikinių suaugusių pacientų tyrimų metu ribavirino dozė buvo parenkama pagal kūno svorį (< 66 kg – 800 mg per parą, 66 – 80 kg – 1 000 mg per parą, 81 – 105 kg – 1 200 mg per parą, > 105 kg – 1 400 mg per parą) ir suvartojama per 2 kartus valgio metu.

Konkretūs ribavirino dozavimo nurodymai, įskaitant dozės koregavimą, pateikiami jo preparato charakteristikų santraukoje.

Pacientai turi būti informuoti, kad jeigu, išgėrus šio vaistinio preparato, per 4 val. prasidėtų vėmimas, galima papildomai išgerti vieną tabletę likus ne daugiau kaip 8 val. iki kitos dozės. Jeigu, išgėrus šio vaistinio preparato, vėmimas prasidėtų praėjus daugiau kaip 4 val., papildomos dozės nereikia.

Reikia pasakyti pacientui, kad užmiršus ZEPATIER dozę ir prisiminus ją per 16 val. po įprastinio šio vaistinio preparato vartojimo laiko, reikia išgerti praleistą ZEPATIER dozę kiek įmanoma greičiau ir toliau kitą ZEPATIER dozę vartoti įprastiniu laiku. Jeigu po įprastinio ZEPATIER vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 16 val., reikia nurodyti pacientui praleistos dozės nevartoti ir toliau kitą dozę gerti pagal įprastą dozavimo schemą. Pacientai turi būti informuoti, kad negalima gerti dvigubos dozės.

Senyvi žmonės
Senyviems pacientams ZEPATIER dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija ir galutinės stadijos inkstų liga (GSIL)
Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (įskaitant tuos, kuriems atliekama hemodializė ar peritoninė dializė), ZEPATIER dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija
Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A klasė), ZEPATIER dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh B arba C klasė), ZEPATIER vartoti negalima (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

ZEPATIER saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems persodintos kepenys, neištirti.

Vaikų populiacija
12 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria bent 30 kg, ZEPATIER dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

ZEPATIER saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 12 metų neištirti.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Plėvele dengtas tabletes reikia nuryti nepažeistas. Jas galima vartoti valgant arba kitu laiku (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh B arba C klasė) (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas kartu su organinius anijonus pernešančio polipeptido 1B (OATP1B) inhibitoriais, pvz., rifampicinu, atazanaviru, darunaviru, lopinaviru, sakvinaviru, tipranaviru, kobicistatu arba ciklosporinu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja citochromą P450 3A (CYP3A) arba P glikoproteiną (P gp), pvz., efavirenzu, fenitoinu, karbamazepinu, bozentanu, etravirinu, modafiniliu arba jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

ALT aktyvumo padidėjimai kraujyje

Vėlyvųjų ALT aktyvumo padidėjimų dažnis gydymo metu yra tiesiogiai susijęs su grazopreviro ekspozicija plazmoje. Vartojant ZEPATIER kartu su ribavirinu ir be jo klinikinių tyrimų metu, < 1 % tiriamųjų ALT aktyvumas padidėjo nuo normos iki daugiau kaip 5 kartus viršijančio viršutinę normos ribą (VNR) (žr. 4.8 skyrių). Vėlyvieji ALT aktyvumo padidėjimai dažniau nustatyti moterims (2 %, t.y. 11 iš 652), azijiečiams (2 %, t.y. 4 iš 165) bei 65 metų ir vyresniems žmonėms (2 %, t.y. 3 iš 187) (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius). Tokie vėlyvieji ALT aktyvumo padidėjimai dažniausiai pasireikšdavo 8 gydymo savaitę arba vėliau.

Prieš pradedant gydyti, po 8 gydymo savaičių ir pagal klinikinį poreikį reikia daryti kepenų laboratorinius tyrimus. Pacientams, kuriems taikomas 16 savaičių gydymas, 12 gydymo savaitę turi būti atliktas papildomas laboratorinis kepenų funkcijos ištyrimas.

- Pacientai turi būti informuoti, kad reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu pasireikštų nuovargis, silpnumas, apetito stoka, pykinimas ir vėmimas, gelta arba pakistų išmatų spalva.
- Pasitvirtinus, kad ALT aktyvumas daugiau kaip 10 kartų viršija VNR, turi būti apgalvotas ZEPATIER vartojimo nutraukimas.
- ZEPATIER vartojimą reikia nutraukti, jeigu padidėjus ALT taip pat yra kepenų uždegimo požymių ar simptomų arba didėja konjuguoto bilirubino kiekis, šarminės fosfatazės aktyvumas arba tarptautinis normalizuotas santykis (TNR).

Genotipui specifinis aktyvumas

ZEPATIER veiksmingumas 2, 3, 5 ir 6 genotipų HCV infekcijai gydyti neįrodytas. Šių genotipų virusais infekuotiems pacientams ZEPATIER nerekomenduojamas.

Pakartotinis gydymas

ZEPATIER veiksmingumas pacientams, kurie anksčiau vartojo ZEPATIER arba tos pačios grupės vaistinių preparatų (NS5A arba NS3/4A inhibitorių, išskyrus telaprevirą, simeprevirą ir boceprevirą), neįrodytas (žr. 5.1 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

ZEPATIER ir OATP1B inhibitorių kartu vartoti negalima, nes gali reikšmingai padidėti grazopreviro koncentracijos plazmoje.

ZEPATIER ir CYP3A ar P gp induktorių kartu vartoti negalima, nes gali reikšmingai sumažėti elbasviro ir grazopreviro koncentracijos plazmoje ir dėl to susilpnėti ZEPATIER gydomasis poveikis (žr. 4.3, 4.5 ir 5.2 skyrius).

ZEPATIER ir stiprių CYP3A inhibitorių kartu vartoti nerekomenduojama dėl elbasviro ir grazopreviro koncentracijų plazmoje padidėjimo (žr. 4.5 skyrių).

HCV ir HBV (hepatito B viruso) infekcijos vienu metu

Buvo pranešta apie hepatito B viruso (HBV) suaktyvėjimo atvejus, kartais mirtinus, gydant tiesiogiai virusą veikiančiais vaistiniais preparatais ar pabaigus gydymą. Prieš pradedant gydyti visiems pacientams būtina atlikti patikrą dėl HBV. HBV ir HCV užsikrėtusiems pacientams yra HBV suaktyvėjimo rizika, todėl juos reikia stebėti ir gydyti vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

Vartojimas diabetu sergantiems pacientams

Pradėjus gydymą HCV tiesiogiai veikiančiu antivirusiniu vaistiniu preparatu (TVAVP), diabetu sergantiems pacientams gali pagerėti gliukozės kontrolė, todėl jiems gali išsivystyti simptominė hipoglikemija. Reikia atidžiai stebėti gliukozės kiekį gydymą HCV TVAVP pradedančių pacientų kraujyje, ypač pirmus 3 mėnesius, ir, esant būtinybei, koreguoti jiems taikomą gydymą antidiabetiniais vaistiniais preparatais. Pradėjus gydymą HCV TVAVP, apie tai reikia informuoti gydytoją, kuris yra atsakingas už pacientui taikomą antidiabetinį gydymą.

Vaikų populiacija

ZEPATIER nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams.

Pagalbinės medžiagos

ZEPATIER sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

ZEPATIER tabletėje yra 69,85 mg natrio, tai atitinka 3,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros dozės suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galima kitų vaistinių preparatų įtaka ZEPATIER poveikiui

Grazopreviras yra OATP1B vaistų nešiklių substratas. ZEPATIER ir vaistinių preparatų - OATP1B nešiklių inhibitorių - kartu vartoti negalima, nes gali reikšmingai padidėti grazopreviro koncentracija plazmoje (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Elbasviras ir grazopreviras yra CYP3A ir P gp substratai. ZEPATIER ir CYP3A ar P gp induktorių kartu vartoti negalima, nes gali sumažėti elbasviro ir grazopreviro koncentracijos plazmoje bei dėl to susilpnėti ZEPATIER gydomasis poveikis (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kartu su ZEPATIER vartojant stiprių CYP3A inhibitorių, padidėja elbasviro ir grazopreviro koncentracijos plazmoje, todėl tokie deriniai nerekomenduojami (žr. 2 lentelę ir 4.4 skyrių). Tikėtina, kad kartu su ZEPATIER vartojami P gp inhibitoriai ZEPATIER koncentracijoms plazmoje daro minimalią įtaką.

Negalima atmesti galimybės, kad grazopreviras yra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas.

Galima ZEPATIER įtaka kitų vaistinių preparatų poveikiui

Elbasviras ir grazopreviras slopina vaistų nešiklį BCRP žmonių žarnose ir gali sukelti kartu vartojamų BCRP substratų koncentracijų plazmoje padidėjimą. Elbasviras neslopina CYP3A *in vitro*, o grazopreviras silpnai slopina CYP3A žmogaus organizme. Kartu vartojant grazoprevirą, CYP3A substratų ekspozicija kliniškai reikšmingai nepadidėjo. Dėl to kartu su ZEPATIER vartojamų CYP3A substratų dozių koreguoti nereikia.

Elbasviras minimaliai slopina žmogaus žarnų P gp ir nesukelia kliniškai reikšmingo digoksino (P gp substrato) koncentracijos padidėjimo (jo AUC plazmoje padidėja 11 %). Tyrimų *in vitro* duomenimis, grazopreviras P gp neslopina. Elbasviras ir grazopreviras neslopina žmogaus OATP1B. Tyrimų *in vitro* duomenimis, nereikėtų tikėtis kliniškai reikšmingos ZEPATIER sąveikos dėl jo sukeliamo kitų CYP fermentų, UGT1A1, esterazių (CES1, CES2, CatA), OAT1, OAT3 ar OCT2 slopinimo. Tyrimų *in vitro* duomenimis, negalima atmesti grazopreviro sukeliamo BSEP slopinimo galimybės. Tyrimų *in vitro* duomenimis, daugkartinės elbasviro ar grazopreviro dozės neturėtų indukuoti nuo CYP izoformų priklausomo vaistinių preparatų metabolizmo.

Pacientai, gydomi vitamino K antagonistais

Kadangi, gydant ZEPATIER, gali atsirasti kepenų funkcijos pokyčių, rekomenduojama atidžiai stebėti tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) rodmenį.

Gydymo TVAVP įtaka kepenyse metabolizuojamiems vaistams

Grazopreviras silpnai slopina CYP3A izofermentą, todėl gali padidėti CYP3A substratų kiekiai. Be to, vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A substratais, koncentracijos plazmoje gali sumažėti dėl gydymo TVAVP metu pagerėjusios kepenų funkcijos, susijusios su HCV pašalinimu. Todėl gydymo metu gali reikėti atidžiai stebėti siaurą terapinio poveikio indeksą turinčių CYP3A substratų (pvz., kalcineurino inhibitorių) poveikį ir koreguoti jų dozę, kadangi gali pakisti šių vaistinių preparatų koncentracijos (žr. 2 lentelę).

ZEPATIER ir kitų vaistinių preparatų sąveika

2 lentelėje išvardyta nustatyta ir galima vaistinių preparatų sąveika. Rodyklės aukštyn (↑) ir žemyn (↓) rodo atitinkamus ekspozicijos pokyčius, dėl kurių būtinas šio gydymo stebėjimas ar dozės koregavimas arba vartojimas kartu nerekomenduojamas ar draudžiamas. Kliniškai reikšmingų ekspozicijos pokyčių nebuvimą rodo horizontali rodyklė (↔).

Aprašyta vaistinių preparatų sąveika yra pagrįsta ZEPATIER arba atskirų elbasviro (EBR) ir grazopreviro (GZR) preparatų duomenimis arba prognozuojama vartojant elbasvirą ar grazoprevirą. Ši lentelė nėra baigtinė.

2 lentelė. Sąveikos ir dozavimo rekomendacijos vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai. AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas) (tikėtinas sąveikos mechanizmas)**	**Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos**
RŪGŠTINGUMĄ MAŽINANČIOS MEDŽIAGOS		
H_2 receptorių antagonistai		
Famotidinas (20 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg vienkartinė dozė) / grazopreviras (100 mg vienkartinė dozė)	↔ elbasviro AUC 1,05 (0,92; 1,18) C_{max} 1,11 (0,98; 1,26) C_{24} 1,03 (0,91; 1,17) ↔ grazopreviro AUC 1,10 (0,95; 1,28) C_{max} 0,89 (0,71; 1,11) C_{24} 1,12 (0,97; 1,30)	Dozės koreguoti nereikia.
Protonų siurblio inhibitoriai		
Pantoprazolas (40 mg 1 kartą per parą) / elbasviras (50 mg vienkartinė dozė) / grazopreviras (100 mg vienkartinė dozė)	↔ elbasviro AUC 1,05 (0,93; 1,18) C_{max} 1,02 (0,92; 1,14) C_{24} 1,03 (0,92; 1,17) ↔ grazopreviro AUC 1,12 (0,96; 1,30) C_{max} 1,10 (0,89; 1,37) C_{24} 1,17 (1,02; 1,34)	Dozės koreguoti nereikia.
Antacidinės medžiagos		
Aliuminio arba magnio hidroksidas, kalcio karbonatas	Sąveika netirta. *Tikėtina:* ↔ elbasviro ↔ grazopreviro	Dozės koreguoti nereikia.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO ARITMIJŲ		
Digoksinas (0,25 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą)	↔ digoksino AUC 1,11 (1,02; 1,22) C_{max} 1,47 (1,25; 1;73) (P gp slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
ANTIKOAGULIANTAI		
Dabigatrano eteksilatas	Sąveika netirta. *Tikėtina:* ↑ dabigatrano (P gp slopinimas)	Kartu vartojant elbasvirą, gali padidėti dabigatrano koncentracija ir galbūt kraujavimo rizika. Rekomenduojamas klinikinis ir laboratorinis stebėjimas.
Vitamino K antagonistai	Sąveika netirta.	Gydant visais vitamino K antagonistais rekomenduojama atidžiai stebėti TNS. To reikia dėl kepenų funkcijos pokyčių gydant ZEPATIER.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO TRAUKULIŲ		
Karbamazepinas, fenitoinas	Sąveika netirta. *Tikėtina:* ↓ elbasviro ↓ grazopreviro (CYP3A arba P gp indukcija)	Kartu vartoti negalima.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai. AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas) (tikėtinas sąveikos mechanizmas)**	**Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos**
VAISTINIAI PREPARATAI NUO GRYBELIŲ		
Ketokonazolas		
Ketokonazolas (400 mg per burną 1 kartą per parą) / elbasviras (50 mg vienkartinė dozė)	↔ elbasviro AUC 1,80 (1,41; 2,29) C_{max} 1,29 (1,00; 1,66) C_{24} 1,89 (1,37; 2,60)	Kartu vartoti nerekomenduojama.
Ketokonazolas (400 mg per burną 1 kartą per parą) / grazopreviras (100 mg vienkartinė dozė)	↑ grazopreviro AUC 3,02 (2,42; 3,76) C_{max} 1,13 (0,77; 1,67) (CYP3A slopinimas)	
VAISTINIAI PREPARATAI NUO MIKOBAKTERIJŲ		
Rifampicinas		
Rifampicinas (600 mg į veną vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg vienkartinė dozė)	↔ elbasviro AUC 1,22 (1,06; 1,40) C_{max} 1,41 (1,18; 1,68) C_{24} 1,31 (1,12; 1,53)	Kartu vartoti negalima.
Rifampicinas (600 mg į veną vienkartinė dozė) / grazopreviras (200 mg vienkartinė dozė)	↑ grazopreviro AUC 10,21 (8,68; 12,00) C_{max} 10,94 (8,92; 13,43) C_{24} 1,77 (1,40; 2,24) (OATP1B slopinimas)	
Rifampicinas (600 mg per burną vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg vienkartinė dozė)	↔ elbasviro AUC 1,17 (0,98; 1,39) C_{max} 1,29 (1,06; 1,58) C_{24} 1,21 (1,03; 1,43)	
Rifampicinas (600 mg per burną vienkartinė dozė) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↑ grazopreviro AUC 8,35 (7,38; 9,45) C_{max} 6,52 (5,16; 8,24) C_{24} 1,31 (1,12; 1,53) (OATP1B slopinimas)	
Rifampicinas (600 mg per burną 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ grazopreviro AUC 0,93 (0,75; 1,17) C_{max} 1,16 (0,82; 1,65) C_{24} 0,10 (0,07; 0,13) (OATP1B slopinimas ir CYP3A indukcija)	
VAISTINIAI PREPARATAI NUO ASTMOS		
Montelukastas (10 mg vienkartinė dozė) / grazopreviras (200 mg vienkartinė dozė)	↔ montelukasto AUC 1,11 (1,01; 1,20) C_{max} 0,92 (0,81; 1,06) C_{24} 1,39 (1,25; 1,56)	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai. AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas) (tikėtinas sąveikos mechanizmas)**	**Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos**
ENDOTELINO ANTAGONISTAS		
Bozentanas	Sąveika netirta. *Tikėtina:* ↓ elbasviro ↓ grazopreviro (CYP3A ar P gp indukcija)	Kartu vartoti negalima.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO HCV INFEKCIJOS		
Sofosbuviras (400 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ sofosbuviro 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)	Dozės koreguoti nereikia.
VAISTAŽOLINIAI PAPILDAI		
Jonažolė (*Hypericum perforatum*)	Sąveika netirta. *Tikėtina:* ↓ elbasviro ↓ grazopreviro (CYP3A ar P gp indukcija)	Kartu vartoti negalima.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO HBV IR ŽIV INFEKCIJŲ – NUKLEOZIDO AR NUKLEOTIDO ATVIRKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAI		
Tenofoviro disoproksilio fumaratas		
Tenofoviro disoproksilio fumaratas (300 mg 1 kartą per parą) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą)	↔ elbasviro AUC 0,93 (0,82; 1,05) C_{max} 0,88 (0,77; 1,00) C_{24} 0,92 (0,18; 1,05) ↔ tenofoviro AUC 1,34 (1,23; 1,47) C_{max} 1,47 (1,32; 1,63) C_{24} 1,29 (1,18; 1,41)	Dozės koreguoti nereikia.
Tenofoviro disoproksilio fumaratas (300 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ grazopreviro AUC 0,86 (0,55; 1,12) C_{max} 0,78 (0,51; 1,18) C_{24} 0,89 (0,78; 1,01) ↔ tenofoviro AUC 1,18 (1,09; 1,28) C_{max} 1,14 (1,04; 1,25) C_{24} 1,24 (1,10; 1,39)	

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai. AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas) (tikėtinas sąveikos mechanizmas)**	**Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos**
Tenofoviro disoproksilio fumaratas (300 mg 1 kartą per parą) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (100 mg 1 kartą per parą)	↔ tenofoviro AUC 1,27 (1,20; 1,35) C_{max} 1,14 (0,95; 1,36) C_{24} 1,23 (1,09; 1,40)	
Lamivudinas, abakaviras, entekaviras	Sąveika netirta. *Tikėtina:* ↔ elbasviro ↔ grazopreviro ↔ lamivudino ↔ abakaviro ↔ entekaviro	Dozės koreguoti nereikia.
Emtricitabinas (200 mg 1 kartą per parą)	Tirta sąveika su elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro disoproksilio fumarato fiksuotų dozių deriniu. ↔ emtricitabino AUC 1,07 (1,03; 1,10) C_{max} 0,96 (0,90; 1,02) C_{24} 1,19 (1,13; 1,25)	Dozės koreguoti nereikia.
VAISTINIAI PREPARATAI NUO ŽIV INFEKCIJOS – PROTEAZĖS INHIBITORIAI		
Atazanaviras / ritonaviras		
Atazanaviras (300 mg 1 kartą per parą) / ritonaviras (100 mg 1 kartą per parą / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą)	↑ elbasviro AUC 4,76 (4,07; 5,56) C_{max} 4,15 (3,46; 4,97) C_{24} 6,45 (5,51; 7,54) (įvairūs mechanizmai, įskaitant CYP3A slopinimą) ↔ atazanaviro AUC 1,07 (0,98; 1,17) C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) C_{24} 1,15 (1,02; 1,29)	Kartu vartoti negalima.
Atazanaviras (300 mg 1 kartą per parą) / ritonaviras (100 mg 1 kartą per parą / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↑ grazopreviro AUC 10,58 (7,78; 14,39) C_{max} 6,24 (4,42; 8,81) C_{24} 11,64 (7,96; 17,02) (OATP1B ir CYP3A slopinimas) ↔ atazanaviro AUC 1,43 (1,30; 1,57) C_{max} 1,12 (1,01; 1,24) C_{24} 1,23 (1,13; 2,34)	

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai. AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas) (tikėtinas sąveikos mechanizmas)**	**Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos**
Darunaviras / ritonaviras		
Darunaviras (600 mg 2 kartus per parą) / ritonaviras (100 mg 2 kartus per parą / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą)	↔ elbasviro AUC 1,66 (1,35; 2,05) C_{max} 1,67 (1,36; 2,05) C_{24} 1,82 (1,39; 2,39) ↔ darunaviro AUC 0,95 (0,86; 1,06) C_{max} 0,95 (0,85; 1,05) C_{12} 0,94 (0,85; 1,05)	Kartu vartoti negalima.
Darunaviras (600 mg 2 kartus per parą) / ritonaviras (100 mg 2 kartus per parą / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↑ grazopreviro AUC 7,50 (5,92; 9,51) C_{max} 5,27 (4,04; 6,86) C_{24} 8,05 (6,33; 10,24) (OATP1B ir CYP3A slopinimas) ↔ darunaviro AUC 1,11 (0,99; 1,24) C_{max} 1,10 (0,96; 1,25) C_{12} 1,00 (0,85; 1,18)	
Lopinaviras / ritonaviras		
Lopinaviras (400 mg 2 kartus per parą) / ritonaviras (100 mg 2 kartus per parą / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą)	↑ elbasviro AUC 3,71 (3,05; 4,53) C_{max} 2,87 (2,29; 3,58) C_{24} 4,58 (3,72; 5,64) (įvairūs mechanizmai, įskaitant CYP3A slopinimą) ↔ lopinaviro AUC 1,02 (0,93; 1,13) C_{max} 1,02 (0,92; 1,13) C_{12} 1,07 (0,97; 1,18)	Kartu vartoti negalima.
Lopinaviras (400 mg 2 kartus per parą) / ritonaviras (100 mg 2 kartus per parą / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↑ grazopreviro AUC 12,86 (10,25; 16,13) C_{max} 7,31 (5,65; 9,45) C_{24} 21,70 (12,99; 36,25) (OATP1B ir CYP3A slopinimas) ↔ lopinaviro AUC 1,03 (0,96; 1,16) C_{max} 0,97 (0,88; 1,08) C_{12} 0,97 (0,81; 1,15)	
Sakvinaviras / ritonaviras Tipranaviras / ritonaviras Atazanaviras	Sąveika netirta. *Tikėtina:* ↑ grazopreviro (įvairūs mechanizmai, įskaitant CYP3A slopinimą)	Kartu vartoti negalima.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai.** **AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas)** **(tikėtinas sąveikos mechanizmas)**	**Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos**
VAISTINIAI PREPARATAI NUO ŽIV INFEKCIJOS – NE NUKLEOZIDO ŽIV ATVIRKŠTINĖS TRANSKRIPTAZĖS INHIBITORIAI		
Efavirenzas		
Efavirenzas (600 mg 1 kartą per parą) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą)	↓ elbasviro AUC 0,46 (0,36; 0,59) C_{max} 0,55 (0,41; 0,73) C_{24} 0,41 (0,28; 0,59) (CYP3A ar P gp indukcija) ↔ efavirenzo AUC 0,82 (0,78; 0,86) C_{max} 0,74 (0,67; 0,82) C_{24} 0,91 (0,87; 0,96)	Kartu vartoti negalima.
Efavirenzas (600 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↓ grazopreviro AUC 0,17 (0,13; 0,24) C_{max} 0,13 (0,09; 0,19) C_{24} 0,31 (0,25; 0,38) (CYP3A ar P gp indukcija) ↔ efavirenzo AUC 1,00 (0,96; 1,05) C_{max} 1,03 (0,99; 1,08) C_{24} 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirinas	Sąveika netirta. *Tikėtina:* ↓ elbasviro ↓ grazopreviro (CYP3A ar P gp indukcija)	Kartu vartoti negalima.
Rilpivirinas (25 mg 1 kartą per parą) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ elbasviro AUC 1,07 (1,00; 1,15) C_{max} 1,07 (0,99; 1,16) C_{24} 1,04 (0,98; 1,11) ↔ grazopreviro AUC 0,98 (0,89; 1,07) C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) C_{24} 1,00 (0,93; 1,07) ↔ rilpivirino AUC 1,13 (1,07; 1,20) C_{max} 1,07 (0,97; 1,17) C_{24} 1,16 (1,09; 1,23)	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai.** **AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas)** **(tikėtinas sąveikos mechanizmas)**	**Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos**
VAISTINIAI PREPARATAI NUO ŽIV INFEKCIJOS: INTEGRAZĖS GRANDINĖS PERNEŠIMO INHIBITORIAI		
Dolutegraviras (50 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ elbasviro AUC 0,98 (0,93; 1,04) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C_{24} 0,98 (0,93; 1,03) ↔ grazopreviro AUC 0,81 (0,67; 0,97) C_{max} 0,64 (0,44; 0,93) C_{24} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ dolutegraviro AUC 1,16 (1,00; 1,34) C_{max} 1,22 (1,05; 1,40) C_{24} 1,14 (0,95; 1,36)	Dozės koreguoti nereikia.
Raltegraviras		
Raltegraviras (400 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg vienkartinė dozė)	↔ elbasviro AUC 0,81 (0,57; 1,17) C_{max} 0,89 (0,61; 1,29) C_{24} 0,80 (0,55; 1,16) ↔ raltegraviro AUC 1,02 (0,81; 1,27) C_{max} 1,09 (0,83; 1,44) C_{12} 0,99 (0,80; 1,22)	Dozės koreguoti nereikia.
Raltegraviras (400 mg 2 kartus per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ grazopreviro AUC 0,89 (0,72; 1,09) C_{max} 0,85 (0,62; 1,16) C_{24} 0,90 (0,82; 0,99) ↔ raltegraviro AUC 1,43 (0,89; 2,30) C_{max} 1,46 (0,78; 2,73) C_{12} 1,47 (1,08; 2,00)	

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai. AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas) (tikėtinas sąveikos mechanizmas)	Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos
VAISTINIAI PREPARATAI NUO ŽIV INFEKCIJOS (KITI)		
Elvitegraviro, kobicistato, emtricitabino ir tenofoviro disoproksilio fumarato fiksuotų dozių derinys		
Elvitegraviras (150 mg 1 kartą per parą) / kobicistatas (150 mg 1 kartą per parą) / emtricitabinas (200 mg 1 kartą per parą)/ tenofoviro disoproksilio fumaratas (300 mg 1 kartą per parą) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (100 mg 1 kartą per parą)	↑ elbasviro AUC 2,18 (2,02; 2,35) C_{max} 1,91 (1,77; 2,05) C_{24} 2,38 (2,19; 2,60) (CYP3A ir OATP1B slopinimas) ↑ grazopreviro AUC 5,36 (4,48; 6,43) C_{max} 4,59 (3,70; 5,69) C_{24} 2,78 (2,48; 3,11) (CYP3A ir OATP1B slopinimas) ↔ elvitegraviro AUC 1,10 (1,00; 1,21) C_{max} 1,02 (0,93; 1,11) C_{24} 1,31 (1,11; 1,55) ↔ kobicistato AUC 1,49 (1,42; 1,57) C_{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ emtricitabino AUC 1,07 (1,03; 1,10) C_{max} 0,96 (0,90; 1,02) C_{24} 1,19 (1,13; 1,25) ↔ tenofoviro AUC 1,18 (1,13; 1,24) C_{max} 1,25 (1,14; 1,37) C_{24} 1,20 (1,15; 1,26)	Kartu su ZEPATIER vartoti negalima.
HMG-KoA REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Atorvastatinas		
Atorvastatinas (20 mg vienkartinė dozė) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↑ atorvastatino AUC 3,00 (2,42; 3,72) C_{max} 5,66 (3,39; 9,45) (daugiausia – dėl žarnų BCRP slopinimo) ↔ grazopreviro AUC 1,26 (0,97; 1,64) C_{max} 1,26 (0,83; 1,90) C_{24} 1,11 (1,00; 1,23)	Kartu su ZEPATIER vartojamo atorvastatino paros dozė turi neviršyti 20 mg.
Atorvastatinas (10 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↑ atorvastatino AUC 1,94 (1,63; 2,33) C_{max} 4,34 (3,10; 6,07) C_{24} 0,21 (0,17; 0,26)	

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai.** **AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas)** **(tikėtinas sąveikos mechanizmas)**	**Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos**
Rozuvastatinas		
Rozuvastatinas (10 mg vienkartinė dozė) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↑ rozuvastatino AUC 1,59 (1,33; 1,89) C_{max} 4,25 (3,25; 5,56) C24 0,80 (0,70; 0,91) (žarnų BCRP slopinimas) ↔ grazopreviro AUC 1,16 (0,94; 1,44) C_{max} 1,13 (0,77; 1,65) C_{24} 0,93 (0,84; 1,03)	Kartu su ZEPATIER vartojamo rozuvastatino paros dozė turi neviršyti 10 mg.
Rozuvastatinas (10 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↑ rozuvastatino AUC 2,26 (1,89; 2,69) C_{max} 5,49 (4,29; 7,04) C_{24} 0,98 (0,84; 1,13) (žarnų BCRP slopinimas) ↔ elbasviro AUC 1,09 (0,98; 1,21) C_{max} 1,11 (0,99; 1,26) C_{24} 0,96 (0,86; 1,08) ↔ grazopreviro AUC 1,01 (0,79; 1,28) C_{max} 0,97 (0,63; 1,50) C_{24} 0,95 (0,87; 1,04)	
Fluvastatinas, lovastatinas, simvastatinas	Sąveika netirta. *Tikėtina:* ↑ fluvastatino (daugiausia – dėl žarnų BCRP slopinimo) ↑ lovastatino (CYP3A slopinimas) ↑ simvastatino (daugiausia – dėl žarnų BCRP ir CYP3A slopinimo)	Kartu su ZEPATIER vartojamų fluvastatino, lovastatino ar simvastatino paros dozė turi neviršyti 20 mg.
Pitavastatinas (1 mg vienkartinė dozė) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ pitavastatino AUC 1,11 (0,91; 1,34) C_{max} 1,27 (1,07; 1,52) ↔ grazopreviro AUC 0,81 (0,70; 0,95) C_{max} 0,72 (0,57; 0,92) C_{24} 0,91 (0,82; 1,01)	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai.** **AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas)** **(tikėtinas sąveikos mechanizmas)**	**Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos**
Pravastatinas (40 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ pravastatino AUC 1,33 (1,09; 1,64) C_{max} 1,28 (1,05; 1,55) ↔ elbasviro AUC 0,98 (0,93; 1,02) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C_{24} 0,97 (0,92; 1,02) ↔ grazopreviro AUC 1,24 (1,00; 1,53) C_{max} 1,42 (1,00; 2,03) C_{24} 1,07 (0,99; 1,16)	Dozės koreguoti nereikia.
IMUNOSUPRESANTAI		
Ciklosporinas (400 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ elbasviro AUC 1,98 (1,84; 2,13) C_{max} 1,95 (1,84; 2,07) C_{24} 2,21 (1,98; 2,47) ↑ grazopreviro AUC 15,21 (12,83; 18,04) C_{max} 17,00 (12,94; 22,34) C_{24} 3,39 (2,82; 4,09) (iš dalies dėl OATP1B ir CYP3A slopinimo) ↔ ciklosporino AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,90 (0,85; 0,97) C_{12} 1,00 (0,92; 1,08)	Kartu vartoti negalima.
Mikofenolato mofetilis (1000 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ elbasviro AUC 1,07 (1,00; 1,14) C_{max} 1,07 (0,98; 1,16) C_{24} 1,05 (0,97; 1,14) ↔ grazopreviro AUC 0,74 (0,60; 0,92) C_{max} 0,58 (0,42; 0,82) C_{24} 0,97 (0,89; 1,06) ↔ mikofenolio rūgšties AUC 0,95 (0,87; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67; 1,07)	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai. AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas) (tikėtinas sąveikos mechanizmas)**	**Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos**
Prednizonas (40 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ elbasviro AUC 1,17 (1,11; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16; 1,35) C_{24} 1,04 (0,97; 1,12) ↔ grazopreviro AUC 1,09 (0,95; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10; 1,62) C_{24} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ prednizono AUC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10) ↔ prednizolono AUC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)	Dozės koreguoti nereikia.
Takrolimuzas (2 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ elbasviro AUC 0,97 (0,90; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88; 1,10) C_{24} 0,92 (0,83; 1,02) ↔ grazopreviro AUC 1,12 (0,97; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83; 1,37) C_{24} 0,94 (0,87; 1,02) ↑ takrolimuzo AUC 1,43 (1,24; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52; 0,69) C_{12} 1,70 (1,49; 1,94) (CYP3A slopinimas)	Pradėjus vartoti kartu, rekomenduojama dažnai tirti takrolimuzo koncentracijas visame kraujyje ir stebėti, ar nėra inkstų funkcijos pokyčių ir su takrolimuzu susijusių nepageidaujamų reiškinių. Gydymo metu gali reikėti atidžiai stebėti takrolimuzo poveikį ir koreguoti jo dozę, kadangi dėl HCV pašalinimo gali sumažėti takrolimuzo koncentracija.
KINAZĖS INHIBITORIUS		
Sunitinibas	Sąveika netirta. *Tikėtina:* ↑ sunitinibo (galbūt dėl žarnų BCRP slopinimo)	Kartu vartojamas ZEPATIER gali padidinti sunitinibo koncentraciją ir jo sukeliamų nepageidaujamų reiškinių riziką. Vartoti atsargiai. Gali tekti koreguoti sunitinibo dozę.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai. AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas) (tikėtinas sąveikos mechanizmas)**	**Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos**
OPIOIDAI – PAKEIČIAMASIS GYDYMAS		
Buprenorfinas / naloksonas		
Buprenorfinas / naloksonas (8 mg/2 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg vienkartinė dozė)	↔ elbasviro AUC 1,22 (0,98; 1,52) C_{max} 1,13 (0,87; 1,46) C_{24} 1,22 (0,99; 1,51) ↔ buprenorfino AUC 0,98 (0,89; 1,08) C_{max} 0,94 (0,82; 1,08) C_{24} 0,98 (0,88; 1,09) ↔ naloksono AUC 0,88 (0,76; 1,02) C_{max} 0,85 (0,66, 1,09)	Dozės koreguoti nereikia.
Buprenorfinas / naloksonas (8-24 mg/2-6 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ grazopreviro AUC 0,80 (0,53; 1,22) C_{max} 0,76 (0,40; 1,44) C_{24} 0,69 (0,54; 0,88) ↔ buprenorfino AUC 0,98 (0,81; 1,19) C_{max} 0,90 (0,76; 1,07)	
Metadonas		
Metadonas (20-120 mg 1 kartą per parą) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą)	↔ R-metadono AUC 1,03 (0,92; 1,15) C_{max} 1,07 (0,95; 1,20) C_{24} 1,10 (0,96; 1,26) ↔ S-metadono AUC 1,09 (0,94; 1,26) C_{max} 1,09 (0,95; 1,25) C_{24} 1,20 (0,98; 1,47)	Dozės koreguoti nereikia.
Metadonas (20-150 mg 1 kartą per parą) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ R-metadono AUC 1,09 (1,02; 1,17) C_{max} 1,03 (0,96; 1,11) ↔ S-metadono AUC 1,23 (1,12; 1,35) C_{max} 1,15 (1,07; 1,25)	
GERIAMIEJI KONTRACEPTIKAI		
Etinilestradiolis / levonorgestrelis		
(0,03 mg etinilestradiolio / 0,15 mg levonorgestrelio (vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg 1 kartą per parą)	↔ etinilestradiolio AUC 1,01 (0,97; 1,05) C_{max} 1,10 (1,05; 1,16) ↔ levonorgestrelio AUC 1,14 (1,04; 1,24) C_{max} 1,02 (0,95; 1,08)	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	Poveikis vaistinio preparato ekspozicijai. AUC, C_{max} ir C_{12} arba C_{24} vidutinis santykis (90 % pasikliautinasis intervalas) (tikėtinas sąveikos mechanizmas)	Vartojimo kartu su ZEPATIER rekomendacijos
(0,03 mg etinilestradiolio / 0,15 mg levonorgestrelio (vienkartinė dozė) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ etinilestradiolio AUC 1,10 (1,05; 1,14) C_{max} 1,05 (0,98; 1,12) ↔ levonorgestrelio AUC 1,23 (1,15; 1,32) C_{max} 0,93 (0,84; 1,03)	
FOSFATO SURIŠĖJAI		
Kalcio acetatas (2668 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg vienkartinė dozė) / grazopreviras (100 mg vienkartinė dozė)	↔ elbasviro AUC 0,92 (0,75; 1,14) C_{max} 0,86 (0,71; 1,04) C_{24} 0,87 (0,70; 1,09) ↔ grazopreviro AUC 0,79 (0,68; 0,91) C_{max} 0,57 (0,40; 0,83) C_{24} 0,77 (0,61; 0,99)	Dozės koreguoti nereikia.
Sevelamero karbonatas (2400 mg vienkartinė dozė) / elbasviras (50 mg vienkartinė dozė) / grazopreviras (100 mg vienkartinė dozė)	↔ elbasviro AUC 1,13 (0,94; 1,37) C_{max} 1,07 (0,88; 1,29) C_{24} 1,22 (1,02; 1,45) ↔ grazopreviro AUC 0,82 (0,68; 0,99) C_{max} 0,53 (0,37; 0,76) C_{24} 0,84 (0,71; 0,99)	
RAMINAMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI		
Midazolamas (2 mg vienkartinė dozė) / grazopreviras (200 mg 1 kartą per parą)	↔ midazolamo AUC 1,34 (1,29; 1,39) C_{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Dozės koreguoti nereikia.
STIMULIATORIAI		
Modafinilis	Sąveika netirta. *Tikėtina:* ↓ elbasviro ↓ grazopreviro (CYP3A ar P gp indukcija)	Kartu vartoti negalima.

<u>Vaikų populiacija</u>

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

ZEPATIER vartojant kartu su ribavirinu, deriniui papildomai taikoma ribavirino preparato charakteristikų santraukoje pateikiama informacija dėl kontracepcijos, nėštumo testų, vartojimo nėštumo ir žindymo laikotarpiais bei poveikio vaisingumui (dėl papildomos informacijos žiūrėti kartu vartojamo vaistinio preparato „Preparato charakteristikų santrauką“).

Vaisingos moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Jei ZEPATIER vartojama kartu su ribavirinu, vaisingos moterys ar jų partneriai gydymo laikotarpiu ir tam tikrą laiką vėliau turi taikyti veiksmingą kontracepciją.

Nėštumas

Adekvačių tinkamai kontroliuojamų ZEPATIER tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Gyvūnų tyrimai kenksmingo (toksinio) poveikio reprodukcijai neparodė. Vis dėlto poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimai ne visada leidžia numatyti žmogaus organizmo reakciją, todėl ZEPATIER galima vartoti tik tada, kai laukiama nauda pateisina galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Ar elbasviro arba grazopreviro ir jų metabolitų patenka į moters pieną, nežinoma. Turimi farmakokinetikos gyvūnų organizme duomenys rodo, kad elbasviro ir grazopreviro į pieną patenka. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą ZEPATIER arba nuo jo susilaikyti.

Vaisingumas

Elbasviro ir grazopreviro poveikio žmonių vaisingumui duomenų nėra. Gyvūnų tyrimai kenksmingo elbasviro ar grazopreviro poveikio vaisingumui neparodė, nors jų abiejų ekspozicijos viršijo ekspozicijas, susidarančias rekomenduojamą klinikinę dozę vartojantiems žmonėms (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ZEPATIER, vartojamas vienas ar kartu su ribavirinu, neturėtų veikti gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientai turi būti informuoti, kad gauta pranešimų apie gydymo ZEPATIER metu pasireiškusį nuovargį (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

ZEPATIER saugumas vertintas 3 placebu kontroliuojamų ir 7 nekontroliuojamų 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų metu. Juose dalyvavo maždaug 2000 lėtinio hepatito C infekcija su kompensuota kepenų liga (su ciroze arba be jos) sirgusių žmonių.

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai (daugiau kaip 10 %) užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos buvo nuovargis ir galvos skausmas. Sunkių nepageidaujamų reakcijų (pilvo skausmas, trumpalaikis išemijos priepuolis, anemija) pasireiškė mažiau kaip 1 % ZEPATIER kartu su ribavirinu arba be jo vartojusių tiriamųjų. Dėl nepageidaujamų reakcijų visam laikui nutraukė gydymą mažiau kaip 1 % ZEPATIER kartu su ribavirinu arba be jo vartojusių tiriamųjų. Sunkių nepageidaujamų reakcijų ir gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis kompensuota ciroze sirgusiems tiriamiesiems buvo panašus kaip ciroze nesirgusiems.

Tiriant elbasviro/grazopreviro derinio su ribavirinu poveikį, dažniausios nepageidaujamos reakcijos atitiko žinomą ribavirino saugumo pobūdį.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Žemiau išvardytos nepageidaujamos reakcijos užfiksuotos pacientams, vartojusiems ZEPATIER be ribavirino 12 savaičių. Nepageidaujamos reakcijos žemiau sugrupuotos pagal organų sistemų grupes ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10000 iki < 1/1000), labai retas (< 1/10000).

3 lentelė. Nustatytos ZEPATIER nepageidaujamos reakcijos*

Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnas	sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	nemiga, nerimas, depresija
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	galvos skausmas
Dažnas	svaigulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnas	pykinimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo skausmas, burnos sausumas, vėmimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnas	niežulys, alopecija
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnas	artralgija, mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	nuovargis
Dažnas	astenija, irzlumas

* Remiantis pacientų, vartojusių ZEPATIER 12 savaičių be ribavirino, apibendrintais duomenimis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Laboratoriniai nenormalumai

Atrinktų laboratorinių parametrų pokyčiai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Atrinkti laboratoriniai nenormalumai, pasireiškę gydymo metu

Laboratoriniai parametrai	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALT (TV/l)	
5,1-10,0 × VNR† (3 laipsnio)	6 (0,7 %)
> 10,0 × VNR (4 laipsnio)	6 (0,7 %)
Bendras bilirubinas (mg/dl)	
2,6-5,0 × VNR (3 laipsnio)	3 (0,4 %)
> 5,0 × VNR (4 laipsnio)	0

* Remiantis pacientų, vartojusių ZEPATIER be ribavirino 12 savaičių, apibendrintais duomenimis.

† VNT – viršutinė normos riba tyrusioje laboratorijoje.

Vėlyvieji ALT aktyvumo padidėjimai serume

ZEPATIER su ribavirinu ir be jo klinikinių tyrimų metu (nepriklausomai nuo gydymo trukmės) < 1 % (13 iš 1690) tiriamųjų nustatytas padidėjęs ALT aktyvumas (nuo normos iki daugiau kaip 5 kartus didesnio už VNR; dažniausiai tai įvykdavo 8-ą gydymo savaitę arba vėliau, vidutiniškai po 10 savaičių, diapazonas 6 - 12 savaičių). Vėlyvieji ALT aktyvumo padidėjimai dažniausiai simptomų nesukeldavo ir normalizuodavosi ZEPATIER vartojant toliau arba baigus numatytą gydymo kursą (žr. 4.4 skyrių). Vėlyvieji ALT aktyvumo padidėjimai būdavo dažnesni esant didesnei grazopreviro koncentracijai plazmoje (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius). Vėlyvųjų ALT aktyvumo padidėjimų dažniui gydymo trukmė įtakos nedarė. Cirozė nebuvo vėlyvųjų ALT aktyvumo padidėjimų rizikos faktorius. Mažiau kaip 1 % ZEPATIER kartu su ribavirinu arba be jo vartojusių pacientų gydymo metu padidėjo ALT aktyvumas (> 2,5-5 kartus viršijo VNR), tačiau dėl šios priežasties gydymo nenutraukė nė vienas tiriamasis.

Vaikų populiacija

ZEPATIER saugumo savybių vertinimas 12 metų ir vyresniems vaikams yra pagrįstas duomenimis, gautais 2b fazės, atvirojo klinikinio tyrimo metu, į kurį buvo įtraukti 22 pacientai, ZEPATIER vartoję 12 savaičių. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į nustatytąsias ZEPATIER klinikinių tyrimų su suaugusiaisiais metu.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

ZEPATIER perdozavimo žmogui patirties yra nedaug. Didžiausia elbasviro dozė buvo 200 mg 1 kartą per parą 10 dienų, didžiausia vienkartinė jo dozė – 800 mg. Didžiausia grazopreviro dozė buvo 1000 mg 1 kartą per parą 10 dienų, didžiausia vienkartinė jo dozė – 1600 mg. Šių tyrimų su sveikais savanoriais metu užfiksuotų nepageidaujamų reakcijų dažnis ir sunkumas buvo panašūs, kaip ir vartojant placebą.

Perdozavus rekomenduojama stebėti pacientą dėl galimų nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų bei pradėti atitinkamą simptominį gydymą.

Hemodializė elbasviro ar grazopreviro nepašalina. Taip pat nėra tikėtinas elbasviro ir grazopreviro pašalinimas peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio veikimo priešvirusiniai vaistiniai preparatai, tiesioginio veikimo priešvirusiniai vaistiniai preparatai, antivirusiniai vaistiniai preparatai HCV infekcijų gydymui, ATC kodas – J05AP54.

Veikimo mechanizmas

ZEPATIER sudėtyje yra dvi tiesioginio veikimo priešvirusinės veikliosios medžiagos, turinčios skirtingus veikimo mechanizmus ir nepersidengiančio pobūdžio atsparumą bei veikiančios įvairias HCV gyvavimo ciklo fazes.

Elbasviras yra HCV NS5A, būtino virusinės RNR replikacijai ir viriono surinkimui, inhibitorius.

Grazopreviras slopina HCV NS3/4A proteazę, reikalingą HCV koduojamo poliproteino proteoliziniam skaidymui (į subrendusias NS3, NS4A, NS4B, NS5A ir NS5B baltymų formas) bei būtiną viruso replikacijai. Biocheminio tyrimo metu grazopreviras slopino 1a, 1b, 3 ir 4a genotipų HCV rekombinantinių NS3/4A proteazės fermentų proteolizinį aktyvumą (SK_{50} buvo nuo 4 iki 690 pM).

Priešvirusinis aktyvumas

Elbasviro ir grazopreviro EK_{50} vertės viso ilgio ar chimeriniams replikonams, koduojantiems referencines ir klinikinių izoliatų NS5A ar NS3 sekas, pateikiamos 5 lentelėje.

5 lentelė. Elbasviro ir grazopreviro aktyvumas GT1a, GT1b ir GT4 referencinių sekų ir klinikinių izoliatų replikonų ląstelėse

	Elbasviras	Grazopreviras
Referencinės sekos	**EK_{50} (nM)**	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (su 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Klinikiniai izoliatai	**EK_{50} mediana (diapazonas) 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]
Tirtų izoliatų skaičius: a – 5, b – 4, c – 14, d – 10, e – 9		

Atsparumas

Ląstelių kultūroje
Ląstelių kultūroje buvo atrinkti 1a, 1b ir 4 genotipų HCV replikonai, turintys sumažėjusį jautrumą elbasvirui ir grazoprevirui.

Elbasviras: 1a genotipo HCV replikonuose vienas NS5A pakeitimas Q30D/E/H/R, L31M/V ar Y93C/H/N sumažindavo elbasviro priešvirusinį aktyvumą nuo 6 iki 2000 kartų. 1b genotipo replikonuose vienas NS5A pakeitimas L31F ar Y93H sumažindavo elbasviro priešvirusinį aktyvumą 17 kartų. 4 genotipo replikonuose vienas NS5A pakeitimas L30S, M31V ar Y93H sumažindavo elbasviro priešvirusinį aktyvumą nuo 3 iki 23 kartų. Apskritai, su atsparumu elbasvirui susiję HCV 1a, 1b ir 4 genotipų pakeitimų deriniai sumažindavo elbasviro priešvirusinį aktyvumą dar labiau.

Grazopreviras: 1a genotipo HCV replikonuose vienas NS3 pakeitimas D168A/E/G/S/V sumažindavo grazopreviro priešvirusinį aktyvumą nuo 2 iki 81 karto. 1b genotipo replikonuose vienas NS3 pakeitimas F43S, A156S/T/V ar D168A/G/V sumažindavo grazopreviro priešvirusinį aktyvumą nuo 3 iki 375 kartų. 4 genotipo replikonuose vienas NS3 pakeitimas D168A/V sumažindavo grazopreviro priešvirusinį aktyvumą nuo 110 iki 320 kartų. Apskritai, su atsparumu grazoprevirui susiję HCV 1a, 1b ar 4 genotipo pakeitimų deriniai sumažindavo grazopreviro priešvirusinį aktyvumą dar labiau.

Klinikinių tyrimų metu
Atliekant bendrą tiriamųjų, vartojusių sudėtinį elbasviro ir grazopreviro preparatą arba atskirų elbasviro ir grazopreviro preparatų derinį kartu su ribavirinu arba be jo 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų metu, analizę, atsparumas vertintas 50 žmonių, kurių priešvirusinis gydymas buvo neveiksmingas, o virusinės sekos žinomos (6 iš jų buvo pasireiškęs neveiksmingumas gydymo metu, 44 – atkrytis po gydymo).

Gydymo metu atsiradę pokyčiai šių tiriamųjų virusų populiacijose pateikiami pagal genotipus 6 lentelėje. Gydymo metu atsiradusių pakeitimų rasta abiejų vaistinių preparatų nuo HCV taikiniuose: 23 iš 37 (62 %) 1a genotipo virusu infekuotų tiriamųjų, 1 iš 8 (13 %) 1b genotipo virusu infekuotų tiriamųjų ir 2 iš 5 (40 %) 4 genotipo virusu infekuotų tiriamųjų.

6 lentelė. Gydymo metu atsiradę aminorūgščių pakeitimai bendrais ZEPATIER (su ribavirinu ir be jo) 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų duomenimis

Taikinys	Atsiradę aminorūgščių pakeitimai	1a genotipas N = 37 % (n)	1b genotipas N = 8 % (n)	4 genotipas N = 5 % (n)
NS5A	Bet kuris iš šių NS5A pakeitimų: 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	Bet kuris iš šių NS3 pakeitimų: V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78 % (29)	25 % (2)	40 % (2)
	V36L/M	11 % (4)	-	-
	Y56F/H	14 % (5)	13 % (1)	-
	V107I	3 % (1)	13 % (1)	-
	R155I/K	5 % (2)	-	-
	A156T	27 % (10)	13 % (1)	20 % (1)
	A156G/V/M	8 % (3)	-	60 % (3)
	V158A	5 % (2)	-	-
	D168A	35 % (13)	-	20 % (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	14 % (5)	-	20 % (1)
	V170I	-	-	20 % (1)

* Referencinės NS5A sekos 28-os aminorūgšties padėtyje yra M (1a genotipui) bei L (1b, 4a ir 4d genotipams).
† Referencinės NS5A sekos 31-os aminorūgšties padėtyje yra L (1a ir 1b genotipams) bei M (4a ir 4d genotipams).
‡ Referencinės NS5A sekos 58-os aminorūgšties padėtyje yra H (1a genotipui) bei P (1b, 4a ir 4d genotipams).

Kryžminis atsparumas

Elbasviras *in vitro* veikia 1a genotipo virusus, turinčius NS5A pakeitimus M28V ir Q30L, 1b genotipo virusus, turinčius pakeitimus L28M/V, R30Q, L31V ir Y93C bei 4 genotipo virusus, turinčius pakeitimą M31V (šie pakeitimai suteikia atsparumą kitiems NS5A inhibitoriams). Apskritai, kiti NS5A pakeitimai, suteikiantys atsparumą NS5A inhibitoriams, gali taip pat suteikti atsparumą elbasvirui. NS5A pakeitimai, suteikiantys atsparumą elbasvirui, gali sumažinti kitų NS5A inhibitorių priešvirusinį aktyvumą.

Grazopreviras *in vitro* veikia 1a genotipo virusus, turinčius šiuos NS3 pakeitimus, suteikiančius atsparumą kitiems NS3/4A proteazės inhibitoriams: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I,

Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Grazopreviras *in vitro* veikia 1b genotipo virusus, turinčius šiuos NS3 pakeitimus, suteikiančius atsparumą kitiems NS3/4A proteazės inhibitoriams: 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. Kai kurie NS3 pakeitimai A156 ir D168 padėtyse mažina grazopreviro ir kitų NS3/4A proteazės inhibitorių priešvirusinį aktyvumą.

Pakeitimai, susiję su atsparumu NS5B inhibitoriams, įtakos elbasviro ir grazopreviro aktyvumui neturi.

Su atsparumu susijusių pakeitimų išsilaikymas

Vartojant elbasvirą ir grazoprevirą atsiradusių atitinkamai NS5A ir NS3 aminorūgščių pakeitimų išsilaikymas buvo vertinamas populiacinės (arba Sanger) sekoskaitos būdu 2 ir 3 fazės tyrimų metu 1 genotipo virusais infekuotiems asmenims, kurių virusai gydymo metu įgijo su atsparumu susijusių vaistinių preparatų taikinių pakeitimų, ir kurių stebėjimo bent 24 savaites baigus gydyti duomenys buvo turimi.

Virusų populiacijos, gydymo metu įgijusios su atsparumu susijusių NS5A pakeitimų, dažniausiai išsilaikydavo ilgiau, negu įgijusios su atsparumu susijusių NS3 pakeitimų. Ištyrus 1a genotipo virusais infekuotus žmones po 12 savaičių, nustatomas kiekis su atsparumu susijusių NS5A pakeitimų rastas 95 % (35 iš 37), o po 24 savaičių – 100 % (9 iš 9). Ištyrus 1b genotipo virusais infekuotus žmones po 12 savaičių, nustatomas kiekis su atsparumu susijusių NS5A pakeitimų rastas 100 % (7 iš 7) ir po 24 savaičių taip pat 100 % (3 iš 3).

Ištyrus 1a genotipo virusais infekuotus žmones, po 24 savaičių nustatomas kiekis su atsparumu susijusių NS3 pakeitimų rastas 31 % (4 iš 13). Ištyrus 1b genotipo virusais infekuotus žmones, po 24 savaičių nustatomas kiekis su atsparumu susijusių NS3 pakeitimų rastas 50 % (1 iš 2).

Su atsparumu susijusių NS3 ir NS5A pakeitimų gydymo metu atsirado nedaugeliui 4 genotipo virusais infekuotų tiriamųjų, todėl jiems pakeitimų išlikimo tendencijų nustatyti nepavyko.

Virusų, turinčių su atsparumu ZEPATIER susijusių pakeitimų, atsiradimo ir išsilaikymo ilgalaikė klinikinė reikšmė nežinoma.

Pradinių HCV polimorfizmų įtaka reakcijai į gydymą

Atliekant tiriamųjų, pasiekusių SVA12 arba atitikusių virusologinio neveiksmingumo kriterijus, bendras analizes, vertintas paplitimas ir reikšmė NS5A polimorfizmų (įskaitant M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D ir Y93C/H/N) bei NS3 polimorfizmų (pakeitimų 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 ir 175 padėtyse), dėl kurių daugiau kaip 5 kartus sumažėja atitinkamai elbasviro ar grazopreviro priešvirusinis aktyvumas *in vitro*. Nustatyti reakcijos į gydymą, priklausomai nuo jo schemos, skirtumai specifinėms pacientų populiacijoms iš pradžių buvus ir nebuvus NS5A ir NS3 polimorfizmų, apibendrinti 7 lentelėje.

7 lentelė. SVA tiriamiesiems, infekuotiems GT1a, GT1b ir (anksčiau gydytiems) GT4 virusais, kurie iš pradžių turėjo NS5A ar NS3 polimorfizmų

	SVA12 pagal gydymo schemą			
	ZEPATIER (12 savaičių)		**ZEPATIER ir RBV (16 savaičių)**	
Pacientų populiacija	**Tiriamieji be pradinių NS5A polimorfizmų,* % (n/N)**	**Tiriamieji su pradiniais NS5A polimorfizmais,* % (n/N)**	**Tiriamieji be pradinių NS5A polimorfizmų,* % (n/N)**	**Tiriamieji su pradiniais NS5A polimorfizmais,* % (n/N)**
GT1a†	97 % (464/476)	53 % (16/30)	100 % (51/51)	100 % (4/4)

GT1b‡	99 % (259/260)	92 % (36/39)	
	Tiriamieji be pradinių NS3 polimorfizmų,¶ % (n/N)	**Tiriamieji su pradiniais NS3 polimorfizmais,¶ % (n/N)**	
GT4 (anksčiau gydyti)#	86 % (25/29)	100 % (7/7)	

* NS5A polimorfizmai, sumažinantys elbasviro aktyvumą daugiau kaip 5 kartus, buvo M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D ir Y93C/H/N.
† Atliekant bendras analizes, GT1a infekuoti tiriamieji, iš pradžių turėję NS5A polimorfizmų, sudarė 7 % (55/825).
‡ Atliekant bendras analizes, GT1b infekuoti tiriamieji, iš pradžių turėję NS5A polimorfizmų, sudarė 14 % (74/540).
¶ Nagrinėti NS3 polimorfizmai buvo visi aminorūgščių pakeitimai 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 ir 175 padėtyse.
# Atliekant bendras analizes, GT4 infekuoti tiriamieji, iš pradžių turėję NS3 polimorfizmų, sudarė 19 % (7/36).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Elbasviro/grazopreviro fiksuotų dozių derinio (EBR/GZR) bei atskirų grazopreviro ir elbasviro preparatų derinio (EBR + GZR) saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami atliekant 8 klinikinius suaugusiųjų tyrimus bei 1 vaikų klinikinį tyrimą, kuriuose dalyvavo maždaug 2000 tiriamųjų (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. ZEPATIER tyrimai

Tyrimas	**Populiacija**	**Tyrimo grupės ir trukmė (gydytų žmonių skaičius)**	**Papildoma informacija apie tyrimą**
C-EDGE TN (dvigubai aklas)	GT 1, 4, 6 TN su ciroze arba be jos	• EBR/GZR* 12 savaičių (N=316) • Placebas 12 savaičių (N=105)	Placebu kontroliuojamas tyrimas. Tiriamieji randomizuoti santykiu 3:1 vartoti EBR/GZR 12 savaičių (neatidėto gydymo grupė) arba pirmas 12 savaičių placebą ir paskui 12 savaičių EBR/GZR atviru būdu (atidėto gydymo grupė).
C-EDGE COINFECTION (atviras)	GT 1, 4, 6 TN su ciroze arba be jos HCV ir ŽIV-1 infekcijos kartu	• EBR/GZR 12 savaičių (N=218)	
C-SURFER (dvigubai aklas)	GT 1 TN arba TE (su ciroze arba be jos), sergantys lėtine inkstų liga	• EBR* + GZR* 12 savaičių (N=122) • Placebas 12 savaičių (N=113)	Placebu kontroliuojamas tyrimas. Tiriamieji sirgo 4 stadijos (aGFG 15-29 ml/min/1,73 m^2) arba 5 stadijos (aGFG < 15 ml/min/1,73 m^2, įskaitant hemodializuojamus) lėtine inkstų liga. Tiriamieji randomizuoti santykiu 1:1 vartoti EBR + GZR 12 savaičių (neatidėto gydymo grupė) arba placebą 12 savaičių ir paskui 12 savaičių EBR/GZR atviru būdu (atidėto gydymo grupė). Be to, 11 tiriamųjų 12 savaičių atviru būdu gydyti EBR + GZR (intensyvių farmakokinetikos tyrimų grupė).

Tyrimas	Populiacija	Tyrimo grupės ir trukmė (gydytų žmonių skaičius)	Papildoma informacija apie tyrimą
C-WORTHY (atviras)	GT 1, 3 TN su ciroze arba be jos TE, kuriems atsako nepasireiškė (su ciroze arba be jos) TN, kartu infekuoti HCV ir ŽIV-1 (be cirozės)	• EBR* + GZR* 8, 12 arba 18 savaičių (atitinkamai N = 31, 136 ir 63) • EBR* + GZR* + RBV† 8, 12 arba 18 savaičių (atitinkamai N = 60, 152 ir 65)	Daugelio grupių, daugelio stadijų tyrimas. 1b genotipo virusų infekuoti tiriamieji be cirozės randomizuoti santykiu 1:1 vartoti EBR + GZR su RBV arba be jo 8 savaites. Anksčiau negydyti tiriamieji be cirozės, infekuoti 3 genotipo virusų, randomizuoti vartoti EBR + GZR su RBV 12 arba 18 savaičių. 1 genotipo virusų infekuoti tiriamieji su ciroze arba be jos (taip pat infekuoti arba neinfekuoti HCV/HIV-1), kurie anksčiau nebuvo gydomi arba neturėjo atsako į peg-IFN + RBV, randomizuoti vartoti EBR + GZR su RBV arba be jo 8, 12 arba 18 savaičių.
C-SCAPE (atviras)	GT 4, 6 TN be cirozės	• EBR* + GZR* 12 savaičių (N=14) • EBR* + GZR* + RBV† 12 savaičių (N=14)	Tiriamieji randomizuoti santykiu 1:1.
C-EDGE TE (atviras)	GT 1, 4, 6 TE su ciroze arba be jos, kartu infekuoti arba neinfekuoti HCV ir ŽIV-1	• EBR/GZR 12 arba 16 savaičių (atitinkamai N = 105 ir 105) • EBR/GZR + RBV† 12 arba 16 savaičių (atitinkamai N = 104 ir 106)	Tiriamieji randomizuoti santykiu 1:1:1:1.
C-SALVAGE (atviras)	GT 1 TE, schemos su HCV proteazės inhibitoriais‡ (su ciroze arba be jos)	• EBR* + GZR* + RBV† 12 savaičių (N=79)	Asmenys, kuriems ankstesnis gydymas bocepreviru, simepreviru arba telapreviru kartu su peg-IFN + RBV buvo neveiksmingas, vartojo EBR + GZR ir RBV 12 savaičių.
C-EDGE COSTAR (dvigubai aklas)	GT 1, 4, 6 TN su ciroze arba be jos, vartoję opiatų agonistų	• EBR/GZR 12 savaičių (N=201) • Placebas 12 savaičių (N=100)	Placebu kontroliuojamas tyrimas. Tiriamieji randomizuoti santykiu 2:1 vartoti EBR/GZR 12 savaičių (neatidėto gydymo grupė) arba pirmas 12 savaičių placebą ir paskui 12 savaičių EBR/GZR atviru būdu (atidėto gydymo grupė). Tiriamieji nebuvo neįtraukiami į tyrimą ir nebuvo iš jo šalinami, gavus teigiamą vaistų ar narkotikų šlapime testo rezultatą.

Tyrimas	Populiacija	Tyrimo grupės ir trukmė (gydytų žmonių skaičius)	Papildoma informacija apie tyrimą
MK-5172A-079 (atvirasis)	GT 1, 4 TN arba TE tiriamieji vaikai	• EBR/GZR 12 savaičių (N=22)	Nerandomizuotas, vienos šakos, atvirasis tyrimas su anksčiau negydytais arba anksčiau jau gydytais tiriamaisiais vaikais; į tyrimą buvo įtraukti 22 tiriamieji asmenys, kurių amžius buvo nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų, sirgę lėtiniu hepatitu C (LHC), infekuoti GT 1 ar GT 4 virusu, kuriems nenustatyta cirozės ir kuriems 12 savaičių buvo skiriama EBR/GZR.

GT – genotipas
TN (angl. *treatment-naive*) – anksčiau negydyti pacientai
TE (angl. *treatment-experienced*) – pacientai, kurių ankstesnis gydymas interferonu (IFN) arba peginterferonu alfa (peg-IFN) su ribavirinu (RBV) arba be jo buvo neveiksmingas, arba kurie ankstesnio gydymo netoleravo.
* EBR – 50 mg elbasviro, GZR – 100 mg grazopreviro, EBR/GZR – fiksuotų dozių derinys, GZR + EBR – kartu vartoti atskiri preparatai.
† RBV suminė paros dozė buvo 800-1400 mg (pagal kūno svorį, žr. 4.2 skyrių).
‡ Po neveiksmingo ankstesnio gydymo bocepreviru, telapreviru arba simepreviru kartu su peg-IFN ir RBV.

Visų šių tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo stabilus virusologinis atsakas (SVA), apibrėžtas kaip HCV RNR koncentracija, mažesnė už apatinę kiekybinio nustatymo ribą (angl. *Lower Limit of Quantification*, LLOQ), t.y. 15 TV/ml HCV RNR, išskyrus C-WORTHY ir C-SCAPE tyrimus, kurių metu ji buvo 25 TV/mL HCV RNR (praėjus 12 savaičių po gydymo, SVA12).
1b ar kitokio 1 genotipo virusų infekuotų tiriamųjų amžiaus mediana buvo 55 metai (diapazonas – nuo 22 iki 82), 61 % buvo vyrai, 60 % baltieji, 20 % juodaodžiai arba afroamerikiečiai, 6 % kilę iš ispaniškai kalbančių arba Lotynų Amerikos šalių, 82 % anksčiau negydyti, 18 % anksčiau gydyti. Jų vidutinis kūno masės indeksas buvo 26 kg/m^2, 64 % pradinė HCV RNR koncentracija viršijo 800 000 TV/ml, 22 % sirgo ciroze, 71 % turėjo ne C/C IL28B alelius (CT arba TT), 18 % buvo kartu infekuoti HCV ir ŽIV-1.

1b genotipo virusais infekuotų tiriamųjų 12 savaičių gydymo elbasviro ir grazopreviro deriniu rezultatai pateikiami 9 lentelėje.

9 lentelė. SVA 1b† genotipo virusais infekuotiems tiriamiesiems¶

Pradiniai duomenys	SVA
	EBR su GZR 12 savaičių (N = 312)
Bendras SVA	96 % (301/312)
Tiriamųjų, kuriems nepasiektas SVA, gydymo rezultatai	
Priešvirusinis neveiksmingumas gydymo metu*	0 % (0/312)
Atkrytis	1 % (4/312)
Kita‡	2 % (7/312)
SVA pagal cirozės buvimą	
Be cirozės	95 % (232/243)
Su ciroze	100 % (69/69)

† Įskaitant 4 tiriamuosius, infekuotus 1 genotipo virusų potipiais, kitais negu 1a ir 1b.
¶ C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY ir C-SURFER tiriamieji.
* Įskaitant tiriamuosius, kuriems padidėjo virusų kiekis.
‡ „Kita“ apima tiriamuosius, nutraukusius gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių, dingusius stebėjimo laikotarpiu ir pasitraukusius iš tyrimo savo nuožiūra.

1a genotipo virusais infekuotų tiriamųjų amžiaus mediana buvo 54 metai (diapazonas – nuo 19 iki 76), 71 % buvo vyrai, 71 % baltieji, 22 % juodaodžiai arba afroamerikiečiai, 9 % kilę iš ispaniškai

kalbančių arba Lotynų Amerikos šalių, 74 % anksčiau negydyti, 26 % anksčiau gydyti. Jų vidutinis kūno masės indeksas buvo 27 kg/m^2, 75 % pradinė HCV RNR koncentracija viršijo 800 000 TV/ml, 23 % sirgo ciroze, 72 % turėjo ne C/C IL28B alelius (CT arba TT), 30 % buvo kartu infekuoti HCV ir ŽIV-1.

1a genotipo virusais infekuotų tiriamųjų 12 savaičių gydymo elbasviro ir grazopreviro deriniu arba 16 savaičių gydymo elbasviro ir grazopreviro deriniu su ribavirinu rezultatai pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. SVA 1a genotipo virusais infekuotiems tiriamiesiems¶

Pradiniai duomenys	SVA	
	EBR su GZR 12 savaičių N = 519	**EBR su GZR + RBV 16 savaičių N = 58**
Bendras SVA	93 % (483/519)	95 % (55/58)
Tiriamųjų, kuriems nepasireiškė SVA, gydymo rezultatai		
Priešvirusinis neveiksmingumas gydymo metu*	1 % (3/519)	0 % (0/58)
Atkrytis	4 % (23/519)	0 % (0/58)
Kita‡	2 % (10/519)	5 % (3/58)
SVA pagal cirozės buvimą		
Be cirozės	93 % (379/408)	92 % (33/36)
Su ciroze	94 % (104/111)	100 % (22/22)
SVA pagal pradinį su atsparumu susijusių NS5A polimorfizmų buvimą†, §		
Nebuvo	97 % (464/476)	100 % (51/51)
Buvo	53 % (16/30)	100 % (4/4)
SVA pagal pradinę HCV RNR koncentraciją		
≤ 800 000 TV/ml	98 % (135/138)	100 % (9/9)
> 800 000 TV/ml	91 % (348/381)	94 % (46/49)

¶ C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY ir C-SURFER tiriamieji.

* Įskaitant tiriamuosius, kuriems padidėjo virusų kiekis.

‡ „Kita“ apima tiriamuosius, nutraukusius gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių, dingusius stebėjimo laikotarpiu ir pasitraukusius iš tyrimo savo nuožiūra.

† Apima tiriamuosius, kurių pradinės sekoskaitos duomenys buvo turimi, pasiekusius SVA12 arba atitikusius virusologinio neveiksmingumo kriterijus.

§GT1a NS5A polimorfizmai buvo tokie: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D ir Y93C/H/N.

4 genotipo virusais infekuotų tiriamųjų amžiaus mediana buvo 51 metai (diapazonas – nuo 28 iki 75), 66 % buvo vyrai, 88 % baltieji, 8 % juodaodžiai arba afroamerikiečiai, 11 % kilę iš ispaniškai kalbančių arba Lotynų Amerikos šalių, 77 % anksčiau negydyti, 23 % anksčiau gydyti. Jų vidutinis kūno masės indeksas buvo 25 kg/m^2, 56 % pradinė HCV RNR koncentracija viršijo 800 000 TV/ml, 22 % sirgo ciroze, 73 % turėjo ne C/C IL28B alelius (CT arba TT), 40 % buvo kartu infekuoti HCV ir ŽIV-1.

4 genotipo virusais infekuotų tiriamųjų 12 savaičių gydymo elbasviro ir grazopreviro deriniu arba 16 savaičių gydymo elbasviro ir grazopreviro deriniu su ribavirinu rezultatai pateikiami 11 lentelėje.

11 lentelė. SVA 4 genotipo virusais infekuotiems tiriamiesiems¶

Pradiniai duomenys	SVA	
	EBR su GZR 12 savaičių N = 65	**EBR su GZR + RBV 16 savaičių N = 8**
Bendras SVA	94 % (61/65)	100 % (8/8)
Tiriamųjų, kuriems nepasireiškė SVA, gydymo rezultatai		
Priešvirusinis neveiksmingumas gydymo metu*	0 % (0/65)	0 % (0/8)
Atkrytis†	3 % (2/65)	0 % (0/8)
Kita‡	3 % (2/65)	0 % (0/8)
SVA pagal cirozės buvimą		
Be cirozės§	96 % (51/53)	100 % (4/4)
Su ciroze	83 % (10/12)	100 % (4/4)
SVA pagal pradinę HCV RNR koncentraciją		
≤ 800 000 TV/ml‡	93 % (27/29)	100 % (3/3)
> 800 000 TV/ml†	94 % (34/36)	100 % (5/5)

¶ C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE ir C-SCAPE tiriamieji.

* Įskaitant tiriamuosius, kuriems padidėjo virusų kiekis.

† Abiejų atkrytį patyrusių pacientų pradinė HCV RNR koncentracija buvo > 800 000 TV/ml.

‡ Abiejų tiriamųjų, nepasiekusių SVA dėl kitokių negu priešvirusinis neveiksmingumas priežasčių, pradinė HCV RNR koncentracija buvo ≤ 800 000 TV/ml.

§ Įskaitant 1 C-SCAPE tiriamąjį, kuriam nežinoma, ar buvo cirozė.

Pacientų, kuriems yra progresavusi lėtinė inkstų liga ir 1 genotipo LHC infekcija, klinikinis tyrimas
C-SURFER tyrimo metu iš viso SVA pasireiškė 94 % (115 iš 122) tiriamųjų, vartojusių EBR ir GZR 12 savaičių.

Vaikų populiacija

ZEPATIER veiksmingumas buvo ištirtas atlikus atvirąjį klinikinį tyrimą su 22 tiriamaisiais vaikais, kurių amžius buvo nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų ir kuriems 12 savaičių buvo skiriama ZEPATIER. Į tyrimą nebuvo įtraukiami HCV GT1a virusu infekuoti asmenys, kuriems nustatytas vienas ar daugiau su atsparumu susijusių NS5A pakeitimų.
Šio tyrimo metu anksčiau negydytiems arba anksčiau jau gydytiems tiriamiesiems asmenims, kurių amžius buvo nuo 12 metų iki mažiau kaip 18 metų, kurie sirgo 1 ar 4 genotipų LHC infekcija ir kuriems nebuvo nustatyta cirozės, buvo skirtas 12 savaičių trukmės gydymas ZEPATIER. Tiriamųjų asmenų amžiaus mediana buvo 13,5 metų (diapazonas: 12-17 metų); 50 % jų buvo moteriškosios lyties; 95 % buvo baltaodžiai; kūno svoris svyravo nuo 28,1 kg iki 96,5 kg; 95,5 % buvo infekuoti 1 genotipo, o 4,5 % – 4 genotipo virusu; 63,6 % anksčiau nebuvo skirtas gydymas, o 36,4 % anksčiau jau buvo skirtas gydymas; 45,5 % pradinė HCV RNR koncentracija buvo didesnė nei 800 000 TV/ml. Bendrasis SVA12 rodmens dažnis buvo 100 % (22 iš 22). Šio tyrimo metu nustatyti saugumo, farmakokinetikos ir veiksmingumo duomenys buvo panašūs į stebėtuosius suaugusiųjų tyrimų duomenis.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

HCV infekuotiems žmonėms pavartojus sudėtinio elbasviro ir grazopreviro preparato, didžiausios elbasviro koncentracijos plazmoje susidarymo laiko mediana (T_{max}) yra 3 val. (diapazonas – 3-6 val.), o grazopreviro – 2 val. (diapazonas – nuo 30 min. iki 3 val.). Apskaičiuota, kad elbasviro absoliutus

biologinis įsisavinamumas yra 32 %. Grazopreviro absoliutus biologinis įsisavinamumas, išgėrus vieną 200 mg dozę, buvo 15-27 %, o kartotinai vartojant 200 mg – 20-40 %.

Sveikiems žmonėms, išgėrusiems vieną sudėtinio elbasviro ir grazopreviro preparato dozę riebaus (900 kcal, iš jų 500 kcal sudarė riebalai) valgio metu, elbasviro $AUC_{0\text{-begalybė}}$ ir C_{max} (palyginus su susidarančiais nevalgius) buvo maždaug 11 % ir 15 % mažesni, o grazopreviro $AUC_{0\text{-begalybė}}$ ir C_{max} – atitinkamai maždaug 1,5 karto ir 2,8 karto didesni. Šie elbasviro ir grazopreviro ekspozicijos skirtumai klinikinės reikšmės neturi, todėl sudėtinį elbasviro ir grazopreviro preparatą galima vartoti neatsižvelgiant į valgį.

Elbasviro farmakokinetika sveikų ir HCV infekuotų žmonių organizme yra panaši. Per burną vartojamo grazopreviro ekspozicija HCV infekuotiems žmonėms būna maždaug 2 kartus didesnė negu sveikiems. Remiantis farmakokinetikos ciroze nesergančių HCV infekuotų žmonių organizme populiaciniu modeliavimu, vartojant elbasviro 50 mg dozę, susidarius pusiausvyros koncentracijai jo $AUC_{0\text{-}24}$ geometrinis vidurkis buvo 2 180 nM×val. ir C_{max} – 137 nM, o grazopreviro (vartojant 100 mg dozę) – atitinkamai 1 860 nM×val. ir 220 nM. HCV infekuotiems žmonėms vartojant elbasvirą/grazoprevirą 1 kartą per parą, elbasviro ir grazopreviro pusiausvyros koncentracija susidaro per maždaug 6 paras.

Pasiskirstymas

Didelė elbasviro ir grazopreviro dalis (atitinkamai > 99,9 % ir 98,8 %) būna prisijungusi prie žmogaus plazmos baltymų. Tiek elbasviras, tiek grazopreviras prisijungia prie žmogaus serumo albumino ir α1 rūgščiojo glikoproteino. Sutrikus inkstų ar kepenų funkcijai, prie plazmos baltymų prisijungusi dalis reikšmingai nepakinta.

Eliminacija

Elbasviro tariamojo terminalinio pusinio periodo geometrinis vidurkis (variacijos koeficiento geometrinis vidurkis, %) HCV infekuotiems žmonėms, vartojantiems 50 mg dozę, yra maždaug 24 val. (24 %), o grazopreviro (vartojantiems 100 mg dozę) – maždaug 31 val. (34 %).

Biotransformacija

Dalis elbasviro ir grazopreviro eliminuojama oksidacinio metabolizmo būdu, daugiausia veikiant CYP3A. Cirkuliuojančių elbasviro ir grazopreviro metabolitų žmogaus plazmoje nerasta.

Išskyrimas

Pagrindinis elbasviro ir grazopreviro eliminacijos būdas yra su išmatomis, kuriose randama beveik visa (> 90 %) radioaktyviu izotopu žymėta dozė, o šlapime – mažiau kaip 1 %.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Elbasviro farmakokinetikos rodikliai vartojant 5-100 mg 1 kartą per parą buvo maždaug proporcingi dozei. HCV infekuotiems žmonėms vartojant 10-800 mg grazopreviro 1 kartą per parą, jo farmakokinetikos rodikliai didėjo labiau negu proporcingo dozei didėjimo atveju.

Farmakokinetika ypatingoms populiacijoms

Sutrikusi inkstų funkcija
HCV neinfekuotiems žmonėms, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi (aGFG < 30 ml/min/1,73 m^2), bet dializės netaikomos, elbasviro ir grazopreviro AUC buvo atitinkamai 86 % ir 65 % didesni negu HCV neinfekuotiems žmonėms, kurių inkstų funkcija normali (aGFG > 80 ml/min/1,73 m^2). HCV neinfekuotiems žmonėms, priklausomiems nuo dializių dėl sunkiai sutrikusios inkstų funkcijos, elbasviro ir grazopreviro AUC buvo tokie patys kaip ir žmonėms, turintiems normalią inkstų funkciją.

Elbasviro koncentracijos dializato mėginiuose buvo kiekybiškai neįvertinamos. Po 4 val. dializės dializate rasta mažiau kaip 0,5 % grazopreviro.

Farmakokinetikos HCV infekuotų žmonių organizme populiacinė analizė parodė, kad sunkiai sutrikusią inkstų funkciją turintiems žmonėms, priklausomiems nuo dializių, elbasviro ir grazopreviro AUC buvo atitinkamai 25 % ir 10 %, o turintiems sunkiai sutrikusią inkstų funkciją, bet nepriklausomiems nuo dializių – atitinkamai 46 % ir 40 % didesni negu tiems, kurių inkstų funkcija sunkiai nesutrikusi.

Sutrikusi kepenų funkcija
HCV neinfekuotiems tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija lengvai sutrikusi (Child-Pugh A klasė, rodiklis – 5-6), esant pusiausvyros koncentracijai elbasviro $AUC_{0\text{-begalybė}}$ buvo 40 % mažesnis, o grazopreviro – $AUC_{0\text{-}24}$ – 70 % didesnis negu atitinkamiems sveikiems asmenims.

HCV neinfekuotiems tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai (Child-Pugh B klasė, rodiklis – 7-9) arba sunkiai (Child-Pugh C klasė, rodiklis – 10-15), esant pusiausvyros koncentracijai elbasviro AUC buvo atitinkamai 28 % ir 12 % mažesnis, o grazopreviro – $AUC_{0\text{-}24}$ – atitinkamai 5 ir 12 kartų didesnis negu atitinkamiems sveikiems asmenims (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

2 ir 3 fazės tyrimuose dalyvavusių HCV infekuotų pacientų duomenų populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad HCV infekuotiems pacientams, sergantiems kompensuota ciroze (visi buvo Child-Pugh A klasės), esant pusiausvyros koncentracijai grazopreviro $AUC_{0\text{-}24}$ yra maždaug 65 % didesnis negu infekuotiems HCV, bet nesergantiems ciroze, o elbasviro AUC – panašus (žr. 4.2 skyrių).

Vaikų populiacija
Elbasviro ir grazopreviro farmakokinetinės savybės ištirtos 22 tiriamiesiems vaikams, kurie buvo 12 metų ir vyresni ir kuriems kasdien buvo skiriama ZEPATIER (50 mg elbasviro / 100 mg grazopreviro dozė). Elbasviro ir grazopreviro ekspozicijos tiriamiesiems vaikams buvo panašios į stebėtąsias ekspozicijas suaugusiesiems.

12 metų ir vyresniems tiriamiesiems vaikams, esant pusiausvyros koncentracijai elbasviro (skiriant 50 mg dozę) $AUC_{0\text{-}24}$ ir C_{max} rodmenų geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 2 410 nM×val. ir 190 nM, o esant pusiausvyros koncentracijai grazopreviro (skiriant 100 mg dozę) $AUC_{0\text{-}24}$ ir C_{max} rodmenų geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 1 450 nM×val. ir 246 nM.

Senyvi žmonės
Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, elbasviro ir grazopreviro AUC 65 metų ir vyresniems žmonėms turėtų būti atitinkamai 16 % ir 45 % didesni negu jaunesniems kaip 65 metų. Šie skirtumai klinikinės reikšmės neturi, todėl koreguoti sudėtinio elbasviro ir grazopreviro preparato dozės dėl amžiaus nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Lytis
Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, elbasviro ir grazopreviro AUC moterims turėtų būti atitinkamai 50 % ir 30 % didesni negu vyrams. Šie skirtumai klinikinės reikšmės neturi, todėl koreguoti sudėtinio elbasviro ir grazopreviro preparato dozės dėl lyties nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Svoris / KMI
Populiacinė farmakokinetikos analizė svorio įtakos elbasviro farmakokinetikai neparodė. Grazopreviro AUC 53 kg sveriantiems žmonėms turėtų būti 15 % didesnis negu sveriantiems 77 kg. Šis skirtumas klinikinės reikšmės grazopreviro poveikiui neturi. Atsižvelgiant į tai, koreguoti sudėtinio elbasviro ir grazopreviro preparato dozės pagal svorį ar KMI nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Rasė / etninė grupė
Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, elbasviro ir grazopreviro AUC azijiečiams turėtų būti atitinkamai 15 % ir 50 % didesni negu baltaodžiams. Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, elbasviro ir grazopreviro ekspozicija baltaodžiams ir juodaodžiams ar afroamerikiečiams

yra panaši. Šie skirtumai klinikinės reikšmės neturi, todėl koreguoti sudėtinio elbasviro ir grazopreviro preparato dozės dėl rasės ar etninės grupės nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų elbasviro ir grazopreviro farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis buvo pastebėtas tik tada, kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža. Elbasviro ir grazopreviro kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Embriono, vaisiaus ir atsivestų jauniklių vystymasis

Elbasviras
Jokios tirtos elbasviro dozės kenksmingo poveikio žiurkių ir triušių embrionų, vaisių ir atsivestų jauniklių vystymuisi nenustatyta (elbasviro ekspozicija atitinkamai maždaug 9 ir 17 kartų viršijo susidarančią rekomenduojamą gydomąją dozę vartojantiems žmonėms). Nustatyta, kad elbasviro patenka per žiurkių ir triušių placentą. Elbasviro rasta žindančių žiurkių piene (koncentracija jame buvo 4 kartus didesnė negu plazmoje).

Grazopreviras
Jokios tirtos grazopreviro dozės kenksmingo poveikio žiurkių ir triušių embrionų, vaisių ir atsivestų jauniklių vystymuisi nenustatyta (grazopreviro ekspozicija atitinkamai maždaug 79 ir 39 kartus viršijo susidarančią rekomenduojamą gydomąją dozę vartojantiems žmonėms). Nustatyta, kad grazopreviro patenka per žiurkių ir triušių placentą. Grazopreviro rasta žindančių žiurkių piene, koncentracija jame buvo < 1 kartą mažesnė negu jų plazmoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis
Natrio laurilsulfatas
Vitamino E polietilenglikolio sukcinatas
Kopovidonas
Hipromeliozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Manitolis (E421)
Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska
Natrio chloridas
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Plėvelė
Laktozė monohidratas
Hipromeliozė
Titano dioksidas
Triacetinas
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės, kol nevartojamas.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tabletės supakuotos į dėžutę, kurioje yra du (2) kartoniniai vokeliai, kurių kiekviename yra po dvi (2) aliuminines lizdines plokšteles, o jose – po 7 tabletes. Iš viso kiekvienoje užplombuotoje dėžutėje yra 28 tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1119/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. liepos 22 d.
Paskutinio perregistravimo data 2021 m. gegužės 6 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje http://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZEPATIER 50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
elbasviras/grazopreviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg elbasviro ir 100 mg grazopreviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir natrio.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1119/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ZEPATIER

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

Vidinis vokelis

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZEPATIER 50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
elbasviras/grazopreviras

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg elbasviro ir 100 mg grazopreviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės ir natrio.
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė
14 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.
P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9.	SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10.	SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11.	REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

MSD + logotipas

12.	REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1119/001

13.	SERIJOS NUMERIS

Lot

14.	PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15.	VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16.	INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ZEPATIER

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ, ĮKLIJUOTA VIDINIAME VOKELYJE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ZEPATIER
elbasviras/grazopreviras
elbasvirum/grazoprevirum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

MSD logotipas

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ZEPATIER 50 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
elbasviras/grazopreviras

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ZEPATIER ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ZEPATIER
3. Kaip vartoti ZEPATIER
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ZEPATIER
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ZEPATIER ir kam jis vartojamas

Kas yra ZEPATIER
ZEPATIER – tai vaistas nuo virusų infekcijos, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos: elbasviras ir grazopreviras.

Kam vartojamas ZEPATIER
ZEPATIER vartojamas lėtinei hepatito C infekcijai gydyti suaugusiems pacientams bei 12 metų ir vyresniems vaikams, kurie sveria bent 30 kilogramų.

Kaip veikia ZEPATIER
Hepatito C virusas apkrečia kepenis. Abi šio vaisto veikliosios medžiagos blokuoja 2 skirtingus baltymus, kurių reikia hepatito C virusui augti ir daugintis, todėl infekcija visam laikui pašalinama iš organizmo.

ZEPATIER kartais vartojamas kartu su kitu vaistu – ribavirinu.

Labai svarbu perskaityti ir kitų vaistų, kuriuos vartosite kartu su ZEPATIER, pakuotės lapelius. Jei kiltų klausimų dėl Jums paskirtų vaistų, klauskite gydytojo arba vaistininko.

2. Kas žinotina prieš vartojant ZEPATIER

ZEPATIER vartoti draudžiama:
- jeigu yra alergija elbasvirui, grazoprevirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs sergate tam tikra vidutinio sunkumo ar sunkia kepenų liga;
- jeigu Jūs vartojate kurio nors iš šių vaistų:
  - rifampicino (dažniausiai jo skiriama nuo tuberkuliozės);
  - ŽIV proteazės inhibitorių, pvz., atazanaviro, darunaviro, lopinaviro, sakvinaviro arba tipranaviro;
  - efavirenzo arba etravirino (nuo ŽIV);

- elvitegraviro/kobicistato/emtricitabino/tenofoviro disoproksilio fumarato arba elvitegraviro/kobicistato/emtricitabino/tenofoviro alafenamido (nuo ŽIV);
- ciklosporino (jo skiriama, kad organizmas neatmestų persodinto organo arba sunkioms uždegiminėms akių, inkstų, sąnarių ar odos ligoms gydyti);
- bozentano (nuo plaučių arterinės hipertenzijos);
- karbamazepino arba fenitoino (jų dažniausiai skiriama nuo epilepsijos ar traukulių);
- modafinilio, kuris padeda žmonėms, negalintiems neužmigti;
- jonažolių (*Hypericum perforatum*) – augalinio vaisto nuo depresijos ir kitų sutrikimų.

Jeigu vartojate ZEPATIER kartu su ribavirinu, taip pat perskaitykite ribavirino pakuotės lapelio dalį „Vartoti negalima“. Jeigu abejojate dėl ko nors, kas parašyta pakuotės lapelyje, klauskite gydytojo arba vaistininko.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, prieš pradėdami vartoti ZEPATIER, jeigu:
- esate ar buvote užsikrėtęs hepatito B virusu, nes gydytojas gali norėti atidžiau Jus stebėti;
- kada nors vartojote kokio nors vaisto nuo hepatito C;
- sergate kokia nors kita nei hepatitas C kepenų liga;
- Jums persodintos kepenys;
- sergate diabetu. Gali būti, kad pradėjus vartoti ZEPATIER, reikės atidžiau stebėti gliukozės kiekį Jūsų kraujyje ir (arba) pakoreguoti Jums taikomą gydymą vaistais nuo diabeto. Pradėjus gydymą tokiais vaistais, kaip ZEPATIER, kai kuriems diabetu sergantiems pacientams kraujyje sumažėjo cukraus kiekis (hipoglikemija);
- sergate kokia nors kita liga.

Kraujo tyrimai
Gydytojas nurodys daryti kraujo tyrimus prieš pradedant vartoti ZEPATIER, gydymo juo metu ir po jo. Tai būtina, kad gydytojas galėtų:
- nuspręsti, ar Jums reikia vartoti ZEPATIER ir, jei taip, tai kiek laiko;
- nuspręsti, kokių kitų vaistų reikia vartoti kartu su ZEPATIER ir, jei taip, tai kiek laiko;
- patikrinti, ar nepasireiškė šalutinis poveikis;
- patikrinti, ar vaistas padėjo, t.y. ar Jūs pasveikote nuo hepatito C;
- įvertinti Jūsų kepenų funkciją. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pajustumėte arba pastebėtumėte kurį nors iš šių kepenų sutrikimų požymių: apetito stoką, pykinimą ar vėmimą, nuovargį ar silpnumą, pageltusią odą ar akis, pakitusią išmatų spalvą. Jeigu pasireikštų kuris nors iš šių sutrikimų, gydytojas gali nuspręsti ištirti kraują, kad įvertintų kaip veikia Jūsų kepenys.

Vaikams
ZEPATIER nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams.

Kiti vaistai ir ZEPATIER
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant augalinius ir nereceptinius) arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Turėkite savo vartojamų vaistų sąrašą bei parodykite jį gydytojui ir vaistininkui, įsigydami naują vaistą.

Kai kurių vaistų **negalima vartoti** kartu su ZEPATIER. Žr. aukščiau „ZEPATIER vartoti negalima, jeigu Jūs vartojate kurio nors iš šių vaistų“.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate kurio nors iš šių vaistų:
- geriamojo ketokonazolo (nuo grybelių infekcijos);
- takrolimuzo (kad organizmas neatmestų persodinto organo);
- dabigatrano (kad kraujas nesukrešėtų ir neužkimštų kraujagyslių);
- rozuvastatino, atorvastatino, fluvastatino, simvastatino arba lovastatino (cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti);
- sunitinibo (tam tikrų rūšių vėžiui gydyti);

- varfarino ir kitų panašių vaistų, vadinamų vitamino K antagonistais, vartojamų kraujui skystinti. Jūsų gydytojui gali reikėti padažninti Jūsų kraujo tyrimus, kad patikrintų, kaip gerai gali krešėti Jūsų kraujas.

Gydant hepatito C infekciją Jūsų kepenų funkcija gali pagerėti, ir tai gali turėti įtakos kitų vaistų, kurie suardomi kepenyse, poveikiui. Jūsų gydymo ZEPATIER metu gydytojui gali reikėti atidžiau stebėti šių kitų Jūsų vartojamų vaistų poveikį ir koreguoti jų dozes.

Gydytojui gali tekti pakeisti Jūsų vartojamus vaistus arba pakoreguoti jų dozes.

Jeigu vartojate kurį nors iš aukščiau išvardytų vaistų arba dėl to abejojate, tai prieš pradėdami vartoti ZEPATIER apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir kontracepcija
Nėštumo metu vartojamo ZEPATIER poveikis nežinomas. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

ZEPATIER su ribavirinu
- Vartojant ZEPATIER kartu su ribavirinu, turite nepastoti. Ribavirinas gali labai pakenkti dar negimusiam kūdikiui, todėl, jei yra pastojimo galimybė, tai moteriai arba jos partneriui būtinos specialios atsargumo priemonės lytinių santykių metu.
- Moteris arba jos partneris turi taikyti veiksmingą kontracepciją ZEPATIER derinio su ribavirinu vartojimo laikotarpiu ir tam tikrą laiką vėliau. Dėl Jums tinkamų kontracepcijos metodų klauskite gydytojo.
- Jeigu moteris pastotų, kai vartoja ZEPATIER kartu su ribavirinu arba per kelis vėlesnius mėnesius, ji turi iš karto apie tai pasakyti gydytojui.
- Tiek vyrams, tiek moterims labai svarbu atidžiai perskaityti informaciją apie nėštumą ir kontracepciją ribavirino pakuotės lapelyje.

Žindymo laikotarpis
Jeigu Jūs žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui, prieš vartodama ZEPATIER. Ar du vaistai, esantys ZEPATIER sudėtyje, patenka į moters pieną, nėra žinoma.

Jeigu vartojate ZEPATIER kartu su ribavirinu, būtinai perskaitykite ir jo pakuotės lapelio „Nėštumas“ ir „Žindymo laikotarpis“ skyrius.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Atsisakykite vairuoti ir valdyti mechanizmus, jeigu po šio vaisto pavartojimo jaučiate nuovargį.

ZEPATIER sudėtyje yra laktozės
ZEPATIER sudėtyje yra laktozės monohidrato. Jeigu Jūsų gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

ZEPATIER sudėtyje yra natrio
Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra 69,85 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 3,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti ZEPATIER

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Prieš pradėdami vartoti ZEPATIER, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu kada nors Jums yra tekę vartoti kokį nors vaistą nuo hepatito C arba jeigu sergate kokia nors liga.

Kiek šio vaisto vartoti
Rekomenduojama dozė yra **viena tabletė 1 kartą per parą** valgant arba kitu laiku. Kiek savaičių vartoti ZEPATIER, pasakys gydytojas.

Nurykite tabletę nepažeistą valgant arba kitu laiku. Jos negalima kramtyti, traiškyti ar laužyti. Jeigu nuryti tabletę Jums sunku, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ką daryti pavartojus per didelę ZEPATIER dozę?
Pavartoję per didelę ZEPATIER dozę, apie tai tuoj pat pasakykite gydytojui. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę, kad galėtumėte parodyti gydytojui, kokio vaisto pavartojote.

Pamiršus pavartoti ZEPATIER
Svarbu nepraleisti nė vienos šio vaisto dozės. Jeigu taip vis dėlto atsitiktų, tai prisiminę pagalvokite, kiek laiko pavėlavote išgerti ZEPATIER:
- jeigu po laiko vartoti praleistą dozę praėjo mažiau kaip 16 val., tai ją išgerkite kiek įmanoma greičiau, o kitą vartokite įprastu laiku;
- jeigu po laiko vartoti praleistą dozę praėjo daugiau kaip 16 val., tai praleiskite ją, palaukite ir gerkite kitą dozę įprastu laiku;
- negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių iš karto) norint kompensuoti praleistąją.

Nenutraukite ZEPATIER vartojimo
Nenutraukite šio vaisto vartojimo, jeigu to nenurodė gydytojas. Labai svarbu baigti visą gydymo kursą, kad galimybės išgyti nuo hepatito C infekcijos būtų geriausios.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėtumėte kurį nors žemiau nurodytą šalutinį poveikį.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):
- didelio nuovargio pojūtis;
- galvos skausmas.

Dažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):
- pykinimas;
- silpnumas ar energijos stoka (astenija);
- niežulys;
- viduriavimas;
- sutrikęs miegas (nemiga);
- sąnarių skausmas arba skausmingumas ir patinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- svaigulys;
- apetito stoka;
- irzlumas;
- raumenų skausmas;
- skrandžio skausmas;
- neįprastas plaukų slinkimas ar išplonėjimas;
- nerimas;
- depresija;
- sausa burna;
- vėmimas.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):
- kepenų funkcijos laboratorinių tyrimų nenormalumai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ZEPATIER

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės, kol nevartojamas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ZEPATIER sudėtis

- **Veikliosios medžiagos yra** elbasviras ir grazopreviras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg elbasviro ir 100 mg grazopreviro.

- **Pagalbinės medžiagos yra:**
  tabletės šerdyje - natrio laurilsulfatas, vitamino E polietilenglikolio sukcinatas, kopovidonas, hipromeliozė, mikrokristalinė celiuliozė, manitolis (E421), laktozė monohidratas, kroskarmeliozės natrio druska, natrio chloridas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas ir magnio stearatas;
  plėvelėje - laktozė monohidratas, hipromeliozė, titano dioksidas, triacetinas, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172) ir karnaubo vaškas.

ZEPATIER išvaizda ir kiekis pakuotėje
Šios plėvele dengtos tabletės yra smėlio spalvos, ovalios. Vienoje tabletės pusėje yra įgilinta žyma „770“, kita pusė - lygi. Tabletė yra 21 mm ilgio ir 10 mm pločio.

Tabletės supakuotos į dėžutę, kurioje yra du kartoniniai vokeliai, kurių kiekviename yra po dvi aliuminines lizdines plokšteles, o jose – po 7 tabletes. Iš viso kiekvienoje dėžutėje yra 28 tabletės.

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

Gamintojas
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

HR
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

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

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

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

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

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

NO
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

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

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

PT
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

RO
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

SI
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

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

IS
Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

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

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

LV
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.