

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZEPATIER 50 mg/100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg elbasvīra (*elbasvirum*) un 100 mg grazoprevīra (*grazoprevirum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 87,02 mg laktozes (monohidrāta veidā) un 69,85 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkota tablete.

Bēša ovāla tablete ar izmēriem 21 mm x 10 mm, iespaidumu "770" vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ZEPATIER ir indicēts hroniska C hepatīta (HCH) ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kg (skatīt 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Specifiskai iedarbībai atkarībā no C hepatīta vīrusa (CHV) genotipa skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar ZEPATIER jāsāk un jāuzrauga HCH pacientu ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Ieteicamā deva ir viena tablete vienreiz dienā.

Ieteicamās shēmas un informācija par terapijas ilgumu ir norādīta 1. tabulā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

1. tabula. Ieteicamā hroniskas C hepatīta infekcijas terapija ar ZEPATIER pacientiem ar kompensētu cirozi vai bez tās (tikai A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas)

CHV genotips	Terapijas ilgums
1.a	ZEPATIER 12 nedēļas ZEPATIER 16 nedēļas plus ribavirīns ^A : lai samazinātu terapijas neveiksmes risku, jāapsver pacientiem, ar sākotnējo CHV RNS līmeni > 800 000 SV/ml un/vai ar specifisku ar NS5A polimorfisma klātbūtni, kas vismaz 5 reizes samazina elbasvīra aktivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).
1.b	ZEPATIER 12 nedēļas
4.	ZEPATIER 12 nedēļas ZEPATIER 16 nedēļas plus ribavirīns ^A : lai maksimāli samazinātu terapijas neveiksmes risku, var apsvērt pacientiem ar sākotnējo CHV RNS līmeni > 800 000 SV/ml (skatīt 5.1. apakšpunktu).

^AKlīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem ribavirīna devu noteica atbilstoši ķermeņa masai (<66 kg = 800 mg dienā, 66 - 80 kg = 1000 mg dienā, 81 - 105 kg = 1200 mg dienā, >105 kg = 1400 mg dienā) un lietoja divās daļītās devās kopā ar uzturu.

Specifiskus norādījumus par ribavirīna devām, tai skaitā par devas pielāgošanu, skatīt ribavirīna zāļu aprakstā.

Pacienti jāinformē, ka gadījumā, ja 4 stundu laikā pēc zāļu lietošanas rodas vemšana, līdz 8 stundām pirms nākamās devas var lietot papildu tableti. Ja vemšana ir vairāk kā 4 stundas pēc zāļu lietošanas, papildu deva nav nepieciešama.

Ja ZEPATIER deva ir izlaista un tas ir noticis 16 stundu laikā kopš brīža, kad ZEPATIER parasti lieto, pacientam jānorāda lietot ZEPATIER pēc iespējas ātrāk un pēc tam nākamo ZEPATIER devu lietot ierastajā laikā. Ja kopš ZEPATIER ierastā lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 16 stundas, pacientam jānorāda, ka izlaisto devu NEDRĪKST lietot un nākamā deva jālieto saskaņā ar ierasto dozēšanas shēmu. Pacientiem jānorāda, ka dubultu devu nedrīkst lietot.

Gados vecāki cilvēki

ZEPATIER deva gados vecākiem pacientiem nav jāpielāgo (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi un nieru slimība terminālā stadijā (NSTS)

ZEPATIER deva pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (arī pacientiem, kuriem veic hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi) nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ZEPATIER deva nav jāpielāgo. ZEPATIER ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

ZEPATIER drošums un efektivitāte pacientiem, kuriem veikta aknu transplantācija, nav pierādīta.

Pediatriskā populācija

Bērniem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kg, ZEPATIER deva nav jāpielāgo (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

ZEPATIER drošums un efektivitāte bērniem vecumā līdz 12 gadiem nav pierādīta.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Apvilkotās tabletes ir jānorij veselas, un tās var lietot kopā ar uzturu vai bez tā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuras inhibē organisko anjonu transporta polipeptīdu 1B (OATP1B), piemēram, ar rifampicīnu, atazanavīru, darunavīru, lopinavīru, sahinavīru, tipranavīru, kobicistatu vai ciklosporīnu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuras ir citohroma P450 3A (CYP3A) vai P-glikoproteīna (P-gp) inducētāji, piemēram, ar efavirenu, fenitoīnu, karbamazepīnu, bosentānu, etravirīnu, modafinilu vai divšķautņņu asinszāli (*Hypericum perforatum*). Skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

ALAT līmeņa paaugstināšanās

Vēlīnas ALAT līmeņa paaugstināšanās rādītāji terapijas laikā ir tieši saistīti ar grazoprevīra plazmas ekspozīciju. Klīniskos pētījumos, lietojot ZEPATIER kopā ar ribavirīnu vai bez tā, < 1% pētāmo personu ALAT līmenis paaugstinājās virs normas un normas augšējo robežu (NAR) pārsniedza vairāk nekā piecas reizes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vēlīna ALAT līmeņa paaugstināšanās biežāk radās šādām apakšgrupām: sievietēm (2% [11/652], aziātiem (2% [4/165] un ≥ 65 gadus veciem cilvēkiem (2% [3/187]) (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Vēlīnu ALAT līmeņa paaugstināšanos parasti novēroja 8. terapijas nedēļā vai pēc tam.

Pirms ārstēšanas, 8. terapijas nedēļā un klīnisku indikāciju gadījumā jāveic aknu laboratoriskās pārbaudes. Pacientiem, kurus ārstē 16 nedēļas, papildu aknu laboratoriskās pārbaudes jāveic 12. terapijas nedēļā.

- Pacientiem jānorāda, ka tad, ja rodas nespēks, vājums, ēstgribas trūkums, slikta dūša un vemšana, dzelte vai izkārnījumu krāsas pārmaiņas, viņiem nekavējoties jākonsultējas ar veselības aprūpes speciālistu.
- Ja konstatēts, ka ALAT līmenis NAR pārsniedz vairāk nekā 10 reizes, jāapsver ZEPATIER lietošanas pārtraukšana.
- ZEPATIER lietošana ir jāpārtrauc, ja ALAT līmeņa paaugstināšanos pavada aknu iekaisuma pazīmes vai simptomi, paaugstinās arī konjugētā bilirubīna un sārmainās fosfatāzes līmenis vai palielinās starptautiskais standartizētais koeficients (INR).

Genotipam specifiska aktivitāte

Nav pierādīta ZEPATIER efektivitāte pret 2., 3., 5. un 6. genotipa CHV. Pacientiem, kuri inficēti ar kādu no šo genotipu vīrusiem, ZEPATIER neiesaka lietot.

Atkārtota ārstēšana

ZEPATIER efektivitāte nav pierādīta pacientiem, kuri iepriekš jau lietojuši ZEPATIER vai citas šai pašā terapijas grupā iekļautās zāles (NS5A inhibitorus vai NS3/4A inhibitorus, izņemot telaprevīru, simeprevīru, boceprevīru) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar zālēm

ZEPATIER un OATP1B inhibitoru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo var būtiski paaugstināties grazoprevīra koncentrācija plazmā.

ZEPATIER un CYP3A vai P-gp induktoru vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo var būtiski pazemināties elbasvīra un grazoprevīra koncentrācija plazmā, kas var izraisīt pavājinātu ZEPATIER terapeitisko iedarbību (skatīt 4.3., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

ZEPATIER un spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīgas lietošanas gadījumā ir paaugstināta elbasvīra un grazoprevīra koncentrācija, tāpēc to vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga CHV/HBV (B hepatīta vīruss) infekcija

Saņemti ziņojumi par B hepatīta vīrusa (BHV) reaktivācijas gadījumiem tiešas darbības pretvīrusu līdzekļu lietošanas laikā vai pēc tam. Dažkārt šie gadījumi beigušies letāli. Pirms ārstēšanas sākšanas visiem pacientiem jāveic BHV skrīnings. Ar BHV/CHV inficētiem pacientiem ir BHV reaktivācijas risks, tāpēc tie jānovēro un jāārstē atbilstoši spēkā esošajām klīniskajām vadlīnijām.

Lietošana cukura diabēta pacientiem

Uzsākot C hepatīta vīrusa (CHV) infekcijas ārstēšanu ar tiešas darbības pretvīrusu līdzekli (DAA), cukura diabēta pacientiem var uzlaboties glikozes kontrole, kas potenciāli var izraisīt simptomātisku hipoglikēmiju. Cukura diabēta pacientiem, kuriem uzsākta ārstēšana ar DAA, ir rūpīgi jākontrolē cukura līmenis, jo īpaši ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā, un nepieciešamības gadījumā jāmaina diabēta medikamentozā terapija. Par diabēta ārstēšanu atbildīgais pacienta ārsts ir jāinformē par ārstēšanas uzsākšanu ar DAA.

Pediatriskā populācija

ZEPATIER lietošana bērniem līdz 12 gadu vecumam nav indicēta.

Palīgvielas

ZEPATIER satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Viena ZEPATIER tablete satur 69,85 mg nātrija, kas ir līdzvērtīgi 3,5% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu iespējamā ietekme uz ZEPATIER

Grazoprevīrs ir OATP1B zāļu transporta proteīnu substrāts. ZEPATIER lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuras inhibē OATP1B transporta proteīnus, ir kontrindicēta, jo tas var būtiski paaugstināt grazoprevīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Elbasvīrs un grazoprevīrs ir CYP3A un P-gp substrāti. CYP3A un P-gp induktoru lietošana vienlaicīgi ar ZEPATIER ir kontrindicēta, jo tas var pazemināt grazoprevīra un elbasvīra koncentrāciju plazmā, kā rezultātā var pavājināties ZEPATIER terapeitiskā ietekme (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Lietojot ZEPATIER vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, paaugstinās elbasvīra un grazoprevīra koncentrācija plazmā, tāpēc tos nav ieteicams lietot vienlaicīgi (skatīt 2. tabulu un 4.4. apakšpunktu). Lietojot ZEPATIER kopā ar P-gp inhibitoriem, paredzamā ietekme uz ZEPATIER koncentrāciju plazmā ir minimāla.

Grazoprevīra spēju būt par krūts vēža rezitences proteīna (*BCRP*) substrātu nevar izslēgt.

ZEPATIER iespējamā ietekme uz citām zālēm

Elbasvīrs un grazoprevīrs ir cilvēka zāļu transporta proteīnu (*BCRP*) inhibitori zarnu līmenī, tie var paaugstināt vienlaicīgi lietotu *BCRP* substrātu koncentrāciju plazmā. Elbasvīrs *in vitro* nav CYP3A inhibitors, bet grazoprevīrs ir vājš cilvēka CYP3A inhibitors. Lietojot vienlaicīgi ar grazoprevīru, klīniski nozīmīga CYP3A substrātu ekspozīcijas palielināšanās netika novērota. Tāpēc, lietojot kopā ar ZEPATIER, CYP3A substrātu deva nav jāpielāgo.

Elbasvīrs minimāli inhibē cilvēka zarnu P-gp un klīniski nozīmīgi nepaaugstina digoksīna (P-gp substrāts) koncentrāciju, plazmas zemlīknes laukums palielinās par 11%. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, grazoprevīrs nav P-gp inhibitors. Elbasvīrs un grazoprevīrs nav cilvēka OATP1B inhibitori. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nav paredzama klīniski nozīmīga ZEPATIER, kā citu CYP enzīmu inhibitora, mijiedarbība ar UGT1A1, esterāzēm (*CES1*, *CES2* un *CatA*), *OAT1*, *OAT3* un *OCT2*. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, nevar izslēgt grazoprevīra spēju inhibēt BSEP. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, vairākkārtējās elbasvīra vai grazoprevīra devas nevar inducēt zāļu, kuras tiek metabolizētas ar CYP izoformu starpniecību, metabolismu.

Pacienti, kas tiek ārstēti ar K vitamīna antagonistiem

Tā kā ārstēšanas laikā ar ZEPATIER var izmainīties aknu darbība, ieteicama rūpīga starptautiskās normalizētās attiecības (INR) rādītāju uzraudzība.

DAA terapijas ietekme uz zālēm, kuras tiek metabolizētas aknās

Grazoprevīra vājā CYP3A inhibīcija var paaugstināt CYP3A substrātu līmeni. Turklāt CYP3A substrātu koncentrācija plazmā var samazināties uzlabojot aknu darbību, kas izpaužas DAA terapijas laikā un ir saistītas ar HCV klīrensu. Tādēļ terapijas laikā var būt nepieciešama rūpīga CYP3A substrātu ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, kalcineirīna inhibitoru) novērošana un devas pielāgošana, jo zāļu līmenis var samazināties (skatīt 2. tabulu).

ZEPATIER un citu zāļu mijiedarbība

2. tabulā ir uzskaitītas novērtētās vai iespējamās zāļu mijiedarbības. Augšup “↑” un lejup “↓” vērsta bultas atspoguļo ekspozīcijas izmaiņas, kuru gadījumā nepieciešama zāļu lietošanas uzraudzība vai devas pielāgošana, vai to, ka zāļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama, vai ir kontrindicēta. Klīniski nozīmīgu ekspozīcijas izmaiņu neesamību atspoguļo horizontāli vērsta bulta “↔”.

Šīs aprakstītās zāļu mijiedarbības ir pamatotas ar ZEPATIER vai ar elbasvīru (EBR) un grazoprevīru (GZR) kā atsevišķiem līdzekļiem veiktu pētījumu rezultātiem vai arī ir paredzētās zāļu mijiedarbības, kas var rasties, lietojot elbasvīru vai grazoprevīru. Tabula nav visaptveroša.

2. tabula. Mijiedarbība ar citām zālēm un ieteikumi par devām

Zāles atbilstoši terapeitiskajai jomai	Ietekme uz zāļu līmeni. AUC, C _{max} , C ₁₂ vai C ₂₄ vidējais rādītājs (90% ticamības intervāls) (iespējamais mijiedarbības mehānisms)	Ieteikumi par lietošanu vienlaicīgi ar ZEPATIER
SKĀBES LĪMENI PAZEMINOŠI LĪDZEKĻI		
<i>H2 receptoru antagonisti</i>		
Famotidīns (20 mg vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreizēja deva)/ grazoprevīrs (100 mg vienreizēja deva)	↔ Elbasvīrs AUC 1,05 (0,92, 1,18) C _{max} 1,11 (0,98, 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91, 1,17) ↔ Grazoprevīrs AUC 1,10 (0,95, 1,28) C _{max} 0,89 (0,71, 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97, 1,30)	Deva nav jāpielāgo.
<i>Protonu sūkņa inhibitori</i>		
Pantoprazols (40 mg vienreiz dienā)/ elbasvīrs (50 mg vienreizēja deva) / grazoprevīrs (100 mg vienreizēja deva)	↔ Elbasvīrs AUC 1,05 (0,93, 1,18) C _{max} 1,02 (0,92, 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92, 1,17) ↔ Grazoprevīrs AUC 1,12 (0,96, 1,30) C _{max} 1,10 (0,89, 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02, 1,34)	Deva nav jāpielāgo.
<i>Antacīdi</i>		
Alumīnija vai magnija hidroksīds; kalcija karbonāts	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Elbasvīrs ↔ Grazoprevīrs	Deva nav jāpielāgo.
ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI		
Digoksīns (0,25 mg vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)	↔ Digoksīns AUC 1,11 (1,02, 1,22) C _{max} 1,47 (1,25, 1,73) (P-gp inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
ANTIKOAGULANTI		
Dabigatrāna eteksilāts	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ Dabigatrāns (P-gp inhibīcija)	Lietojot vienlaicīgi ar elbasvīru, dabigatrāna koncentrācija var paaugstināties, kā rezultātā var palielināties asiņošanas risks. Ieteicama klīniska un laboratoriska uzraudzība.
K vitamīna antagonisti	Mijiedarbības pētījumi nav veikti.	Lietojot visus K vitamīna antagonistus, ieteicams veikt rūpīgu INR uzraudzību. Tas ir saistīts ar aknu darbības izmaiņām ārstēšanas laikā ar ZEPATIER.
PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI		
Karbamazepīns Fenitoīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Elbasvīrs ↓ Grazoprevīrs (CYP3A vai P-gp indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI		

Ketokonazols		
(400 mg p/o vienreiz dienā)/ elbasvīrs (50 mg vienreizēja deva)	↔ Elbasvīrs AUC 1,80 (1,41, 2,29) C _{max} 1,29 (1,00, 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37, 2,60)	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
(400 mg p/o vienreiz dienā)/ grazoprevīrs (100 mg vienreizēja deva)	↑ Grazoprevīrs AUC 3,02 (2,42, 3,76) C _{max} 1,13 (0,77, 1,67) (CYP3A inhibīcija)	
PREMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI		
Rifampicīns		
(600 mg i.v. vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreizēja deva)	↔ Elbasvīrs AUC 1,22 (1,06, 1,40) C _{max} 1,41 (1,18, 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12, 1,53)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
(600 mg i.v. vienreizēja deva)/ grazoprevīrs (200 mg vienreizēja deva)	↑ Grazoprevīrs AUC 10,21 (8,68, 12,00) C _{max} 10,94 (8,92, 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40, 2,24) (OATP1B inhibīcija)	
(600 mg iekšķīgi vienreizēja deva)/elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)	↔ Elbasvīrs AUC 1,17 (0,98, 1,39) C _{max} 1,29 (1,06, 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03, 1,43)	
(600 mg iekšķīgi vienreizēja deva)/ grazoprevīrs (200 mg vienreizēja deva)	↑ Grazoprevīrs AUC 8,35 (7,38, 9,45) C _{max} 6,52 (5,16, 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12, 1,53) (OATP1B inhibīcija)	
(600 mg iekšķīgi vienreiz dienā)/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↔ Grazoprevīrs AUC 0,93 (0,75, 1,17) C _{max} 1,16 (0,82, 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07, 0,13) (OATP1B inhibīcija un CYP3A indukcija)	
LĪDZEKĻI ASTMAS ĀRSTĒŠANAI		
Montelukasts (10 mg vienreizēja deva)/ grazoprevīrs (200 mg vienreizēja deva)	↔ Montelukasts AUC 1,11 (1,01, 1,20) C _{max} 0,92 (0,81, 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25, 1,56)	Deva nav jāpielāgo.
ENDOTELĪNA ANTAGONISTI		
Bosentāns	Mijiedarbība nav pētīta. Paredzams: ↓ Elbasvīrs ↓ Grazoprevīrs (CYP3A vai P-gp indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI PRET CHV		
Sofosbuvīrs (400 mg sofosbuvīra vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↔ Sofosbuvīrs 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)	Deva nav jāpielāgo.

AUGU IZCELSMES UZTURA BAGĀTINĀTĀJI		
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Elbasvīrs ↓ Grazoprevīrs (CYP3A vai P-gp indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI PRET BHV UN HIV: NUKLEOZ(T)ĪDU REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI		
Tenofovīra dizoproksila fumarāts		
(300 mg vienreiz dienā) / elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)	↔ Elbasvīrs AUC 0,93 (0,82, 1,05) C _{max} 0,88 (0,77, 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18, 1,05) ↔ Tenofovīrs AUC 1,34 (1,23, 1,47) C _{max} 1,47 (1,32, 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18, 1,41)	Deva nav jāpielāgo.
(300 mg vienreiz dienā)/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↔ Grazoprevīrs AUC 0,86 (0,55, 1,12) C _{max} 0,78 (0,51, 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78, 1,01) ↔ Tenofovīrs AUC 1,18 (1,09, 1,28) C _{max} 1,14 (1,04, 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10, 1,39)	
(300 mg vienreiz dienā)/elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)/grazoprevīrs (100 mg vienreiz dienā)	↔ Tenofovīrs AUC 1,27 (1,20, 1,35) C _{max} 1,14 (0,95, 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09, 1,40)	
Lamivudīns Abakavīrs Entekavīrs	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↔ Elbasvīrs ↔ Grazoprevīrs ↔ Lamivudīns ↔ Abakavīrs ↔ Entekavīrs	Deva nav jāpielāgo.
Emtricitabīns (200 mg vienreiz dienā)	Mijiedarbība pētīta ar elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra dizoproksila fumarātu (fiksētu devu kombinācija) ↔ Emtricitabīns AUC 1,07 (1,03, 1,10) C _{max} 0,96 (0,90, 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13, 1,25)	Deva nav jāpielāgo.
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI PRET HIV: PROTEĀŽU INHIBITORI		
Atazanavīrs/ritonavīrs		
(300 mg vienreiz dienā)/ ritonavīrs (100 mg vienreiz dienā/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)	↑ Elbasvīrs AUC 4,76 (4,07, 5,56) C _{max} 4,15 (3,46, 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51, 7,54) (mehānismu apvienojums, ietverot CYP3A inhibīciju)	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.

	↔ Atazanavīrs AUC 1,07 (0,98, 1,17) C _{max} 1,02 (0,96, 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02, 1,29)	
(300 mg vienreiz dienā)/ ritonavīrs (100 mg vienreiz dienā/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↑ Grazoprevīrs AUC 10,58 (7,78, 14,39) C _{max} 6,24 (4,42, 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96, 17,02) (OATP1B un CYP3A inhibīcijas apvienojums) ↔ Atazanavīrs AUC 1,43 (1,30, 1,57) C _{max} 1,12 (1,01, 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13, 2,34)	
Darunavīrs/ritonavīrs		
(600 mg divreiz dienā)/ ritonavīrs (100 mg divreiz dienā/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)	↔ Elbasvīrs AUC 1,66 (1,35, 2,05) C _{max} 1,67 (1,36, 2,05) C ₂₄ 1,82 (1,39, 2,39) ↔ Darunavīrs AUC 0,95 (0,86, 1,06) C _{max} 0,95 (0,85, 1,05) C ₁₂ 0,94 (0,85, 1,05)	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.
(600 mg divreiz dienā)/ ritonavīrs (100 mg divreiz dienā/ grazoprevīrs 200 mg vienreiz dienā)	↑ Grazoprevīrs AUC 7,50 (5,92, 9,51) C _{max} 5,27 (4,04, 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33, 10,24) (OATP1B un CYP3A inhibīcijas apvienojums) ↔ Darunavīrs AUC 1,11 (0,99, 1,24) C _{max} 1,10 (0,96, 1,25) C ₁₂ 1,00 (0,85, 1,18)	
Lopinavīrs/ritonavīrs		
(400 mg divreiz dienā)/ ritonavīrs (100 mg divreiz dienā/ elbasvīrs 50 mg vienreiz dienā)	↑ Elbasvīrs AUC 3,71 (3,05, 4,53) C _{max} 2,87 (2,29, 3,58) C ₂₄ 4,58 (3,72, 5,64) (mehānismu apvienojums, ietverot CYP3A inhibīciju) ↔ Lopinavīrs AUC 1,02 (0,93, 1,13) C _{max} 1,02 (0,92, 1,13) C ₁₂ 1,07 (0,97, 1,18)	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.
(400 mg divreiz dienā)/ ritonavīrs (100 mg divreiz dienā/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↑ Grazoprevīrs AUC 12,86 (10,25, 16,13) C _{max} 7,31 (5,65, 9,45) C ₂₄ 21,70 (12,99, 36,25) (OATP1B un CYP3A inhibīcijas apvienojums) ↔ Lopinavīrs AUC 1,03 (0,96, 1,16) C _{max} 0,97 (0,88, 1,08) C ₁₂ 0,97 (0,81, 1,15)	
Sahinavīrs/ritonavīrs	Mijiedarbība nav pētīta.	Vienlaicīga lietošana ir

Tipranavīrs/ritonavīrs Atazanavīrs	<i>Paredzams:</i> ↑ Grazoprevīrs (mehānismu apvienojums, ietverot CYP3A inhibīciju)	kontrindicēta.
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI PRET HIV: NENUKLEOZĪDU HIV REVERSĀS TRANSKRIPTĀZES INHIBITORI		
Efavirenz		
(600 mg vienreiz dienā) / elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)	↓ Elbasvīrs AUC 0,46 (0,36, 0,59) C _{max} 0,55 (0,41, 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28, 0,59) (CYP3A vai P-gp indukcija) ↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78, 0,86) C _{max} 0,74 (0,67, 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87, 0,96)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
(600 mg vienreiz dienā)/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↓ Grazoprevīrs AUC 0,17 (0,13, 0,24) C _{max} 0,13 (0,09, 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25, 0,38) (CYP3A vai P-gp indukcija) ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96, 1,05) C _{max} 1,03 (0,99, 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88, 0,98)	
Etravirīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Elbasvīrs ↓ Grazoprevīrs (CYP3A vai P-gp indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.
Rilpivirīns (25 mg vienreiz dienā)/ / elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā) / grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↔ Elbasvīrs AUC 1,07 (1,00, 1,15) C _{max} 1,07 (0,99, 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98, 1,11) ↔ Grazoprevīrs AUC 0,98 (0,89, 1,07) C _{max} 0,97 (0,83, 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93, 1,07) ↔ Rilpivirīns AUC 1,13 (1,07, 1,20) C _{max} 1,07 (0,97, 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09, 1,23)	Deva nav jāpielāgo.
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI PRET HIV: INTEGRĀZES PAVEDIENA PĀRNESES INHIBITORI		
Dolutegravīrs (50 mg vienreizēja deva/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā) / grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↔ Elbasvīrs AUC 0,98 (0,93, 1,04) C _{max} 0,97 (0,89, 1,05) C ₂₄ 0,98 (0,93, 1,03) ↔ Grazoprevīrs AUC 0,81 (0,67, 0,97) C _{max} 0,64 (0,44, 0,93) C ₂₄ 0,86 (0,79, 0,93)	Deva nav jāpielāgo.

	↔ Dolutegravīrs AUC 1,16 (1,00, 1,34) C_{max} 1,22 (1,05, 1,40) C₂₄ 1,14 (0,95, 1,36)	
Raltegravīrs		
(400 mg vienreizēja deva)/ elbasvīrs 50 mg vienreiz dienā)	↔ Elbasvīrs AUC 0,81 (0,57, 1,17) C_{max} 0,89 (0,61, 1,29) C₂₄ 0,80 (0,55, 1,16) ↔ Raltegravīrs AUC 1,02 (0,81, 1,27) C_{max} 1,09 (0,83, 1,44) C₁₂ 0,99 (0,80, 1,22)	Deva nav jāpielāgo.
(400 mg divreiz dienā)/ grazoprevīrs (200 mg vienreizēja deva)	↔ Grazoprevīrs AUC 0,89 (0,72, 1,09) C_{max} 0,85 (0,62, 1,16) C₂₄ 0,90 (0,82, 0,99) ↔ Raltegravīrs AUC 1,43 (0,89, 2,30) C_{max} 1,46 (0,78, 2,73) C₁₂ 1,47 (1,08, 2,00)	
PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI HIV INFEKCIJAS ĀRSTĒŠANAI: CITI		
Elvitegravīrs/kobicistats/emtricitabīns/tenofovīra dizoproksila fumarāts (fiksētu devu kombinācija)		
Elvitegravīrs (150 mg vienreiz dienā)/kobicistats (150 mg vienreiz dienā)/ emtricitabīns (200 mg vienreiz dienā)/ tenofovīra dizoproksila fumarāts (300 mg vienreiz dienā)/elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)/ grazoprevīrs (100 mg vienreiz dienā)	↑ Elbasvīrs AUC 2,18 (2,02, 2,35) C_{max} 1,91 (1,77, 2,05) C₂₄ 2,38 (2,19, 2,60) (CYP3A un OATP1B inhibīcija) ↑ Grazoprevīrs AUC 5,36 (4,48, 6,43) C_{max} 4,59 (3,70, 5,69) C₂₄ 2,78 (2,48, 3,11) (CYP3A un OATP1B inhibīcija) ↔ Elvitegravīrs AUC 1,0 (1,00, 1,21) C_{max} 1,02 (0,93, 1,11) C₂₄ 1,31 (1,11, 1,55) ↔ Kobicistats AUC 1,49 (1,42, 1,57) C_{max} 1,39 (1,29, 1,50) ↔ Emtricitabīns AUC 1,07 (1,03, 1,10) C_{max} 0,96 (0,90, 1,02) C₂₄ 1,19 (1,13, 1,25) ↔ Tenofovīrs AUC 1,18 (1,13, 1,24) C_{max} 1,25 (1,14, 1,37) C₂₄ 1,20 (1,15, 1,26)	Lietošana vienlaicīgi ar ZEPATIER ir kontrindicēta.
HMG-CoA REDUKTĀZES INHIBITORI		
Atorvastatīns		
(20 mg vienreizēja	↑ Atorvastatīns	Lietojot vienlaicīgi ar ZEPATIER

deva)/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	AUC 3,00 (2,42, 3,72) C _{max} 5,66 (3,39, 9,45) (galvenokārt zarnu <i>BCRP</i> inhibīcijas dēļ) ↔ Grazoprevīrs AUC 1,26 (0,97, 1,64) C _{max} 1,26 (0,83, 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00, 1,23)	atorvastatīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg.
(10 mg vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↑ Atorvastatīns AUC 1,94 (1,63, 2,33) C _{max} 4,34 (3,10, 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17, 0,26)	
Rosuvastatīns		
(10 mg vienreizēja deva)/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↑ Rosuvastatīns AUC 1,59 (1,33, 1,89) C _{max} 4,25 (3,25, 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70, 0,91) (zarnu <i>BCRP</i> inhibīcija) ↔ Grazoprevīrs AUC 1,16 (0,94, 1,44) C _{max} 1,13 (0,77, 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84, 1,03)	Lietojot vienlaicīgi ar ZEPATIER, rosuvastatīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 10 mg.
(10 mg vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā) / grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)/	↑ Rosuvastatīns AUC 2,26 (1,89, 2,69) C _{max} 5,49 (4,29, 7,04) C ₂₄ 0,98 (0,84, 1,13) (zarnu <i>BCRP</i> inhibīcija) ↔ Elbasvīrs AUC 1,09 (0,98, 1,21) C _{max} 1,11 (0,99, 1,26) C ₂₄ 0,96 (0,86, 1,08) ↔ Grazoprevīrs AUC 1,01 (0,79, 1,28) C _{max} 0,97 (0,63, 1,50) C ₂₄ 0,95 (0,87, 1,04)	
Fluvastatīns Lovastatīns Simvastatīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑ Fluvastatīns (galvenokārt zarnu <i>BCRP</i> inhibīcijas dēļ) ↑ Lovastatīns (CYP3A inhibīcija) ↑ Simvastatīns (galvenokārt zarnu <i>BCRP</i> inhibīcijas un CYP3A inhibīcijas dēļ)	Lietojot vienlaicīgi ar ZEPATIER, fluvastatīna, lovastatīna vai simvastatīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg.
Pitavastatīns (1 mg vienreizēja deva)/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↔ Pitavastatīns AUC 1,11 (0,91, 1,34) C _{max} 1,27 (1,07, 1,52) ↔ Grazoprevīrs AUC 0,81 (0,70, 0,95) C _{max} 0,72 (0,57, 0,92) C ₂₄ 0,91 (0,82, 1,01)	Deva nav jāpielāgo.

Pravastatīns (40 mg vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā) / grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)/	↔ Pravastatīns AUC 1,33 (1,09, 1,64) C _{max} 1,28 (1,05, 1,55) ↔ Elbasvīrs AUC 0,98 (0,93, 1,02) C _{max} 0,97 (0,89, 1,05) C ₂₄ 0,97 (0,92, 1,02) ↔ Grazoprevīrs AUC 1,24 (1,00, 1,53) C _{max} 1,42 (1,00, 2,03) C ₂₄ 1,07 (0,99, 1,16)	Deva nav jāpielāgo.
IMŪNSUPRESANTI		
Ciklosporīns (400 mg vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā) / grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)/	↔ Elbasvīrs AUC 1,98 (1,84, 2,13) C _{max} 1,95 (1,84, 2,07) C ₂₄ 2,21 (1,98, 2,47) ↑ Grazoprevīrs AUC 15,21 (12,83, 18,04) C _{max} 17,00 (12,94, 22,34) C ₂₄ 3,39 (2,82, 4,09) (daļēji OATP1B un CYP3A inhibīcijas dēļ) ↔ Ciklosporīns AUC 0,96 (0,90, 1,02) C _{max} 0,90 (0,85, 0,97) C ₁₂ 1,00 (0,92, 1,08)	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta.
Mikofenolāta mofetils (1000 mg vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā) / grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↔ Elbasvīrs AUC 1,07 (1,00, 1,14) C _{max} 1,07 (0,98, 1,16) C ₂₄ 1,05 (0,97, 1,14) ↔ Grazoprevīrs AUC 0,74 (0,60, 0,92) C _{max} 0,58 (0,42, 0,82) C ₂₄ 0,97 (0,89, 1,06) ↔ Mikofenolskābe AUC 0,95 (0,87, 1,03) C _{max} 0,85 (0,67, 1,07)	Deva nav jāpielāgo.
Prednizons (40 mg vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā) / grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↔ Elbasvīrs AUC 1,17 (1,11, 1,24) C _{max} 1,25 (1,16, 1,35) C ₂₄ 1,04 (0,97, 1,12) ↔ Grazoprevīrs AUC 1,09 (0,95, 1,25) C _{max} 1,34 (1,10, 1,62) C ₂₄ 0,93 (0,87, 1,00) ↔ Prednizons AUC 1,08 (1,00, 1,17) C _{max} 1,05 (1,00, 1,10) ↔ Prednizolons AUC 1,08 (1,01, 1,16) C _{max} 1,04 (0,99, 1,09)	Deva nav jāpielāgo.

Takrolims (2 mg vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā) / grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)/	↔ Elbasvīrs AUC 0,97 (0,90, 1,06) C_{max} 0,99 (0,88, 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83, 1,02) ↔ Grazoprevīrs AUC 1,12 (0,97, 1,30) C_{max} 1,07 (0,83, 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87, 1,02) ↑ Takrolims AUC 1,43 (1,24, 1,64) C_{max} 0,60 (0,52, 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49, 1,94) (CYP3A inhibīcija)	Sākot vienlaicīgu lietošanu, ieteicams bieži novērtēt takrolima koncentrāciju asinīs, nieru darbības pārmaiņas un ar takrolimu saistītās blakusparādības. Terapijas laikā var būt nepieciešama rūpīga novērošana un iespējamā takrolima devas pielāgošana, jo takrolima līmenis var samazināties saistībā ar HCV klīrensu.
KINĀZES INHIBITORI		
Sunitinibs	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↑sunitinibs (iespējams zarnu <i>BCRP</i> inhibīcijas dēļ)	Vienlaicīga ZEPATIER un sunitiniba lietošana var paaugstināt sunitiniba koncentrāciju, izraisot ar sunitinibu saistītu blakusparādību riska pieaugumu. Lietot piesardzīgi; var būt nepieciešama sunitiniba devas pielāgošana.
OPIOĪDU AIZSTĀJTERAPIJA		
Buprenorfīns/naloksons		
(8 mg/2 mg vienreiz dienā)/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)	↔ Elbasvīrs AUC 1,22 (0,98, 1,52) C_{max} 1,13 (0,87, 1,46) C₂₄ 1,22 (0,99, 1,51) ↔ Buprenorfīns AUC 0,98 (0,89, 1,08) C_{max} 0,94 (0,82, 1,08) C₂₄ 0,98 (0,88, 1,09) ↔ Naloksons AUC 0,88 (0,76, 1,02) C_{max} 0,85 (0,66, 1,09)	Deva nav jāpielāgo.
(8-24 mg/2-6 mg vienreizēja deva)/ grazoprevīrs 200 mg vienreizēja deva)	↔ Grazoprevīrs AUC 0,80 (0,53, 1,22) C_{max} 0,76 (0,40, 1,44) C₂₄ 0,69 (0,54, 0,88) ↔ Buprenorfīns AUC 0,98 (0,81, 1,19) C_{max} 0,90 (0,76, 1,07)	
Metadons		
(20–120 mg vienreiz dienā)/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)	↔ R-metadons AUC 1,03 (0,92, 1,15) C_{max} 1,07 (0,95, 1,20) C₂₄ 1,10 (0,96, 1,26) ↔ S-metadons AUC 1,09 (0,94, 1,26) C_{max} 1,09 (0,95, 1,25) C₂₄ 1,20 (0,98, 1,47)	Deva nav jāpielāgo.

(20-150 mg vienreiz dienā)/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↔ R-metadons AUC 1,09 (1,02, 1,17) C_{max} 1,03 (0,96, 1,11) ↔ S-metadons AUC 1,23 (1,12, 1,35) C_{max} 1,15(1,07, 1,25)	
PERORĀLIE KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI		
Etinilestradiols (EE) / Levonorgestrels (LNG)		
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreiz dienā)	↔ EE AUC 1,01 (0,97, 1,05) C_{max} 1,10 (1,05, 1,16) ↔ LNG AUC 1,14 (1,04, 1,24) C_{max} 1,02 (0,95, 1,08)	Deva nav jāpielāgo.
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG vienreizēja deva)/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↔ EE AUC 1,10 (1,05, 1,14) C_{max} 1,05 (0,98, 1,12) ↔ LNG AUC 1,23 (1,15, 1,32) C_{max} 0,93 (0,84, 1,03)	
FOSFĀTU SAISTVIELAS		
Kalcija acetāts (2668 mg vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreizēja deva)/ grazoprevīrs (100 mg vienreizēja deva)	↔ Elbasvīrs AUC 0,92 (0,75, 1,14) C_{max} 0,86 (0,71, 1,04) C₂₄ 0,87 (0,70, 1,09) ↔ Grazoprevīrs AUC 0,79 (0,68, 0,91) C_{max} 0,57 (0,40, 0,83) C₂₄ 0,77 (0,61, 0,99)	Deva nav jāpielāgo.
Sevelamēra karbonāts (2400 mg vienreizēja deva)/ elbasvīrs (50 mg vienreizēja deva)/ grazoprevīrs (100 mg vienreizēja deva)	↔ Elbasvīrs AUC 1,13 (0,94, 1,37) C_{max} 1,07 (0,88, 1,29) C₂₄ 1,22 (1,02, 1,45) ↔ Grazoprevīrs AUC 0,82 (0,68, 0,99) C_{max} 0,53 (0,37, 0,76) C₂₄ 0,84 (0,71, 0,99)	
SEDATĪVIE LĪDZEKĻI		
Midazolāms (2 mg vienreizēja deva)/ grazoprevīrs (200 mg vienreiz dienā)	↔ Midazolāms AUC 1,34 (1,29, 1,39) C _{max} 1,15 (1,01, 1,31)	Deva nav jāpielāgo.
STIMULATORI		
Modafinils	Mijiedarbība nav pētīta. <i>Paredzams:</i> ↓ Elbasvīrs ↓ Grazoprevīrs (CYP3A vai P-gp indukcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Ja ZEPATIER lieto vienlaicīgi ar ribavirīnu, informācija par kontracepciju, grūtniecības testiem, grūtniecību, barošanu ar krūti un fertilitāti saistībā ar ribavirīnu ir attiecināma arī uz šo kombinēto shēmu (papildu informāciju skat. vienlaicīgi lietoto zāļu aprakstā).

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu / kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Lietojot ZEPATIER kombinācijā ar ribavirīnu, sievietēm ar reproduktīvo potenciālu vai viņu partneriem ārstēšanas laikā un noteiktu, ribavirīna zāļu aprakstā ieteiktu, laiku pēc ārstēšanas pabeigšanas, jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi ar ZEPATIER grūtniecēm nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti. Tā kā reproduktīvās spējas pētījumus dzīvniekiem ne vienmēr var attiecināt uz cilvēkiem, ZEPATIER drīkst lietot vienīgi tad, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai elbasvīrs vai grazoprevīrs un to metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētiskie dati dzīvniekiem liecina par elbasvīra un grazoprevīra izdalīšanos pienā. Jāpieņem lēmums vai nu pārtraukt barošanu ar krūti, vai pārtraukt vai atlikt ZEPATIER terapiju, ņemot vērā bērna ieguvumus no barošanas ar krūti un ieguvumus no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par elbasvīra un grazoprevīra ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par grazoprevīra vai elbasvīra nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti, ja grazoprevīra un elbasvīra ekspozīcija ir lielāka nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot ieteicamo klīnisko devu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ZEPATIER (ordinējot monoterapijā vai kombinācijā ar ribavirīnu) neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ZEPATIER terapijas laikā ir ziņots par nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

ZEPATIER drošumu vērtēja, pamatojoties uz trim placebo kontrolētiem pētījumiem un septiņiem nekontrolētiem 2. un 3. fāzes klīniskiem pētījumiem aptuveni 2 000 pētāmo personu ar hronisku C hepatītu un kompensētu aknu slimību (ar cirozi vai bez tās).

Klīniskajos pētījumos biežākās ziņotās blakusparādības (biežāk nekā 10% lietotāju) bija nogurums un galvassāpes. Būtiskas blakusparādības (sāpes vēderā, pārejošas išēmiskas lēkmes un anēmija) bija mazāk kā 1% pētāmo personu, kurām lietoja ZEPATIER kopā ar ribavirīnu vai bez tā. Ārstēšanu blakusparādību dēļ pilnībā izbeidza mazāk kā 1% pētāmo personu, kurām lietoja ZEPATIER kopā ar ribavirīnu vai bez tā. Būtisku blakusparādību un terapijas pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ pētāmajām personām ar kompensētu cirozi bija līdzīgs kā pētāmajām personām bez cirozes.

Pētot elbasvīru/grazoprevīru vienlaicīgi ar ribavīrīnu, visbiežāk novērotās blakusparādības elbasvīra/grazoprevīra + ribavīrīna kombinētās terapijas grupā atbilda zināmajam ribavīrīna blakusparādību profilam.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

Pacientiem, kuri lietoja ZEPATIER bez ribavīrīna 12 nedēļas, novēroja tālāk minētās blakusparādības. Turpmāk nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu grupai un biežumam.

Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) vai ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas, lietojot ZEPATIER*

Biežums	Blakusparādības
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi:</i>	
Bieži	samazināta ēstgriba
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Bieži	bezmiegs, nemiers, depresija
<i>Nervu sistēmas traucējumi:</i>	
Ļoti bieži	galvassāpes
Bieži	reibonis
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:</i>	
Bieži	slikta dūša, caureja, aizcietējumi, sāpes pakrūtē, sāpes vēderā, sausa mute, vemšana
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi:</i>	
Bieži	nieze, alopēcija
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	
Bieži	artralģija, mialģija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:</i>	
Ļoti bieži	nespēks
Bieži	astēnija, paaugstināta uzbudināmība

*Pamatojoties uz apvienotiem datiem par pacientiem, kuri 12 nedēļas ārstēti ar ZEPATIER bez ribavīrīna

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Laboratoriskās novirzes

Izmaiņas izvēlētajos laboratorijas rādītājos ir aprakstītas 4.tabulā.

4. tabula. Izvēlētās ārstēšanas pēkšņu laboratorisku noviržu gadījumā

Laboratorijas rādītāji	ZEPATIER* N=834 n (%)
ALAT (SV/ml)	
5,1-10,0 x NAR [†] (3 pakāpe)	6 (0,7%)
> 10,0 x NAR (4 pakāpe)	6 (0,7%)
Kopējais bilirubīns (mg/dl)	
2,6 – 5,0 x NAR (3 pakāpe)	3 (0,4%)
>5,0 x NAR (4 pakāpe)	0

*Pamatojoties uz apvienotiem datiem par pacientiem, kuri 12 nedēļas ārstēti ar ZEPATIER bez ribavirīna

[†]NAR: augšējā robeža saskaņā ar laboratorijas rādītājiem.

Vēlīni paaugstināts ALAT līmenis serumā

Kopā ar ribavirīnu vai bez tā lietota ZEPATIER klīniskos pētījumos neatkarīgi no ārstēšanas ilguma < 1% (13/1690) pētāmo personu paaugstinājās ALAT līmenis, NAR pārsniedzot vairāk nekā piecas reizes. Tas parasti notika ārstēšanas 8. nedēļā vai vēlāk (vidējais sākuma laiks - 10 nedēļas, diapazons 6 - 12 nedēļas). Šāda vēlīna ALAT līmeņa paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska. Vairumā gadījumu vēlīna ALAT līmeņa paaugstināšanās izzuda, turpinot ārstēšanu ar ZEPATIER, vai pēc ārstēšanas pabeigšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). ALAT līmenis biežāk vēlīni paaugstinājās pētāmām personām ar augstāku grazoprevīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Ārstēšanas ilgums neietekmēja vēlīnas ALAT līmeņa paaugstināšanās sastopamību. Ciroze nebija vēlīnas ALAT līmeņa paaugstināšanās riska faktors. Mazāk nekā 1% personu, kuras tika ārstētas ar ZEPATIER ar ribavirīnu vai bez tā, terapijas laikā paaugstinājās ALAT līmenis, >2,5 – 5 reizes pārsniedzot NAR; paaugstinātā ALAT līmeņa dēļ terapija netika pārtraukta nevienu reizi.

Pediatriskā populācija

Zepatier drošuma novērtējumu pediatriem pacientiem no 12 gadu vecuma pamato atklātā 2.b fāzes klīniskajā pētījumā iegūtie dati par 22 iekļautajiem pacientiem, kuri 12 nedēļas tika ārstēti ar Zepatier. Novērotās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas klīniskajos pētījumos par Zepatier lietošanu pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par ZEPATIER pārdozēšanu cilvēkiem ir ierobežota. Lielākā elbasvīra deva bija 200 mg vienu reizi dienā 10 dienas, bet vienreizējas devas gadījumā — 800 mg. Lielākā grazoprevīra deva bija 1000 mg vienu reizi dienā 10 dienas, bet vienreizējas devas gadījumā 1600 mg. Šajos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem blakusparādību biežums un smagums bija līdzīgs placebo grupās novērotajam.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams novērot, vai pacientam nerodas nelabvēlīgu reakciju pazīmes vai simptomi, un uzsākt piemērotu simptomātisku terapiju.

Ar hemodialīzi nav iespējams izvadīt elbasvīru vai grazoprevīru. Nav paredzams, ka elbasvīru un grazoprevīru būtu iespējams izvadīt ar peritoneālās dialīzes palīdzību.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi, pretvīrusu līdzekļi C hepatīta infekciju ārstēšanai, ATĶ kods: J05AP54.

Darbības mehānisms

ZEPATIER apvieno divus tiešas darbības pretvīrusu līdzekļus ar konkrētiem darbības mehānismiem un nepārklājošiem rezistences profiliem, vēršoties pret CHV vairākos vīrusa dzīves cikla posmos.

Elbasvīrs ir CHV NS5A inhibitors. NS5A ir nozīmīgs elements vīrusu RNS replikācijai un virionu komplektēšanai.

Grazoprevīrs ir CHV NS3/4A proteāzes inhibitors. Šī proteāze ir nepieciešama CHV kodēta poliproteīna proteolītiskai šķelšanai (par NS3, NS4A, NS4B, NS5A, un NS5B proteīnu nobriedušām formām) un ir nozīmīga vīrusu replikācijai. Bioķīmiskā pārbaudē grazoprevīrs nomāca 1.a, 1.b, 3. un 4. genotipa CHV rekombinanto NS3/4A proteāzes enzīmu proteolītisko aktivitāti, un IC₅₀ vērtības bija robežās no 4 līdz 690 pM.

Pretvīrusu iedarbība

Elbasvīra un grazoprevīra EC₅₀ vērtības pret pilna garuma himēriskiem replikoniem, kas atkodē NS5A vai NS3 sekvenču no atsaucē sekvenču un klīniskiem izolātiem, uzskaitītas 5. tabulā.

5. tabula. Elbasvīra un grazoprevīra aktivitāte GT1a, GT1b un GT4 atsaucē sekvenču un klīniskos izolātos replikonu šūnās

	Elbasvīrs	Grazoprevīrs
Atsaucē	EC ₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Klīniskie izolāti	EC ₅₀ mediāna (diapazons), 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
Testēto izolātu skaits: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Rezistence

Šūnu kultūrā

CHV replikoni ar samazinātu jutību pret elbasvīru un grazoprevīru ir selektēti 1.a, 1.b, un 4. genotipa šūnu kultūrās.

Attiecībā uz elbasvīru CHV 1.a genotipa replikoniem atsevišķas NS5A substitūcijas Q30D/E/H/R, L31M/V un Y93C/H/N elbasvīra pretvīrusu iedarbību pavājināja 6 - 2000 reižu. 1.b genotipa replikoniem atsevišķas NS5A substitūcijas L31F un Y93H elbasvīra pretvīrusu iedarbību pavājināja 17 reizes. 4. genotipa replikoniem atsevišķas NS5A substitūcijas L30S, M31V un Y93H elbasvīra pretvīrusu iedarbību pavājināja 3 - 23 reizes. Kopumā CHV 1.a, 1.b vai 4. genotipam ar rezistenci pret elbasvīru saistītu substitūciju kombinācijas vēl vairāk pavājināja elbasvīra pretvīrusu iedarbību.

Attiecībā uz grazoprevīru 1.a genotipa CHV replikoniem atsevišķas NS3 substitūcijas D168A/E/G/S/V pavājināja grazoprevīra pretvīrusu iedarbību 2 - 81 reizi. 1.b genotipa replikoniem atsevišķas NS3 substitūcijas F43S, A156S/T/V un D168A/G/V pavājināja grazoprevīra pretvīrusu iedarbību 3 - 375 reizes. 4. genotipa replikoniem atsevišķas NS3 substitūcijas D168A/V pavājināja grazoprevīra pretvīrusu iedarbību 110 - 320 reižu. Kopumā CHV 1.a, 1.b, vai 4. genotipa replikoniem ar rezistenci pret grazoprevīru saistītu substitūciju kombinācijas vēl vairāk pavājināja grazoprevīra pretvīrusu iedarbību.

Klīniskos pētījumos

Apvienotā analīzē no pētāmām personām, kas 2. un 3. fāzes klīniskos pētījumos ārstētas ar elbasvīru/grazoprevīru vai elbasvīru + grazoprevīru saturošām shēmām kopā ar ribavirīnu vai bez tā, rezistences analīzes veica 50 pētāmām personām, kurām konstatēta virusoloģiska neveiksme un ir pieejami sekvenču dati (sešas ar virusoloģisku neveiksmi ārstēšanas laikā, 44 ar recidīvu pēc ārstēšanas).

Ar ārstēšanu saistītas substitūcijas, kas novērotas šo pētāmo personu vīrusu populācijās, atbilstoši genotipam ir parādītas 6. tabulā. Ar ārstēšanu saistītas substitūcijas konstatēja abu pret CHV vērsto zāļu mērķiem 23/37 (62%) ar 1.a genotipa vīrusu inficētām, 1/8 (13%) ar 1.b genotipa vīrusu inficētām un 2/5 (40%) ar 4. genotipa vīrusu inficētām pētāmām personām.

6. tabula. Ar ārstēšanu saistītas aminoskābju substitūcijas ZEPATIER ar vai bez ribavirīna apkopotā 2. un 3. fāzes klīnisko pētījumu analīzē

Mērķis	Konstatētās aminoskābju substitūcijas	1.a genotips N = 37 % (n)	1.b genotips N = 8 % (n)	4. genotips N = 5 % (n)
NS5A	Jebkura no šīm NS5A substitūcijām: 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	Jebkura no šīm NS3 substitūcijām: 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)

*NS5A atsaucies secības 28. aminoskābes pozīcijā ir M (1.a genotips) un L (1.b genotips un 4.a un 4.d genotips).

†NS5A atsaucies secības 31. aminoskābes pozīcijā ir L (1.a genotips un 1.b genotips) un M (4.a un 4.d genotips).

‡NS5A atsaucies secības 58. aminoskābes pozīcijā ir H (1.a genotips) un P (1.b, genotips un 4.a un 4.d genotips).

Krusteniskā rezistence

Elbasvīrs *in vitro* darbojas pret 1.a genotipa NS5A substitūcijām M28V un Q30L, 1.b genotipa substitūcijām L28M/V, R30Q, L31V, Y93C un 4. genotipa substitūciju M31V, kas nosaka rezistenci pret citiem NS5A inhibitoriem. Kopumā citas NS5A substitūcijas, kas nosaka rezistenci pret NS5A inhibitoriem, var noteikt arī rezistenci pret elbasvīru. NS5A substitūcijas, kas nosaka rezistenci pret elbasvīru, var pavājināt arī citu NS5A inhibitoru pretvīrusu iedarbību.

In vitro grazoprevīrs darbojas pret šādām 1.a genotipa NS3 substitūcijām, kas nosaka rezistenci pret citiem NS3/4A proteāzes inhibitoriem: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. *In vitro* grazoprevīrs darbojas pret šādām 1.b genotipa NS3 substitūcijām, kas nosaka rezistenci pret citiem NS3/4A proteāzes

inhibitoriem: 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. Dažas NS3 substitūcijas A156 un D168 pozīcijā nosaka grazoprevīra, kā arī citu NS3/4A proteāzes inhibitoru pretvīrusu iedarbības pavājināšanos.

Ar rezistenci pret NS5B inhibitoriem saistītās substitūcijas neietekmē elbasvīra vai grazoprevīra aktivitāti.

Ar rezistenci saistītu substitūciju saglabāšanās

Ar elbasvīra un grazoprevīra terapiju saistīto attiecīgi NS5A un NS3 aminoskābju substitūciju saglabāšanos 2. un 3. fāzes pētījumos vērtēja, izmantojot populācijas (vai Sanger) sekvencēšanu, tādām ar 1. genotipa vīrusu inficētām pētāmām personām, kuru vīrusam bija konstatēta ar ārstēšanu saistīta rezistenci nosakoša substitūcija zāļu mērķī un kurām bija pieejami dati par vismaz 24 nedēļām pēc ārstēšanas.

Vīrusu populācijas ar ārstēšanu saistītām NS5A rezistenci nosakošām substitūcijām parasti bija noturīgākas nekā NS3 rezistenci nosakošās substitūcijas. Starp pētāmām personām, kuras inficētas ar 1.a genotipa vīrusu, ar NS5A rezistenci saistītās substitūcijas 12. novērošanas nedēļā nosakāmā līmenī saglabājās 95% personu (35/37), bet 24. novērošanas nedēļā - 100% personu (9/9). Starp pētāmām personām, kuras inficētas ar 1.b genotipa vīrusu, ar NS5A rezistenci saistītās substitūcijas 12. novērošanas nedēļā nosakāmā līmenī saglabājās 100% personu (7/7), bet 24. novērošanas nedēļā - 100% personu (3/3).

Starp pētāmām personām, kuras inficētas ar 1.a genotipa vīrusu, ar NS3 rezistenci saistītās substitūcijas 24. novērošanas nedēļā nosakāmā līmenī saglabājās 31% personu (4/13). Starp pētāmām personām, kuras inficētas ar 1.b genotipa vīrusu, ar NS3 rezistenci saistītās substitūcijas 24. novērošanas nedēļā nosakāmā līmenī saglabājās 50% personu (1/2).

Tā kā ar 4. genotipa vīrusiem inficētu pētāmo personu, kurām radušās ar ārstēšanu saistītās NS3 un NS5A rezistenci nosakošās substitūcijas, skaits ir ierobežots, ar ārstēšanu saistīto substitūciju saglabāšanās tendenci šiem genotipiem nav iespējams noteikt.

Vīrusu, kas satur ar ZEPATIER rezistenci saistītās substitūcijas, rašanās vai saglabāšanās ilgtermiņa klīniskā ietekme nav zināma.

Sākotnējā CHV polimorfisma ietekme uz atbildes reakciju pret ārstēšanu

Apvienotās analīzēs pētāmām personām, kuras sasniedza SVR12 vai atbilda virusoloģiskas neveiksmes kritērijiem, vērtēja NS5A polimorfisma (tai skaitā M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D, and Y93C/H/N) un NS3 polimorfisma (substitūcijas 36., 54., 55., 56., 80., 107., 122., 132., 155., 156., 158., 168., 170. un 175. pozīcijā), kuru dēļ attiecīgi elbasvīra un grazoprevīra pretvīrusu iedarbība *in vitro* samazinājās vairāk nekā piecas reizes, izplatību un ietekmi. Informācija par novērotajām atbildes reakcijas uz ārstēšanu atšķirībām atbilstoši terapijas shēmai konkrētās pacientu populācijās sākotnēji esoša vai neesoša NS5A vai NS3 polimorfisma gadījumā ir apkopota 7. tabulā.

7. tabula. SVR ar 1.a vai 1.b genotipa vīrusu inficētām vai iepriekš ārstētām ar 4. genotipa vīrusu inficētām pētāmām personām ar sākotnēju NS5A vai NS3 polimorfismu

	SVR12 atbilstoši terapijas shēmai			
	ZEPATIER, 12 nedēļas		ZEPATIER + RBV, 16 nedēļas	
Pacientu populācija	Pētāmās personas bez sākotnēja NS5A polimorfisma,* % (n/N)	Pētāmās personas ar sākotnēju NS5A polimorfismu,* % (n/N)	Pētāmās personas bez sākotnēja NS5A polimorfisma,* % (n/N)	Pētāmās personas ar sākotnēju NS5A polimorfismu,* % (n/N)
1.a genotips [†]	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
1.b genotips [‡]	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Pētāmās personas bez sākotnēja NS3 polimorfisma, [¶] % (n/N)	Pētāmās personas ar sākotnēju NS3 polimorfismu, [¶] % (n/N)		
4. genotips (iepriekš ārstēti pacienti) [#]	86% (25/29)	100% (7/7)		
*NS5A polimorfisms (kas izraisa elbasvīra iedarbīguma samazināšanos vairāk nekā piecas reizes) ietvēra M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D un Y93C/H/N				
[†] Ar 1.a genotipa vīrusu inficētu pētāmo personu, kurām sākotnēji konstatēti ar rezistenci saistīti NS5A polimorfismi kopējā izplatība apvienotajās analīzēs bija 7% (55/825)				
[‡] Ar 1.b genotipa vīrusu inficētu pētāmo personu, kurām sākotnēji konstatēti ar rezistenci saistīti NS5A polimorfismi, kopējā izplatība apvienotajās analīzēs bija 14% (74/540)				
[¶] Izvērtētie NS3 polimorfisma veidi bija aminoskābju substitūcija 36., 54., 55., 56., 80., 107., 122., 132., 155., 156., 158., 168., 170. un 175. pozīcijā				
[#] Ar 4. genotipa vīrusu inficētu pētāmo personu, kurām sākotnēji konstatēti ar rezistenci saistīti NS3 polimorfismi, kopējā izplatība apvienotajās analīzēs bija 19% (7/36)				

Klīniskā efektivitāte un drošums

Elbasvīra/grazoprevīra (vienlaikus lietojot fiksētas devas kombināciju; EBR/GZR) vai elbasvīra + grazoprevīra (vienlaikus lietojot kā atsevišķus līdzekļus; EBR + GZR) drošumu un efektivitāti vērtēja 8 klīniskajos pētījumos ar pieaugušajiem un 1 klīniskajā pētījumā ar bērniem, šīs zāles lietojot aptuveni 2000 pētāmām personām (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Ar ZEPATIER veiktie pētījumi

Pētījums	Populācija	Pētījuma grupas un ilgums (Ārstēto pētāmo personu skaits)	Papildu informācija par pētījumu
C-EDGE TN (dubultmaskēts)	1., 4., 6. GT Iepriekš neārstēti pacienti ar cirozi vai bez tās	• EBR/GZR* 12 nedēļas (N=316) • Placebo 12 nedēļas (N=105)	Ar placebo kontrolēts pētījums, kurā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 3:1, lai saņemtu: EBR/GZR 12 nedēļas (tūlītējas ārstēšanas grupa [TĀG]) vai placebo 12 nedēļas, pēc tam 12 nedēļas nemaskēti lietojot EBR/GZR (atliktās ārstēšanas grupa (AĀG))
C-EDGE COINFECTION (atklāts)	1., 4., 6. GT Iepriekš neārstēti pacienti ar cirozi vai bez tās CHV/HIV-1 koinfekcija	• EBR/GZR 12 nedēļas (N=218)	
C-SURFER (dubultmaskēts)	1. GT Iepriekš neārstēti vai iepriekš ārstēti pacienti ar cirozi vai bez tās Hroniska nieru slimība	• EBR* + GZR* 12 nedēļas (N=122) • Placebo 12 nedēļas (N=113)	Ar placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās pētāmās personas ar HNS 4. stadijā (eGFĀ 15–29 ml/min/1,73 m ²) vai 5. stadijā (eGFĀ < 15 ml/min/1,73 m ²), arī pētāmās personas, kurām veica hemodialīzi, Pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 1:1 vienā no šādām ārstēšanas grupām: EBR/GZR 12 nedēļas (TĀG) vai placebo 12 nedēļas, pēc tam 12 nedēļas nemaskēti lietojot EBR + GZR (AĀG). Turklāt 11 pētāmās personas 12 nedēļas saņēma nemaskētu EBR + GZR terapiju (intensīvās PK grupa).

Pētījums	Populācija	Pētījuma grupas un ilgums (Ārstēto pētāmo personu skaits)	Papildu informācija par pētījumu
C-WORTHY (atklāts)	1., 3. GT Iepriekš neārstēti pacienti ar cirozi vai bez tās Iepriekš ārstēti pacienti bez atbildes reakcijas un ar cirozi vai bez tās Iepriekš neārstēti pacienti ar CHV/HIV-1 koinfekciju bez cirozes	• EBR* + GZR* 8, 12 vai 18 nedēļas (attiecīgi N=31, 136 un 63) • EBR* + GZR* + RBV[†] 8, 12 vai 18 nedēļas (attiecīgi N=60, 152 un 65)	Vairāku grupu daudzpakāpju pētījums. Pētāmās personas ar 1. b GT infekciju, bet bez cirozes, tika randomizētas attiecībā 1:1, lai 8 nedēļas saņemtu EBR + GZR kopā ar RBV vai bez tā. TN pētāmās personas ar 3. GT infekciju, bet bez cirozes, tika randomizētas, lai 12 vai 18 nedēļas saņemtu EBR + GZR kopā ar RBV. TN pētāmās personas ar 1. GT infekciju un ar cirozi vai bez tās (ar vienlaicīgu CHV/HIV-1 infekciju vai bez tās) vai pētāmās personas, kurām nebija bijusi atbildes reakcija uz peg-IFN + RBV, tika randomizētas, lai saņemtu EBR + GZR kopā ar RBV vai bez tā 8, 12 vai 18 nedēļas.
C-SCAPE (atklāts)	4., 6. GT Iepriekš neārstēti pacienti bez cirozes	• EBR* + GZR* 12 nedēļas (N=14) • EBR* + GZR* + RBV[†] 12 nedēļas (N=14)	Pētāmās personas tika randomizētas pētījuma grupās attiecībā 1:1.
C-EDGE TE (atklāts)	1., 4., 6. GT Iepriekš ārstēti pacienti ar cirozi vai bez tās un ar CHV/HIV-1 koinfekciju vai bez tās	• EBR/GZR 12 vai 16 nedēļas (attiecīgi N=105 un 105) • EBR/GZR + RBV[†] 12 vai 16 nedēļas (attiecīgi N=104 un 106)	Pētāmās personas tika randomizētas pētījuma grupās attiecībā 1:1:1:1.
C-SALVAGE (atklāts)	1. GT Iepriekš veikta ārstēšana ar CHV proteāzes inhibitoru saturušu shēmu, [‡] ar cirozi vai bez tās	• EBR* + GZR* + RBV[†] 12 nedēļas (N=79)	Pētāmās personas, kurām iepriekš bija neveiksmīga ārstēšana ar boceprevīru, simeprevīru vai telaprevīru kombinācijā ar peg-IFN + RBV, saņēma EBR + GZR kopā ar RBV 12 nedēļas.

Pētījums	Populācija	Pētījuma grupas un ilgums (Ārstēto pētāmo personu skaits)	Papildu informācija par pētījumu
C-EDGE COSTAR (dubultmaskēts)	GT 1, 4, 6 TN ar cirozi vai bez tās Opiātu agonistu terapija	- EBR/GZR 12 nedēļas (N=201) - Placebo 12 nedēļas (N=100)	Ar placebo kontrolēts pētījums, kurā pētāmās personas tika randomizētas attiecībā 2:1, lai 12 nedēļas lietotu EBR/GZR (TĀG) vai lai 12 nedēļas lietotu placebo, pēc tam 12 nedēļas nemaskēti lietojot EBR/GZR (AĀG). Pētāmās personas netika izslēgtas vai nepārtrauca pētījumu, pamatojoties uz pozitīvu narkotisko vielu testu urīnā.
MK-5172A-079 (atklāts)	GT 1, 4 TN vai TE pediatriskas pētāmās personas	EBR/GZR 12 nedēļas (N=22)	Nerandomizēts atklāts vienas grupas pētījums par vēl neārstētiem vai jau ārstētiem bērniem, iesaistot 22 pētāmās personas vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kurām bija hronisks 1. GT C hepatīts (HCH) vai četras infekcijas bez cirozes un kuras 12 nedēļas saņēma EBR/GZR.

GT = genotips

TN = iepriekš neārstēti pacienti

TE = iepriekš ārstēti pacienti (iepriekš bijusi neveiksmīga ārstēšana ar interferonu [IFN] vai alfa peginterferonu [peg-IFN] kopā ar ribavīrinu (RBV) vai bez tā vai arī bijusi iepriekš veiktās ārstēšanas nepanesamība)

* EBR = 50 mg elbasvīra; GZR = 100 mg grazoprevīra; EBR/GZR= vienlaikus lietojot kā fiksētas devas kombināciju; EBR + GZR = lietoti vienlaicīgi kā atsevišķi līdzekļi

†RBV lietoja 800 - 1400 mg kopējā dienas devā atbilstoši ķermeņa masai (skatīt 4.2. apakšpunktu)

‡Iepriekš bijusi neveiksmīga ārstēšana ar boceprevīru, telaprevīru vai simeprevīru kombinācijā ar peg-IFN + RBV

Noturīga virusoloģiska atbildes reakcija (*SVR – sustained virologic response*) bija primārais mērķa kritērijs visos pētījumos, un tā bija definēta kā CHV RNS zem kvantitatīvas noteikšanas apakšējās robežas (*LLOQ (lower limit of quantification)*): 15 CHV RNS SV/ml, izņemot C-WORTHY un C-SCAPE [25 CHV RNS SV/ml]) 12 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas (*SVR12*).

Pētāmo personu, kuras bija inficētas ar 1.b/1. genotipa vīrusiem, vidējais vecums bija 55 gadi (diapazonā no 22 līdz 82); 61% bija vīrieši, 60% bija baltās rases pārstāvji; 20% bija melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi; 6% bija spāņu izcelsmes vai latīņamerikāņi; 82% personu bija iepriekš neārstētas; 18% personu bija iepriekš ārstētas; vidējais ķermeņa masas indekss bija 26 kg/m²; 64% sākotnējais CHV RNS līmenis pārsniedza 800 000 SV/ml; 22% bija ciroze; 71% bija ne-C/C IL28B alēles (CT vai TT); 18% bija CHV/HIV-1 koinfekcija.

9. tabulā parādīti ārstēšanas iznākumi ar 1.b genotipa vīrusu inficētām personām, kas saņēmušas 12 nedēļas ilgu terapiju ar elbasvīru/grazoprevīru.

9. tabula. SVR ar 1.b genotipa[†] vīrusu inficētām pētāmām personām[¶]

Sākotnējie rādītāji	SVR
	EBR kopā ar GZR 12 nedēļas (N=312)
SVR kopumā	96% (301/312)
Iznākums pētāmām personām bez SVR	
Virusoloģiska neveiksme ārstēšanās laikā*	0% (0/312)
Recidīvs	1% (4/312)
Cits [‡]	2% (7/312)
SVR atbilstoši cirozes statusam	
Bez cirozes	95% (232/243)
Ar cirozi	100% (69/69)

[†]Iekļautas četras pētāmās personas, kuras inficētas ar 1. genotipa apakštipu, kas nav ne 1.a, ne 1.b.

[¶]Iekļautas pētāmās personas no C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY un C-SURFER.

*Iekļautas pētāmās personas ar virusoloģisku uzliesmojumu.

[‡]Cits: iekļautas pētāmās personas, kuras pārtrauca ārstēšanu blakusparādību dēļ, nozudušas novērošanas laikā vai izslēgtas no pētījuma.

Pētāmo personu, kuras bija inficētas ar 1.a genotipa vīrusu, vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazonā no 19 līdz 76); 71% bija vīrieši, 71% bija baltās rases pārstāvji; 22% bija melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi; 9% bija spāņu izcelsmes vai latīņamerikāņi; 74% personu bija iepriekš neārstētas; 26% personu bija iepriekš ārstētas; vidējais ķermeņa masas indekss bija 27 kg/m²; 75% sākotnējais CHV RNS līmenis pārsniedza 800 000 SV/ml; 23% bija ciroze; 72% bija ne-C/C IL28B alēles (CT vai TT); 30% bija CHV/HIV-1 koinfekcija.

10. tabulā parādīti ārstēšanas iznākumi ar 1.a genotipa vīrusu inficētām personām, kuras saņēmušas 12 nedēļu ilgu terapiju ar elbasvīru/grazoprevīru vai 16 nedēļu ilgu terapiju ar elbasvīru/grazoprevīru un ribavirīnu.

10. tabula. SVR ar 1.a genotipa vīrusu inficētām pētāmām personām[¶]

Sākotnējie raksturlielumi	SVR	
	EBR kopā ar GZR 12 nedēļas N=519	EBR kopā ar GZR + RBV 16 nedēļas N=58
SVR kopumā	93% (483/519)	95% (55/58)
Iznākums pētāmām personām bez SVR		
Virusoloģiska neveiksme ārstēšanās laikā*	1% (3/519)	0% (0/58)
Recidīvs	4% (23/519)	0% (0/58)
Cits [‡]	2% (10/519)	5% (3/58)
SVR atbilstoši cirozes statusam		
Bez cirozes	93% (379/408)	92% (33/36)
Ar cirozi	94% (104/111)	100% (22/22)
SVR atbilstoši sākotnējam ar NS5A rezistenci saistītam polimorfisma statusam ^{†, §}		
Nav	97% (464/476)	100% (51/51)
Ir	53% (16/30)	100% (4/4)
SVR atbilstoši sākotnējam CHV RNS		
≤ 800 000 SV/ml	98% (135/138)	100% (9/9)
> 800 000 SV/ml	91% (348/381)	94% (46/49)

[¶]Ietver pētāmās personas no C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY un C-SURFER.

*Ietver pētāmās personas ar virusoloģisku uzliesmojumu.

[‡]Cits ietver pētāmās personas, kuras pārtraukušas ārstēšanu nevēlamas blakusparādības dēļ, nozudušas novērošanas laikā vai izslēgtas no pētījuma.

[†]Ietver pētāmās personas ar sākotnējiem sekvences datiem, kuri sasniedza SVR12 vai atbilda virusoloģiskas neveiksmes kritērijiem.

[§]GT1.a NS5A polimorfismi: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D un Y93C/H/N.

Pētāmo personu, kuras bija inficētas ar 4. genotipa vīrusu, vecuma mediāna bija 51 gads (diapazonā no 28 līdz 75); 66% bija vīrieši, 88% bija baltās rases pārstāvji; 8% bija melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi; 11% bija spāņu izcelsmes vai latīņamerikāņi; 77% personu bija iepriekš neārstētas; 23% personu bija iepriekš ārstētas; vidējais ķermeņa masas indekss bija 25 kg/m²; 56% sākotnējais CHV RNS līmenis pārsniedza 800 000 SV/ml; 22% bija ciroze; 73% bija ne-C/C IL28B alēles (CT vai TT); 40% bija CHV/HIV-1 koinfekcija.

11. tabulā parādīti ārstēšanas iznākumi ar 4. genotipa vīrusu inficētām personām, kuras saņēmušas 12 nedēļu ilgu terapiju ar elbasvīru/grazoprevīru vai 16 nedēļu ilgu terapiju ar elbasvīru/grazoprevīru un ribavirīnu.

11. tabula. SVR ar 4. genotipa vīrusu inficētām pētāmām personām[†]

Sākotnējie raksturlielumi	SVR	
	EBR kopā ar GZR 12 nedēļas N=65	EBR kopā ar GZR + RBV 16 nedēļas N=8
SVR kopumā	94% (61/65)	100% (8/8)
Iznākums pētāmām personām bez SVR		
Virusoloģiska neveiksme ārstēšanās laikā*	0% (0/65)	0% (0/8)
Recidīvs [†]	3% (2/65)	0% (0/8)
Cits [‡]	3% (2/65)	0% (0/8)
SVR atbilstoši cirozes statusam		
Bez cirozes [§]	96% (51/53)	100% (4/4)
Ar cirozi	83% (10/12)	100% (4/4)
SVR atbilstoši sākotnējam CHV RNS		
≤ 800 000 SV/ml [‡]	93% (27/29)	100% (3/3)
> 800 000 SV/ml [†]	94% (34/36)	100% (5/5)

[†]Ietver pētāmās personas no C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE un C-SCAPE.

*Ietver pētāmās personas ar virusoloģisku uzliesmojumu.

[†]Abām pētāmajām personām ar recidīvu sākotnējais CHV RNS bija > 800 000 SV/ml.

[‡]Abām pētāmajām personām, kuras nesasniedza SVR citu iemeslu dēļ nekā virusoloģiska neveiksme, sākotnējais CHV RNS bija ≤ 800 000 SV/ml.[§]Ietver vienu pētāmo personu ar cirozes statusu “nezināms” pētījumā C-SCAPE.

Klīniskais pētījums pacientiem ar 1. genotipa C hepatīta vīrusa infekciju un progresējošu hronisku nieru slimību

Pētījumā C-SURFER SVR kopumā sasniedza 94% (115/122) pētāmo personu, kuras saņēma EBR + GZR 12 nedēļas.

Pediātriskā populācija

ZEPATIER efektivitāte ir vērtēta atklātā klīniskajā pētījumā ar 22 pētāmajām personām vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuras 12 nedēļas saņēma ZEPATIER. No piedalīšanās pētījumā tika izslēgtas pētāmās personas ar 1.a GT CHV, kurām pētījuma sākumā bija vismaz viena NS5A rezistenci nosakoša substitūcija.

Šajā pētījumā 12 nedēļas ar ZEPATIER tika ārstētas vēl neārstētas vai jau ārstētas 12 līdz < 18 gadus vecas pētāmās personas, kurām bija 1. vai 4. genotipa HCH bez cirozes. Pacientu vecuma mediāna bija 13,5 gadi (diapazons 12–17), 50 % pacientu bija meitenes, 95 % pacientu bija baltādaini, pacientu ķermeņa masas diapazons bija 28,1–96,5 kg, 95,5 % pacientu bija 1. un 4,5 % pacientu bija 4. vīrusa genotips, 63,6 % pacientu vēl nebija ārstēti, 36,4 % jau bija ārstēti un 45,5 % CHV RNS sākotnējais līmenis bija augstāks par 800 000 SV/ml. SVR12 kopējā sastopamība bija 100 % (22/22). Šajā pētījumā novērotais drošums, farmakokinētikas rādītāji un efektivitāte bija līdzīga tai, kas novērota pētījumos ar pieaugušajiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc elbasvīra/grazoprevīra lietošanas ar CHV inficētām pētāmām personām elbasvīra maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta ar mediāno T_{max} 3 stundas (diapazonā no 3 līdz 6 stundām); grazoprevīra maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta ar mediāno T_{max} 2 stundas (diapazonā no 30 minūtēm līdz 3 stundām). Absolutā biopieejamība elbasvīram paredzama 32%. Absolutā

biopieejamība grazoprevīram pēc vienreizējas 200 mg devas ir diapazonā no 15% līdz 27% un pēc vairākkārtējas 200 mg devas ir diapazonā no 20% līdz 40%.

Relatīvi salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, vienreizējas elbasvīra/grazoprevīra devas lietošana kopā ar treknu (900 kcal, 500 kcal no taukiem) maltīti veselām pētāmām personām izraisīja elbasvīra $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} samazināšanos attiecīgi par aptuveni 11% un 15% un grazoprevīra $AUC_{0-\infty}$ un C_{max} palielināšanos attiecīgi aptuveni 1,5 un 2,8 reizes. Šīs elbasvīra un grazoprevīra iedarbības atšķirības nav klīniski nozīmīgas, tādēļ elbasvīru/grazoprevīru var lietot neatkarīgi no uztura.

Elbasvīra farmakokinētika veselām un ar CHV inficētām pētāmām personām ir līdzīga. Grazoprevīra ekspozīcija pēc perorālas lietošanas ar CHV inficētām personām ir aptuveni divas reizes lielāka nekā veselām pētāmām personām. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanu ar CHV inficētām pētāmām personām bez cirozes, elbasvīra ģeometriskais vidējais līdzsvara stāvokļa AUC_{0-24} un C_{max} , lietojot 50 mg, bija attiecīgi 2180 nM•hr un 137 nM; grazoprevīra ģeometriskais vidējais līdzsvara stāvokļa AUC_{0-24} un C_{max} , lietojot 100 mg, bija attiecīgi 1860 nM•hr un 220 nM. Pēc elbasvīra/grazoprevīra lietošanas vienreiz dienā ar CHV inficētām pētāmām personām grazoprevīrs un elbasvīrs līdzsvara koncentrāciju sasniedza aptuveni sešu dienu laikā.

Izkliede

Elbasvīrs un grazoprevīrs plaši (attiecīgi >99,9% un 98,8%) saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām. Gan elbasvīrs, gan grazoprevīrs saistās ar cilvēka seruma albumīnu un α 1-skābo glikoproteīnu. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām nav būtiski izmainīta.

Eliminācija

Ģeometriskais vidējais šķietamais terminālais pusperiods (ģeometriskais vidējais variāciju koeficients %) ir aptuveni 24 stundas (24%), lietojot 50 mg elbasvīra un aptuveni 31 stunda (34%), lietojot 100 mg grazoprevīra ar CHV inficētām pētāmām personām.

Biotransformācija

Elbasvīrs un grazoprevīrs daļēji tiek eliminēti oksidatīvā metabolisma veidā, ko īsteno galvenokārt CYP3A. Ne elbasvīra, ne grazoprevīra cirkulējoši metabolīti cilvēka plazmā nav konstatēti.

Izvadīšana

Elbasvīra un grazoprevīra primārais eliminācijas ceļš ir ar izkārnījumiem; izkārnījumos konstatēja gandrīz visu (>90%) radioloģiski iezīmēto devu, salīdzinot ar <1% urīnā.

Linearitāte/nelinearitāte

Lietojo 5 - 100 mg vienreiz dienā, elbasvīra farmakokinētika bija aptuveni proporcionāla devai. Lietojot 10 - 800 mg vienreiz dienā ar CHV inficētām pētāmām personām, grazoprevīra farmakokinētika palielinājās vairāk nekā proporcionāli devai.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Nieru darbības traucējumi

Salīdzinot ar CHV neinficētām pētāmām personām ar normālu nieru darbību ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²), ar CHV neinficētām pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²), kurām neveic dialīzi, elbasvīra un grazoprevīra AUC vērtības bija palielinājušās attiecīgi par 86% un 65%. Salīdzinot ar pētāmām personām, kurām ir normāla nieru darbība, ar CHV neinficētām pētāmām personām, kurām ir no dialīzes atkarīgi smagi nieru darbības traucējumi, grazoprevīra un elbasvīra AUC vērtības nemainījās. Dializāta paraugos elbasvīra

koncentrāciju kvantitatīvi noteikt nebija iespējams. Četrus stundu ilga dialīzes seansa laikā dializātā konstatēja mazāk nekā 0,5% grazoprevīra.

Salīdzinot ar grazoprevīra AUC pētāmām personām bez smagiem nieru darbības traucējumiem, populācijas farmakokinētikas analīzē ar CHV inficētām pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem elbasvīra un grazoprevīra AUC bija par attiecīgi 25% un 10% lielāks no dialīzes atkarīgām personām un par attiecīgi 46% un 40% lielāks, ja persona nav atkarīga no dialīzes.

Aknu darbības traucējumi

Ar CHV neinficētām pētāmām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas [CP-A], punktu skaits 5 – 6) elbasvīra AUC_{0-inf} bija samazinājies par 40% un grazoprevīra līdzsvara stāvokļa AUC_{0-24} bija palielinājies par 70%, salīdzinot ar atbilstošām veselām pētāmām personām.

Ar CHV neinficētām pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas [CP-B], punktu skaits 7 – 9) un ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas [CP-C], punktu skaits 10 – 15) elbasvīra AUC samazinājās par attiecīgi 28% un 12%, bet grazoprevīra līdzsvara stāvokļa AUC_{0-24} palielinājās attiecīgi 5 un 12 reizes, salīdzinot ar atbilstošām veselām pētāmām personām (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Populācijas FK analīzēs ar CHV inficētiem 2. un 3. fāzes pētījumos iekļautiem pacientiem pierādīts, ka ar CHV inficētiem pacientiem ar kompensētu cirozi (visiem CP-A pakāpe) grazoprevīra līdzsvara stāvokļa AUC_{0-24} palielinājās par aptuveni 65%, salīdzinot ar CHV inficētiem pacientiem bez cirozes, bet elbasvīra līdzsvara stāvokļa AUC bija līdzīgs (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Elbasvīra un grazoprevīra farmakokinētika ir vērtēta 22 pediatriskām pētāmajām personām no 12 gadu vecuma, kuras saņēma ZEPATIER dienas devas (50 mg elbasvīra un 100 mg grazoprevīra). Elbasvīra un grazoprevīra iedarbība pediatriskām personām bija līdzīga tai, kas novērota pieaugušajiem.

Vismaz 12 gadus vecām pētāmajām personām pēc 50 mg elbasvīra devu lietošanas ģeometriskās vidējais AUC_{0-24} un C_{max} līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 2410 nM•h un 190 nM, un pēc 100 mg grazoprevīra devu lietošanas ģeometriskais vidējais līdzsvara stāvoklis AUC_{0-24} un C_{max} bija attiecīgi 1450 nM•h un 246 nM.

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīzēs aprēķināts, ka elbasvīra un grazoprevīra AUC par 65 gadiem vecākām pētāmām personām salīdzinājumā ar jaunām pētāmām personām ir attiecīgi par 16% un 45% lielāks. Šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas; tādēļ vecuma dēļ elbasvīra/grazoprevīra deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzēs aprēķināts, ka grazoprevīra un elbasvīra AUC sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem ir par attiecīgi 30% un 50% lielāks. Šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas, tādēļ dzimuma dēļ elbasvīra/grazoprevīra deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ķermeņa masa/ĶMI

Populācijas farmakokinētikas analīzēs ķermeņa masa elbasvīra farmakokinētiku neietekmēja. Aprēķināts, ka pētāmām personām, kuras sver 53 kg, grazoprevīra AUC ir par 15% lielāks nekā personām, kuras sver 77 kg. Šī izmaiņa attiecībā uz grazoprevīru nav klīniski nozīmīga. Tādēļ, ņemot vērā ķermeņa masu/ĶMI, elbasvīra/grazoprevīra deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rase/etniskā piederība

Populācijas farmakokinētikas analīzēs aprēķināts, ka elbasvīra un grazoprevīra AUC aziātiem salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem ir par attiecīgi 15% un 50% lielāks. Populācijas farmakokinētikas aprēķini par elbasvīra un grazoprevīra iedarbību baltās rases pārstāvjiem un melnās

rases pārstāvjiem/afroamerikāņiem bija līdzīgi. Šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas, tādēļ rases/etniskās piederības dēļ elbasvīra/grazoprevīra deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos ar grazoprevīru vai elbasvīru iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Neklīniskajos pētījumos ietekmi novēroja tikai tad, ja iedarbība būtiski pārsniedz maksimālo iedarbību cilvēka organismā, un tas liecina, ka tās nozīmīgums attiecībā uz klīnisku izmantošanu ir ierobežots. Kancerogenitātes pētījumi ar grazoprevīru un elbasvīru nav veikti.

Embrija/augļa un postnatālā attīstība

Elbasvīrs

Lietojot elbasvīru žurkām un trušiem, arī ar lielākajām testētajām devām (iedarbībai žurku un trušu organismā pārsniedzot iedarbību cilvēkiem attiecīgi aptuveni 9- un 17 reizes) nenovēroja nevēlamu ietekmi uz embrija/augļa attīstību vai postnatālo attīstību. Pierādīts, ka žurku un trušu organismā elbasvīrs šķērso placentāro barjeru. Laktācijas periodā elbasvīrs izdalījās žurku mātišu pienā, kur tā koncentrācija bija 4 reizes augstāka par koncentrāciju mātišes plazmā.

Grazoprevīrs

Lietojot grazoprevīru žurkām un trušiem, arī ar lielākajām testētajām devām (iedarbībai žurku un trušu organismā pārsniedzot iedarbību cilvēkiem attiecīgi aptuveni 79- un 39 reizes) nenovēroja nevēlamu ietekmi uz embrija/augļa attīstību vai postnatālo attīstību. Pierādīts, ka žurku un trušu organismā grazoprevīrs šķērso placentāro barjeru. Laktācijas periodā grazoprevīrs izdalījās žurku mātišu pienā, kur tā koncentrācija atbilda < 1 reizei, salīdzinot ar koncentrāciju mātišes plazmā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Nātrija laurilsulfāts
E vitamīna polietilēnglikola sukcināts
Kopovidons
Hipromeloze
Mikrokristāliska celuloze
Mannīts (E421)
Laktozes monohidrāts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Nātrija hlorīds
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Apvalks

Laktozes monohidrāts
Hipromeloze
Titāna dioksīds
Triacetīns
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melns dzelzs oksīds (E172)
Karnaubas vasks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Līdz lietošanai uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Tabletes ir iepakotas kartona kastītē, kurā ir divas (2) kartona plāksnītes. Katrā kartona plāksnītē ir iestrādāti divi (2) alumīnija blisteri, kur katrā ir 7 tabletes. Iepakojumā kopā ir 28 tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRACIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1119/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016.gada 22. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 6. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Ārējā kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZEPATIER 50 mg/100 mg apvalkotās tabletes
elbasvir/grazoprevir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg elbasvīra un 100 mg grazoprevīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nātriju.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1119/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ZEPATIER

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Iekšējā plāksnīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZEPATIER 50 mg/100 mg apvalkotās tabletes
elbasvir/grazoprevir

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg elbasvīra un 100 mg grazoprevīra.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi un nātriju.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
14 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

MSD + logotips

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1119/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

ZEPATIER

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
IEKŠĒJĀ PLĀKSNĪTĒ IELĪMĒTAIS BLISTERIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ZEPATIER
elbasvirum/grazoprevirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MSD logo

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ZEPATIER 50 mg/100 mg apvalkotās tabletes *elbasvirum/grazoprevīrum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir ZEPATIER un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ZEPATIER lietošanas
3. Kā lietot ZEPATIER
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ZEPATIER
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ZEPATIER un kādam nolūkam to lieto

Kas ir ZEPATIER

ZEPATIER ir pretvīrusu līdzeklis, kas satur aktīvās vielas elbasviru un grazoprevīru.

Kādam nolūkam ZEPATIER lieto

ZEPATIER tiek lietots hroniska C hepatīta infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 30 kilogrami.

Kā ZEPATIER darbojas

C hepatīta vīruss inficē aknas. Zāļu aktīvās vielas darbojas kopā, bloķējot divas dažādas olbaltumvielas, kas C hepatīta vīrusam nepieciešamas augšanai un vairošanās procesam. Tas ļauj pilnībā izskaust infekciju no organisma.

ZEPATIER reizēm lieto kopā ar citām zālēm, ribavirīnu.

Ļoti svarīgi, lai Jūs izlasītu arī to zāļu lietošanas instrukcijas, kuras lietosiet vienlaicīgi ar ZEPATIER. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi par Jūsu zālēm, jautāiet savam ārstam vai farmaceitam.

2. Kas Jums jāzina pirms ZEPATIER lietošanas

Nelietojiet ZEPATIER šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret elbasviru, grazoprevīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir noteikti vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat jebkuras no šādām zālēm:
 - rifampicīnu, ko parasti izmanto tuberkulozes ārstēšanai;
 - HIV proteāzes inhibitorus, piemēram, atazanavīru, darunavīru, lopinavīru, sahinavīru vai tipranavīru;
 - efavirenzu vai etravirīnu HIV infekcijas ārstēšanai;
 - elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra dizoproksila fumarātu vai elvitegravīru/kobicistatu/emtricitabīnu/tenofovīra alafenamīdu HIV infekcijas ārstēšanai;

- ciklosporīnu, lai apturētu pārstādīta orgāna atgrūšanu vai lai ārstētu smagas acu, nieru, locītavu vai ādas iekaisuma slimības;
- bosentānu plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai;
- karbamazepīnu vai fenitoīnu, ko galvenokārt lieto epilepsijas un krampju ārstēšanai;
- modafinilu, lai palīdzētu cilvēkiem, kas nespēj palikt nomodā;
- divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*, augu izcelsmes zāles) depresijas vai citu traucējumu ārstēšanai.

Ja Jūs ZEPATIER lietojat kopā ar ribavirīnu, lūdzu, izlasiet "Nelietojiet šādos gadījumos" sadaļu ribavirīna lietošanas instrukcijā. Ja neesat pārliecināts par lietošanas instrukcijā sniegto informāciju, lūdzu, sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ZEPATIER lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi B hepatīta vīrusinfekcija, jo šajā gadījumā ārsts, iespējams, Jūs vēlēšies novērot stingrāk;
- ja kādreiz esat lietojis/usi jebkuras zāles C hepatīta ārstēšanai;
- ja ir citi aknu darbības traucējumi, izņemot C hepatītu;
- ja ir veikta aknu transplantācija;
- ja ir cukura diabēts. Uzsākot ārstēšanu ar ZEPATIER, var būt nepieciešams rūpīgāk uzraudzīt glikozes līmeni asinīs un/vai pielāgot pret diabēta zāļu lietošanu. Dažiem cukura diabēta pacientiem, uzsākot ārstēšanu ar tādām zālēm kā ZEPATIER, tika novērots pazemināts cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija).
- ja ir kādas citas slimības.

Asins analīzes

Ārsts Jums pārbaudīs asinis pirms ārstēšanas ar ZEPATIER, tās laikā un pēc tam. Tas nepieciešams, lai Jūsu ārsts varētu:

- nolemt, vai Jums ir jālieto ZEPATIER un cik ilgi tas jādara;
- nolemt, kādas citas zāles Jums jālieto kopā ar ZEPATIER un cik ilgi tas jādara;
- pārbaudīt blakusparādības;
- pārbaudīt, vai ārstēšana ir bijusi efektīva un vai Jūs esat atbrīvojies no C hepatīta;
- pārbaudīt Jūsu aknu darbību - nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kādas no šīm aknu darbības traucējumu pazīmēm: ēstgribas zudums; slikta dūša vai vemšana; nogurums vai vājums; ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā; izkārnījumu krāsas pārmaiņas. Šo simptomu gadījumā ārsts var vēlēties veikt Jums asins pārbaudi, lai noskaidrotu, kā darbojas Jūsu aknas.

Bērni

ZEPATIER nav paredzēts lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Citas zāles un ZEPATIER

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz augu izcelsmes un bezrecepšu zālēm. Izveidojiet lietoto zāļu sarakstu un, saņemot jaunas zāles, parādiet to savam ārstam un farmaceitam.

Ir dažas zāles, kuras **nedrīkst** lietot kopā ar ZEPATIER. Lūdzu augstāk skatīt sadaļu “Nelietojiet ZEPATIER, ja Jūs lietojat jebkuras no šādām zālēm”.

Pirms ZEPATIER lietošanas Jums jāinformē ārsts par šādu zāļu lietošanu:

- iekšķīgi lietojamu ketokonazolu sēnīšu infekcijas ārstēšanai;
- takrolimu transplantētu orgānu atgrūšanas reakcijas novēršanai;
- dabigatranu asins recekļu (trombu) veidošanās novēršanai;
- rosuvastatīnu, atorvastatīnu, fluvastatīnu, simvastatīnu vai lovastatīnu holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs;
- sunitinibu, lai ārstētu konkrētu vēža veidu;

- varfarīnu un citām līdzīgām zālēm, ko sauc par K vitamīna antagonistiem un ko lieto asins sašķidrināšanai. Ārstam var būt nepieciešams veikt biežāk asins analīzes, lai pārbaudītu, cik labi var sarecēt Jūsu asinis.

C hepatīta ārstēšanas laikā var uzlaboties Jūsu aknu darbība, tādēļ tas var ietekmēt citas zāles, kuras lietojat aknu darbībai. Ārstam ZEPATIER terapijas laikā var būt nepieciešams rūpīgi novērot Jūsu lietotās zāles un pielāgot to devu.

Jūsu ārstam var nākties mainīt zāles vai šo zāļu devas.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai Jūs neesat par to pārliecināts), konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms ZEPATIER lietošanas.

Grūtniecība un kontracepcija

ZEPATIER ietekme uz grūtniecību nav zināma. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

ZEPATIER kopā ar ribavirīnu

- Jums nedrīkst iestāties grūtniecība, ja lietojat ZEPATIER kopā ar ribavirīnu. Ribavirīns var būt ļoti kaitīgs nedzimušam bērnam. Tas nozīmē, ka tad, ja ir kāda iespējamība, ka Jums vai Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība, Jums un Jūsu partnerei jāievēro īpaša piesardzība dzimumattiecībās.
- Jums vai Jūsu partnerei jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis ārstēšanas ar ZEPATIER un ribavirīnu laikā un kādu laiku pēc tam. Konsultējieties ar savu ārstu par Jums piemērotām dažādām kontracepcijas metodēm.
- Ja Jums vai Jūsu partnerei iestājas grūtniecība ZEPATIER un ribavirīna lietošanas laikā vai turpmākajos mēnešos, nekavējoties informējiet ārstu.
- Ļoti svarīgi, lai Jūs ļoti rūpīgi izlasītu ribavirīna lietošanas instrukcijā sniegto informāciju par grūtniecību un kontracepciju. Svarīgi, lai šo informāciju izlasītu gan vīrieši, gan sievietes.

Barošana ar krūti

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pirms ZEPATIER lietošanas konsultējieties ar ārstu. Nav zināms, vai abas ZEPATIER sastāvā esošās zāles izdalās cilvēka mātes pienā.

Ja Jūs lietojat ZEPATIER kopā ar ribavirīnu, izlasiet arī sadaļas "Grūtniecība" un "Barošana ar krūti" šo zāļu lietošanas instrukcijā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav zināms, vai ZEPATIER ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus, lietot instrumentus vai apkalpot mehānismus.

ZEPATIER satur laktozi

ZEPATIER satur laktozes monohidrātu. Ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesamība, konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

ZEPATIER satur nātriju

Šīs zāles satur līdz 69,85 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā tabletē. Tas ir līdzvērtīgi 3,5% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

3. Kā lietot ZEPATIER

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Ja kādreiz esat lietojis kādas zāles C hepatīta ārstēšanai vai arī Jums ir kāds cits medicīnisks traucējums, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms ZEPATIER lietošanas.

Cik daudz zāļu jālieto

Ieteicamā deva ir **viena tablete vienreiz dienā** neatkarīgi no uztura. Ārsts Jums pateiks, cik nedēļas Jums jālieto ZEPATIER.

Lietojiet tableti veselā veidā kopā ar uzturu vai bez tā. Tableti nedrīkst sakost, saspiest vai sadalīt. Ja Jums ir grūti norīt tabletes, pastāstiet to ārstam vai farmaceitam.

Ja esat lietojis ZEPATIER vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis ZEPATIER vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Paņemiet zāļu iepakojumu līdzi, lai varētu parādīt ārstam, ko Jūs esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot ZEPATIER

Ir svarīgi neizlaist šo zāļu devu. Ja esat izlaidis devu, aprēķiniet, cik ilgs laiks ir pagājis kopš brīža, kad Jums vajadzēja lietot ZEPATIER.

- Ja kopš brīža, kad Jums vajadzēja lietot devu, ir pagājušas mazāk nekā 16 stundas, lietojiet izlaisto devu pēc iespējas ātrāk. Pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Ja kopš brīža, kad Jums vajadzēja lietot devu, ir pagājušas vairāk nekā 16 stundas, nelietojiet izlaisto devu. Pagaidiet un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu (divas devas uzreiz), lai kompensētu aizmirsto devu.

Nepārtrauciet ZEPATIER lietošanu

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, ja vien to darīt neliek Jūsu ārsts. Ir ļoti svarīgi pabeigt pilnu ārstēšanas kursu. Tādējādi zālēm būs dota vislabākā iespēja ārstēt C hepatītu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties šādas blakusparādības:

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- ļoti stiprs nogurums (nespēks);
- galvassāpes.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- slikta dūša (nelabums);
- vājums vai enerģijas trūkums (astēnija);
- nieze;
- caureja;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- sāpes locītavās jeb pietūkušas sāpīgas locītavas;
- aizcietējumi;
- reibonis;
- ēstgribas zudums;
- pastiprināta uzbudināmība;
- muskuļu sāpes;
- sāpes vēderā;
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plānāki;
- nervozitāte (nemiers);
- depresija;
- sausa mute;

- vemšana.

Retāk: var rasties 1 no 100 cilvēkiem

- izmainīti aknu funkciju laboratoriskie rādītāji.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ZEPATIER

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera iepakojuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Līdz lietošanai uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ZEPATIER satur

- **Aktīvās vielas ir** elbasvīrs un grazoprevīrs. Katra apvalkotā tablete satur 50 mg elbasvīra un 100 mg grazoprevīra.
- **Citas sastāvdaļas**
Tabletes kodols:
 nātrija laurilsulfāts, E vitamīna polietilēnglikola sukcināts, kopovidons, hipromeloze, mikrokristāliska celuloze, mannīts (E421), laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrija sāls, nātrija hlorīds, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts.
Apvalks:
 laktozes monohidrāts, hipromeloze, titāna dioksīds, triacetīns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), karnaubas vasks.

ZEPATIER ārējais izskats un iepakojums

Apvalkotās tabletes ir bēšas, ovālas, ar iespaidumu "770" vienā pusē un gludas otrā pusē. Tablete ir 21 mm gara un 10 mm plata.

Tabletes ir iepakotas kastītē, kurā ir divas kartona plāksnītes. Katrā plāksnītē ir divi 7 tabletes saturoši alumīnija blisteri. Katrā kastītē kopumā ir 28 tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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@msd.com

CZ

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.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 Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.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
dpoc.croatia@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@msd.com

MT

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

NL

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

IE

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

SK

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

IS

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

FI

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

IT

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

SE

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

CY

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

LV

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.