

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg elbasviru a 100 mg grazopreviru.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 87,02 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 69,85 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Béžová oválna tableta s rozmermi 21 mm x 10 mm s označením „770“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ZEPATIER je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom vo veku 12 rokov a starším s telesnou hmotnosťou minimálne 30 kg na liečbu chronickej hepatitídy C (CHC) (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

Účinok lieku proti špecifickým genotypom vírusu hepatitídy C (HCV) pozri v častiach 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu ZEPATIEROM má začať a sledovať lekár so skúsenosťami v liečbe pacientov s CHC.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna tableta jedenkrát denne.

Odporúčané režimy a dĺžky trvania liečby sú uvedené v tabuľke 1 nižšie (pozri časti 4.4 a 5.1):

Tabuľka 1: Odporúčaná liečba ZEPATIEROM pri liečbe chronickej infekcie hepatitídy C u pacientov s kompenzovanou cirhózou alebo bez nej (len Childova-Pughova trieda A)

Genotyp HCV	Liečba a dĺžka trvania
1a	ZEPATIER počas 12 týždňov U pacientov s východiskovou hladinou HCV RNA > 800 000 IU/ml a/alebo s prítomnými špecifickými polymorfizmami NS5A spôsobujúcimi minimálne 5-násobné zníženie aktivity elbasviru (pozri časť 5.1) sa má na minimalizáciu rizika zlyhania liečby zvážiť ZEPATIER počas 16 týždňov plus ribavirín ^A .
1b	ZEPATIER počas 12 týždňov

Genotyp HCV	Liečba a dĺžka trvania
4	ZEPATIER počas 12 týždňov U pacientov s východiskovou hladinou HCV RNA > 800 000 IU/ml sa má na minimalizáciu rizika zlyhania liečby zvážiť ZEPATIER počas 16 týždňov plus ribavirín^A (pozri časť 5.1).

^A V klinických štúdiách u dospelých sa dávka ribavirínu stanovila na základe telesnej hmotnosti (< 66 kg = 800 mg/deň, 66 až 80 kg = 1 000 mg/deň, 81 až 105 kg = 1 200 mg/deň, > 105 kg = 1 400 mg/deň) podávaná v dvoch rozdelených dávkach s jedlom.

Osobitné pokyny na dávkovanie ribavirínu, vrátane úpravy dávky, si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností lieku obsahujúceho ribavirín.

Pacienti majú byť poučení, že v prípade výskytu vracania v priebehu 4 hodín po podaní dávky sa môže užiť ďalšia tableta do 8 hodín pred ďalšou dávkou. Ak sa vracanie objaví neskôr ako 4 hodiny po podaní dávky, nie je potrebná žiadna dodatočná dávka.

Pacient má byť poučený, že ak vynechá dávku ZEPATIERU a spomenie si v priebehu 16 hodín od zvyčajného času užívania ZEPATIERU, má ZEPATIER užiť čo najskôr a potom má užiť ďalšiu dávku ZEPATIERU vo zvyčajnom čase. Ak od zvyčajného času užívania ZEPATIERU uplynulo viac ako 16 hodín, pacient má byť poučený, že sa vynechaná dávka NEMÁ užiť a že ďalšia dávka sa má užiť podľa zvyčajného dávkovacieho režimu. Pacienti majú byť poučení, aby neužívali dvojnásobnú dávku.

Staršie osoby

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky ZEPATIERU (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek a ochorenie obličiek v terminálnom štádiu (ESRD)

U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (vrátane pacientov, ktorí podstupujú hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu) nie je potrebná žiadna úprava dávky ZEPATIERU (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) nie je potrebná žiadna úprava dávky ZEPATIERU. ZEPATIER je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C) (pozri časti 4.3 a 5.2).

Bezpečnosť a účinnosť ZEPATIERU u pacientov s transplantovanou pečeňou neboli stanovené.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou minimálne 30 kg nie je potrebná žiadna úprava dávkovania ZEPATIERU (pozri časti 5.1 a 5.2).

Bezpečnosť a účinnosť ZEPATIERU u detí mladších ako 12 rokov neboli stanovené.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa majú prehltnúť vcelku a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B alebo C) (pozri časti 4.2 a 5.2).

Súbežné podávanie s inhibítormi polypeptidu 1B transportujúceho organické anióny (organic anion transporting polypeptide 1B, OATP1B), ako sú rifampicín, atazanavir, darunavir, lopinavir, sachinavir, tipranavir, kobicistát alebo cyklosporín (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie s induktormi cytochrómu P450 3A (CYP3A) alebo P-glykoproteínu (P-gp), ako sú efavirenz, fenytoín, karbamazepín, bosentan, etravirín, modafinil alebo ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Zvýšenia hladiny ALT

Miera výskytu neskorých zvýšení hladín ALT počas liečby priamo súvisí s plazmatickou expozíciou grazopreviru. Počas klinických štúdií so ZEPATIEROM spolu s ribavirínom alebo bez neho sa u < 1 % osôb zvýšili hladiny ALT z normálnych hodnôt na viac ako 5-násobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN) (pozri časť 4.8). Vyššie miery výskytu neskorých zvýšení hladín ALT sa vyskytli u žien (2 % [11/652]), aziatov (2 % [4/165]) a osôb vo veku ≥ 65 rokov (2 % [3/187]) (pozri časti 4.8 a 5.2). Tieto neskoré zvýšenia hladín ALT sa vo všeobecnosti vyskytli v 8. týždni liečby alebo neskôr.

Pred liečbou, v 8. týždni liečby a v prípadoch, kedy je to klinicky indikované, sa majú vykonať laboratórne vyšetrenia pečene. U pacientov liečených počas 16 týždňov sa majú vykonať ďalšie laboratórne vyšetrenia pečene v 12. týždni liečby.

- Pacienti majú byť poučení, aby sa bezodkladne poradili so svojím lekárom, ak sa u nich objaví únava, slabosť, strata chuti do jedla, nauzea a vracanie, žltáčka alebo zmena sfarbenia stolice.
- Ak sa potvrdí, že sú hladiny ALT vyššie ako 10-násobok ULN, má sa zvážiť ukončenie liečby ZEPATIEROM.
- Ak je zvýšenie hladiny ALT sprevádzané prejavmi alebo príznakmi zápalu pečene alebo zvýšením hladiny konjugovaného bilirubínu, alkalickkej fosfatázy alebo medzinárodného normalizovaného pomeru (INR), ukončíte liečbu ZEPATIEROM.

Genotypovo špecifická aktivita

Účinnosť ZEPATIERU pri genotypoch HCV 2, 3, 5 a 6 sa nepreukázala. U pacientov infikovaných týmito genotypmi sa ZEPATIER neodporúča.

Opakovaná liečba

Účinnosť ZEPATIERU u pacientov predtým liečených ZEPATIEROM alebo liečivami rovnakých skupín, ako sú liečivá ZEPATIERU (inhibítory NS5A alebo inhibítory NS3/4A iné ako telaprevir, simeprevir, boceprevir), nebola preukázaná (pozri časť 5.1).

Liekové interakcie

Súbežné podávanie ZEPATIERU a inhibítorov OATP1B je kontraindikované, pretože môže významne zvýšiť plazmatické koncentrácie grazopreviru.

Súbežné podávanie ZEPATIERU s induktormi CYP3A alebo P-gp je kontraindikované, pretože môže významne znížiť plazmatické koncentrácie elbasviru a grazopreviru a môže viesť k zníženému terapeutickému účinku ZEPATIERU (pozri časti 4.3, 4.5 a 5.2).

Súbežné užívanie ZEPATIERU a silných inhibítorov CYP3A zvyšuje koncentrácie elbasviru a grazopreviru a súbežné podávanie sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Koinfekcia HCV/HBV (vírus hepatitídy B)

Počas liečby alebo po liečbe priamo pôsobiacimi antivírusovými látkami boli hlásené prípady reaktivácie vírusu hepatitídy typu B (HBV), z ktorých niektoré mali fatálne následky. Pred začiatkom liečby sa má u všetkých pacientov vykonať skríning HBV. Pacienti so súbežne prebiehajúcou infekciou HBV/HCV majú zvýšené riziko reaktivácie HBV, a preto majú byť monitorovaní a ich liečba má byť vedená v súlade so súčasnými klinickými odporúčaniami.

Použitie u diabetických pacientov

U pacientov s cukrovkou sa môže po začatí liečby infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) priamo pôsobiacimi antivirotikami (direct acting antiviral, DAA) zlepšiť kontrola glykémie, čo môže potenciálne viesť k symptomatickej hypoglykémii. Hladina glukózy u pacientov s cukrovkou začínajúcich liečbu DAA sa má dôkladne sledovať, najmä počas prvých troch mesiacov, a v prípade potreby sa má upraviť ich súčasná diabetická liečba. Lekár, ktorý má na starosti diabetickú liečbu pacienta, má byť informovaný o začatí liečby DAA.

Pediatrická populácia

ZEPATIER nie je určený na použitie u detí mladších ako 12 rokov.

Pomocné látky

ZEPATIER obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

ZEPATIER obsahuje 69,85 mg sodíka v tablete, čo zodpovedá 3,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Možnosť ovplyvnenia ZEPATIERU inými liekmi

Grazoprevir je substrátom transportérov liečiv OATP1B. Súbežné podávanie ZEPATIERU s liekmi, ktoré inhibujú transportéry OATP1B je kontraindikované, pretože to môže viesť k významnému zvýšeniu plazmatickej koncentrácie grazopreviru (pozri časti 4.3 a 4.4).

Elbasvir a grazoprevir sú substrátmi CYP3A a P-gp. Súbežné podávanie induktorov CYP3A alebo P-gp so ZEPATIEROM je kontraindikované, pretože to môže znížiť plazmatické koncentrácie elbasviru a grazopreviru, čo môže viesť k zníženému terapeutického účinku ZEPATIERU (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné podávanie ZEPATIERU so silnými inhibítormi CYP3A zvyšuje plazmatické koncentrácie elbasviru a grazopreviru a súbežné podávanie sa neodporúča (pozri tabuľku 2 a časť 4.4). Predpokladá sa, že súbežné podávanie ZEPATIERU s inhibítormi P-gp má minimálny vplyv na plazmatické koncentrácie ZEPATIERU.

Potenciál grazopreviru byť substrátom proteínu rezistencie rakoviny prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP) nie je možné vylúčiť.

Možnosť ovplyvnenia iných liekov ZEPATIEROM

Elbasvir a grazoprevir sú u ľudí inhibítormi transportéra liečiv BCRP na úrovni čriev a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných substrátov BCRP. Elbasvir nie je inhibítor CYP3A *in vitro* a grazoprevir je slabý inhibítor CYP3A u ľudí. Súbežné podávanie s grazoprevirom neviedlo ku

klinicky významným zvýšeniam expozícií substrátom CYP3A. Pri substrátoch CYP3A sa preto pri súbežnom podávaní so ZEPATIEROM nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Elbasvir vykazuje u ľudí minimálnu inhibíciu P-gp v čreve a nevedie ku klinicky významným zvýšeniam koncentrácií digoxínu (substrát P-gp), s 11% zvýšením plazmatickej AUC. Na základe údajov *in vitro* nie je grazoprevir inhibítorom P-gp. Elbasvir a grazoprevir nie sú u ľudí inhibítormi OATP1B. Na základe údajov *in vitro* sa nepredpokladajú klinicky významné interakcie ZEPATIERU ako inhibítora ďalších enzýmov CYP, UGT1A1, esteráz (CES1, CES2 a CatA), OAT1, OAT3 a OCT2. Na základe údajov *in vitro* nemožno vylúčiť možnosť inhibície BSEP grazoprevirom (GZR). Na základe údajov *in vitro* je nepravdepodobné, že podávanie viacnásobných dávok elbasviru alebo grazopreviru indukuje metabolizmus liekov metabolizovaných izoformami CYP.

Pacienti liečení antagonistami vitamínu K

Keďže funkcia pečene sa počas liečby ZEPATIEROM môže zmeniť, odporúča sa pozorné sledovanie hodnôt medzinárodného normalizovaného pomeru (INR, international normalised ratio).

Vplyv liečby DAA na lieky metabolizované pečeňou

Slabá inhibícia CYP3A grazoprevirom môže zvýšiť hladiny substrátov CYP3A. Navyše, plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A môžu byť znížené v dôsledku zlepšenia funkcie pečene počas liečby DAA, v súvislosti s klírensom vírusu HCV. Počas liečby môže byť preto potrebné pozorné sledovanie a prípadná úprava dávky substrátov CYP3A s úzkym terapeutickým indexom (napr. inhibítory kalcineurínu), pretože hladiny lieku sa môžu zmeniť (pozri tabuľku 2).

Interakcie medzi ZEPATIEROM a inými liekmi

V tabuľke 2 je uvedený zoznam zhodnotených alebo možných liekových interakcií. Šípka hore „↑“ alebo dole „↓“ predstavuje zmenu expozície, ktorá vyžaduje sledovanie alebo úpravu dávky daného liečiva, alebo sa súbežné podávanie neodporúča alebo je kontraindikované. Horizontálna šípka „↔“ znamená, že nedochádza ku klinicky významnej zmene expozície.

Uvedené liekové interakcie vychádzajú z výsledkov štúdií vykonaných buď so ZEPATIEROM, alebo s elbasvirom (EBR) a grazoprevirom (GZR) ako samostatnými liečivami, alebo sú predpokladanými liekovými interakciami, ktoré sa môžu objaviť pri elbasvire alebo grazoprevire. Tabuľka neobsahuje všetky informácie.

Tabuľka 2: Interakcie a odporúčania dávky pri iných liekoch

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku. Pomer priemerov (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C ₁₂ alebo C ₂₄ (pravdepodobný mechanizmus interakcie)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania so ZEPATIEROM
LIEČIVÁ NA ZNÍŽENIE MNOŽSTVA ŽALÚDOČNEJ KYSELINY		
<i>Antagonisty receptora H₂</i>		
famotidín (20 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jednorazová dávka)/ grazoprevir (100 mg jednorazová dávka)	↔ elbasvir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C _{max} 1,11 (0,98; 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91; 1,17) ↔ grazoprevir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C _{max} 0,89 (0,71; 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97; 1,30)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Inhibitory protónovej pumpy</i>		
pantoprazol (40 mg jedenkrát denne)/ elbasvir (50 mg jednorazová dávka)/ grazoprevir (100 mg jednorazová dávka)	↔ elbasvir AUC 1,05 (0,93; 1,18) C _{max} 1,02 (0,92; 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92; 1,17) ↔ grazoprevir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C _{max} 1,10 (0,89; 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02; 1,34)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Antacidá</i>		
hydroxid hlinitý alebo horečnatý; uhličitan vápenatý	Interakcia sa neskúmala. <i>Predpokladá sa:</i> ↔ elbasvir ↔ grazoprevir	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
ANTIARYTMIKÁ		
digoxín (0,25 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)	↔ digoxín AUC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (inhibícia P-gp)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
ANTIKOAGULANCIA		
dabigatranetexilát	Interakcia sa neskúmala. <i>Predpokladá sa:</i> ↑ dabigatran (inhibícia P-gp)	Pri súbežnom podávaní s elbasvirom sa môžu zvýšiť koncentrácie dabigatranu s možným zvýšením rizika krvácania. Odporúča sa klinické a laboratórne sledovanie.
antagonisty vitamínu K	Interakcia sa neskúmala.	V prípade všetkých antagonistov vitamínu K sa odporúča pozorné sledovanie INR. Dôvodom sú zmeny vo funkcii pečene počas liečby ZEPATIEROM.
ANTIKNVULZIVA		
karbamazepín fenytoín	Interakcia sa neskúmala. <i>Predpokladá sa:</i> ↓ elbasvir ↓ grazoprevir (indukcia CYP3A alebo P-gp)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
ANTIMYKOTIKÁ		
ketokonazol		

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku. Pomer priemerov (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C ₁₂ alebo C ₂₄ (pravdepodobný mechanizmus interakcie)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania so ZEPATIEROM
(400 mg p.o. jedenkrát denne)/ elbasvir (50 mg jednorazová dávka)	↔ elbasvir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60)	Súbežné podávanie sa neodporúča.
(400 mg p.o. jedenkrát denne)/ grazoprevir (100 mg jednorazová dávka)	↑ grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (inhibícia CYP3A)	
LIEČIVÁ PROTI MYKOBAKTÉRIÁM		
rifampicín		
(600 mg jednorazová i.v. dávka)/ elbasvir (50 mg jednorazová dávka)	↔ elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
(600 mg jednorazová i.v. dávka)/ grazoprevir (200 mg jednorazová dávka)	↑ grazoprevir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C _{max} 10,94 (8,92; 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40; 2,24) (inhibícia OATP1B)	
(600 mg jednorazová p.o. dávka)/ elbasvir (50 mg jednorazová dávka)	↔ elbasvir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C _{max} 1,29 (1,06; 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03; 1,43)	
(600 mg jednorazová p.o. dávka)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↑ grazoprevir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C _{max} 6,52 (5,16; 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53) (inhibícia OATP1B)	
(600 mg jedenkrát denne p.o.)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ grazoprevir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C _{max} 1,16 (0,82; 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07; 0,13) (inhibícia OATP1B a indukcia CYP3A)	
ANTIASTMATIKA		
montelukast (10 mg jednorazová dávka)/ grazoprevir (200 mg jednorazová dávka)	↔ montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku. Pomer priemerov (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C ₁₂ alebo C ₂₄ (pravdepodobný mechanizmus interakcie)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania so ZEPATIEROM
ANTAGONISTY ENDOTELINU		
bosentan	Interakcia sa neskúmala. Predpokladá sa: ↓ elbasvir ↓ grazoprevir (indukcia CYP3A alebo P-gp)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
ANTIVIROTIKÁ NA HCV		
sofosbuvir (400 mg jednorazová dávka sofosbuviru)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ sofosbuvir AUC 2,43 (2,12; 2,79) C _{max} 2,27 (1,72; 2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05; 1,21) C _{max} 0,87 (0,78; 0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43; 1,63)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
RASTLINNÉ PRÍPRAVKY		
ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interakcia sa neskúmala. Predpokladá sa: ↓ elbasvir ↓ grazoprevir (indukcia CYP3A alebo P-gp)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
ANTIVIROTIKÁ NA HBV A HIV: NUKLEOZ(T)IDOVÉ INHIBÍTORE REVERZNEJ TRANSKRIPTÁZY		
tenofovir-dizoproxilfumarát		
(300 mg jedenkrát denne)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)	↔ elbasvir AUC 0,93 (0,82; 1,05) C _{max} 0,88 (0,77; 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18; 1,05) ↔ tenofovir AUC 1,34 (1,23; 1,47) C _{max} 1,47 (1,32; 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18; 1,41)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
(300 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ grazoprevir AUC 0,86 (0,55; 1,12) C _{max} 0,78 (0,51; 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78; 1,01) ↔ tenofovir AUC 1,18 (1,09; 1,28) C _{max} 1,14 (1,04; 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10; 1,39)	
(300 mg jedenkrát denne)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (100 mg jedenkrát denne)	↔ tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	
lamivudín abakavir entekavir	Interakcia sa neskúmala. Predpokladá sa: ↔ elbasvir ↔ grazoprevir ↔ lamivudín ↔ abakavir ↔ entekavir	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku. Pomer priemerov (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C ₁₂ alebo C ₂₄ (pravdepodobný mechanizmus interakcie)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania so ZEPATIEROM
emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)	Interakcia sa skúmala pri elvitegravire/kobicistáte/emtricitabíne/tenofovir-dizoproxilfumaráte (kombinácia fixnej dávky). ↔ emtricitabín AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
ANTIVIROTIKÁ NA HIV: INHIBÍTORE PROTEÁZY		
atazanavir/ritonavir		
(300 mg jedenkrát denne)/ ritonavir (100 mg jedenkrát denne)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)	↑ elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51; 7,54) (kombinácia mechanizmov vrátane inhibície CYP3A) ↔ atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02; 1,29)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
(300 mg jedenkrát denne)/ ritonavir (100 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↑ grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C _{max} 6,24 (4,42; 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96; 17,02) (kombinácia inhibície OATP1B a CYP3A) ↔ atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C _{max} 1,12 (1,01; 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13; 2,34)	
darunavir/ritonavir		
(600 mg dvakrát denne)/ ritonavir (100 mg dvakrát denne)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)	↔ elbasvir AUC 1,66 (1,35; 2,05) C _{max} 1,67 (1,36; 2,05) C ₂₄ 1,82 (1,39; 2,39) ↔ darunavir AUC 0,95 (0,86; 1,06) C _{max} 0,95 (0,85; 1,05) C ₁₂ 0,94 (0,85; 1,05)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
(600 mg dvakrát denne)/ ritonavir (100 mg dvakrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↑ grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C _{max} 5,27 (4,04; 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33; 10,24) (kombinácia inhibície OATP1B a CYP3A) ↔ darunavir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) C ₁₂ 1,00 (0,85; 1,18)	

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku. Pomer priemerov (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C ₁₂ alebo C ₂₄ (pravdepodobný mechanizmus interakcie)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania so ZEPATIEROM
lopinavir/ritonavir		
(400 mg dvakrát denne)/ ritonavir (100 mg dvakrát denne)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)	↑ elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C_{max} 2,87 (2,29; 3,58) C₂₄ 4,58 (3,72; 5,64) (kombinácia mechanizmov vrátane inhibície CYP3A) ↔ lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C_{max} 1,02 (0,92; 1,13) C₁₂ 1,07 (0,97; 1,18)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
(400 mg dvakrát denne)/ ritonavir (100 mg dvakrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↑ grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C_{max} 7,31 (5,65; 9,45) C₂₄ 21,70 (12,99; 36,25) (kombinácia inhibície OATP1B a CYP3A) ↔ lopinavir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C_{max} 0,97 (0,88; 1,08) C₁₂ 0,97 (0,81; 1,15)	
sachinavir/ritonavir tipranavir/ritonavir atazanavir	Interakcia sa neskúmala. Predpokladá sa: ↑ grazoprevir (kombinácia mechanizmov vrátane inhibície CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
ANTIVIROTIKÁ NA HIV: NENUKLEOZIDOVÉ INHIBÍTORE REVERZNEJ HIV TRANSKRIPTÁZY		
efavirenz		
(600 mg jedenkrát denne)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)	↓ elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C_{max} 0,55 (0,41; 0,73) C₂₄ 0,41 (0,28; 0,59) (indukcia CYP3A alebo P-gp) ↔ efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C_{max} 0,74 (0,67; 0,82) C₂₄ 0,91 (0,87; 0,96)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
(600 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↓ grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C_{max} 0,13 (0,09; 0,19) C₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (indukcia CYP3A alebo P-gp) ↔ efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C_{max} 1,03 (0,99; 1,08) C₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku. Pomer priemerov (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C ₁₂ alebo C ₂₄ (pravdepodobný mechanizmus interakcie)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania so ZEPATIEROM
etravirín	Interakcia sa neskúmala. <i>Predpokladá sa:</i> ↓ elbasvir ↓ grazoprevir (indukcia CYP3A alebo P-gp)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
rilpivirín (25 mg jedenkrát denne)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C _{max} 1,07 (0,99; 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98; 1,11) ↔ grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93; 1,07) ↔ rilpivirín AUC 1,13 (1,07; 1,20) C _{max} 1,07 (0,97; 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
ANTIVIROTIKÁ NA HIV: INHIBÍTORE SCHOPNOSTI INTEGRÁZY TRANSFEROVAŤ VLÁKNA		
dolutegravir (50 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C _{max} 0,97 (0,89; 1,05) C ₂₄ 0,98 (0,93; 1,03) ↔ grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C _{max} 0,64 (0,44; 0,93) C ₂₄ 0,86 (0,79; 0,93) ↔ dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C _{max} 1,22 (1,05; 1,40) C ₂₄ 1,14 (0,95; 1,36)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
raltegravir (400 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jednorazová dávka)	↔ elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C _{max} 0,89 (0,61; 1,29) C ₂₄ 0,80 (0,55; 1,16) ↔ raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C _{max} 1,09 (0,83; 1,44) C ₁₂ 0,99 (0,80; 1,22)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
(400 mg dvakrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C _{max} 0,85 (0,62; 1,16) C ₂₄ 0,90 (0,82; 0,99) ↔ raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C _{max} 1,46 (0,78; 2,73) C ₁₂ 1,47 (1,08; 2,00)	

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku. Pomer priemerov (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C ₁₂ alebo C ₂₄ (pravdepodobný mechanizmus interakcie)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania so ZEPATIEROM
ANTIVIROTIKÁ NA HIV: INÉ		
elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát (kombinácia fixnej dávky)		
elvitegravir (150 mg jedenkrát denne)/ kobicistát (150 mg jedenkrát denne)/ emtricitabín (200 mg jedenkrát denne)/ tenofovir-dizoproxilfumarát (300 mg jedenkrát denne)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (100 mg jedenkrát denne)	↑ elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C_{max} 1,91 (1,77; 2,05) C₂₄ 2,38 (2,19; 2,60) (inhibícia CYP3A a OATP1B) ↑ grazoprevir AUC 5,36,18 (4,48; 6,43) C_{max} 4,59 (3,70; 5,69) C₂₄ 2,78 (2,48; 3,11) (inhibícia CYP3A a OATP1B) ↔ elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C_{max} 1,02 (0,93; 1,11) C₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ kobicistát AUC 1,49 (1,42; 1,57) C_{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ emtricitabín AUC 1,07 (1,03; 1,10) C_{max} 0,96 (0,90; 1,02) C₂₄ 1,19 (1,13; 1,25) ↔ tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C_{max} 1,25 (1,14; 1,37) C₂₄ 1,20 (1,15; 1,26)	Súbežné podávanie so ZEPATIEROM je kontraindikované.
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
atorvastatín		
(20 mg jednorazová dávka)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↑ atorvastatín AUC 3,00 (2,42; 3,72) C_{max} 5,66 (3,39; 9,45) (primárne z dôvodu inhibície intestinálneho BCRP) ↔ grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C_{max} 1,26 (0,83; 1,90) C₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)	Pri súbežnom podávaní so ZEPATIEROM nemá dávka atorvastatínu prekročiť dennú dávku 20 mg.
(10 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↑ atorvastatín AUC 1,94 (1,63; 2,33) C_{max} 4,34 (3,10; 6,07) C₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)	

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku. Pomer priemerov (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C ₁₂ alebo C ₂₄ (pravdepodobný mechanizmus interakcie)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania so ZEPATIEROM
rosuvastatín		
(10 mg jednorazová dávka)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↑ rosuvasatín AUC 1,59 (1,33; 1,89) C_{max} 4,25 (3,25; 5,56) C₂₄ 0,80 (0,70; 0,91) (inhibícia intestinálneho BCRP) ↔ grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C_{max} 1,13 (0,77; 1,65) C₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)	Pri súbežnom podávaní so ZEPATIEROM nemá dávka rosuvasatínu prekročiť dennú dávku 10 mg.
(10 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↑ rosuvasatín AUC 2,26 (1,89; 2,69) C_{max} 5,49 (4,29; 7,04) C₂₄ 0,98 (0,84; 1,13) (inhibícia intestinálneho BCRP) ↔ elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C_{max} 1,11 (0,99; 1,26) C₂₄ 0,96 (0,86; 1,08) ↔ grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C_{max} 0,97 (0,63; 1,50) C₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)	
fluvastatín lovastatín simvastatín	Interakcia sa neskúmala. <i>Predpokladá sa:</i> ↑ fluvastatín (primárne z dôvodu inhibície intestinálneho BCRP) ↑ lovastatín (inhibícia CYP3A) ↑ simvastatín (primárne z dôvodu inhibície intestinálneho BCRP a inhibície CYP3A)	Pri súbežnom podávaní so ZEPATIEROM nemá dávka fluvastatínu, lovastatínu alebo simvastatínu prekročiť dennú dávku 20 mg.
pitavastatín (1 mg jednorazová dávka)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ pitavastatín AUC 1,11 (0,91; 1,34) C_{max} 1,27 (1,07; 1,52) ↔ grazoprevir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C_{max} 0,72 (0,57; 0,92) C₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku. Pomer priemerov (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C ₁₂ alebo C ₂₄ (pravdepodobný mechanizmus interakcie)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania so ZEPATIEROM
pravastatín (40 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ pravastatín AUC 1,33 (1,09; 1,64) C _{max} 1,28 (1,05; 1,55) ↔ elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C _{max} 0,97 (0,89; 1,05) C ₂₄ 0,97 (0,92; 1,02) ↔ grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C _{max} 1,42 (1,00; 2,03) C ₂₄ 1,07 (0,99; 1,16)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
IMUNOSUPRESÍVA		
cyklosporín (400 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C _{max} 1,95 (1,84; 2,07) C ₂₄ 2,21 (1,98; 2,47) ↑ grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C _{max} 17,00 (12,94; 22,34) C ₂₄ 3,39 (2,82; 4,09) (sčasti z dôvodu inhibície OATP1B a CYP3A) ↔ cyklosporín AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,90 (0,85; 0,97) C ₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)	Súbežné podávanie je kontraindikované.
mykofenolát mofetil (1 000 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C _{max} 1,07 (0,98; 1,16) C ₂₄ 1,05 (0,97; 1,14) ↔ grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C _{max} 0,58 (0,42; 0,82) C ₂₄ 0,97 (0,89; 1,06) ↔ kyselina mykofenolová AUC 0,95 (0,87; 1,03) C _{max} 0,85 (0,67; 1,07)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku. Pomer priemerov (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C ₁₂ alebo C ₂₄ (pravdepodobný mechanizmus interakcie)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania so ZEPATIEROM
prednizón (40 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ elbasvir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16; 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97; 1,12) ↔ grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10; 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87; 1,00) ↔ prednizón AUC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10) ↔ prednizolón AUC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
takrolimus (2 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ elbasvir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88; 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83; 1,02) ↔ grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83; 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87; 1,02) ↑ takrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52; 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49; 1,94) (inhibícia CYP3A)	Po začatí súbežného podávania sa odporúča časté sledovanie koncentrácií takrolimu v plnej krvi, zmien vo funkcii obličiek a nežiaducich udalostí súvisiacich s takrolimom. Počas liečby môže byť potrebné pozorné sledovanie a prípadná úprava dávky takrolimu, pretože hladiny takrolimu sa môžu znížiť v súvislosti s klírensom vírusu HCV.
INHIBÍTORE KINÁZY		
sunitinib	Interakcia sa neskúmala. Predpokladá sa: ↑ sunitinib (pravdepodobne z dôvodu inhibície intestinálneho BCRP)	Súbežné podávanie ZEPATIERU so sunitinibom môže zvýšiť koncentrácie sunitinibu, čo môže viesť k zvýšenému riziku nežiaducich udalostí súvisiacich so sunitinibom. Používajte opatrne; môže byť potrebná úprava dávky sunitinibu.
SUBSTITUČNÁ LIEČBA OPIOIDMI		
buprenorfin/naloxón		
(8 mg/2 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jednorazová dávka)	↔ elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C_{max} 1,13 (0,87; 1,46) C₂₄ 1,22 (0,99; 1,51) ↔ buprenorfin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C_{max} 0,94 (0,82; 1,08) C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↔ naloxón AUC 0,88 (0,76; 1,02) C_{max} 0,85 (0,66; 1,09)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku. Pomer priemerov (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C ₁₂ alebo C ₂₄ (pravdepodobný mechanizmus interakcie)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania so ZEPATIEROM
(8 – 24 mg/2 – 6 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C _{max} 0,76 (0,40; 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54; 0,88) ↔ buprenorfin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C _{max} 0,90 (0,76; 1,07)	
metadón		
(20 – 120 mg jedenkrát denne)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)	↔ R-metadón AUC 1,03 (0,92; 1,15) C _{max} 1,07 (0,95; 1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96; 1,26) ↔ S-metadón AUC 1,09 (0,94; 1,26) C _{max} 1,09 (0,95; 1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
(20 – 150 mg jedenkrát denne)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ R-metadón AUC 1,09 (1,02; 1,17) C _{max} 1,03 (0,96; 1,11) ↔ S-metadón AUC 1,23 (1,12; 1,35) C _{max} 1,15 (1,07; 1,25)	
PERORÁLNE KONTRACEPTÍVA		
etinylestradiol (EE) / levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jedenkrát denne)	↔ 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)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG jednorazová dávka)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ 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)	
VIAZAČE FOSFÁTOV		
Octan vápenatý (2 668 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jednorazová dávka)/ grazoprevir (100 mg jednorazová dávka)	↔ elbasvir AUC 0,92 (0,75; 1,14) C _{max} 0,86 (0,71; 1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70; 1,09) ↔ grazoprevir AUC 0,79 (0,68; 0,91) C _{max} 0,57 (0,40; 0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61; 0,99)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Liek podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny lieku. Pomer priemerov (90% interval spoľahlivosti) pre AUC, C _{max} , C ₁₂ alebo C ₂₄ (pravdepodobný mechanizmus interakcie)	Odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania so ZEPATIEROM
sevelamer karbonát (2 400 mg jednorazová dávka)/ elbasvir (50 mg jednorazová dávka)/ grazoprevir (100 mg jednorazová dávka)	↔ elbasvir AUC 1,13 (0,94; 1,37) C _{max} 1,07 (0,88; 1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02; 1,45) ↔ grazoprevir AUC 0,82 (0,68; 0,99) C _{max} 0,53 (0,37; 0,76) C ₂₄ 0,84 (0,71; 0,99)	
SEDATÍVA		
midazolam (2 mg jednorazová dávka)/ grazoprevir (200 mg jedenkrát denne)	↔ midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
PSYCHOSTIMULANCIA		
modafinil	Interakcia sa neskúmala. <i>Predpokladá sa:</i> ↓ elbasvir ↓ grazoprevir (indukcia CYP3A alebo P-gp)	Súbežné podávanie je kontraindikované.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ak sa ZEPATIER podáva súbežne s ribavirínom, informácie pre ribavirín týkajúce sa antikoncepcie, tehotenských testov, gravidity, dojčenia a fertility platia aj pre tento kombinovaný režim (ďalšie informácie si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností súbežne podávaného lieku).

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Ak sa ZEPATIER používa v kombinácii s ribavirínom, ženy vo fertilnom veku alebo ich partneri mužského pohlavia musia počas liečby a počas obdobia po ukončení liečby používať účinnú formu antikoncepcie.

Gravidita

Neexistujú žiadne dostatočné a dobre kontrolované štúdie so ZEPATIEROM u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. Pretože na základe reprodukčných štúdií na zvieratách sa nedá vždy predpovedať odpoveď u ľudí, ZEPATIER sa má používať len v prípade, ak možný prínos preváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa elbasvir alebo grazoprevir a ich metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie elbasviru a grazopreviru do mlieka. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu ZEPATIEROM sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

U ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa účinku elbasviru a grazopreviru na fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky elbasviru alebo grazopreviru na fertilitu pri expozíciách elbasviru a grazopreviru vyšších, ako je expozícia pri odporúčanej klinickej dávke u ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie je pravdepodobné že ZEPATIER (podávaný osamote alebo v kombinácii s ribavirínom) má vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby ZEPATIEROM sa hlásila únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť ZEPATIERU sa hodnotila v 3 placebom kontrolovaných a 7 nekontrolovaných klinických štúdiách fázy 2 a 3 u približne 2 000 osôb s chronickou infekciou hepatitídy C s kompenzovaným ochorením pečene (s cirhózou alebo bez nej).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými v klinických štúdiách (viac ako 10 %) boli únava a bolesť hlavy. Závažné nežiaduce reakcie (bolesť brucha, prechodný ischemický záchvat a anémia) sa objavili u menej ako 1 % osôb liečených ZEPATIEROM s ribavirínom alebo bez neho. Menej ako 1 % osôb liečených ZEPATIEROM s ribavirínom alebo bez neho natrvalo ukončilo liečbu z dôvodu nežiaducich reakcií. Frekvencia výskytu závažných nežiaducich reakcií a ukončení liečby pre nežiaduce reakcie u osôb s kompenzovanou cirhózou bola porovnateľná s tou, ktorá sa pozorovala u osôb bez cirhózy.

V štúdií elbasvir/grazoprevir s ribavirínom boli najčastejšie nežiaduce reakcie na kombinovanú liečbu elbasvir/grazoprevir + ribavirín konzistentné so známym bezpečnostným profilom ribavirínu.

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

U pacientov užívajúcich ZEPATIER bez ribavirínu počas 12 týždňov sa zistili nasledujúce nežiaduce reakcie. Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie zistené pri ZEPATIERI*

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Časté	znížená chuť do jedla
<i>Psychické poruchy:</i>	
Časté	nespavosť, úzkosť, depresia
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Veľmi časté	bolesť hlavy
Časté	závrat
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	
Časté	nauzea, hnačka, zápcha, bolesť v hornej časti brucha, bolesť brucha, sucho v ústach, vracanie
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Časté	pruritus, alopecia
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	
Časté	artralgia, myalgia

Frekvencia	Nežiaduce reakcie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Veľmi časté	únavu
Časté	asténia, podráždenosť

*Na základe združených údajov od pacientov liečených ZEPATIEROM počas 12 týždňov bez ribavirínu.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Laboratórne abnormality

Zmeny vo vybraných laboratórnych parametroch sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Vybrané laboratórne abnormality získané počas liečby

Laboratórne parametre	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALT (IU/l)	
5,1 - 10,0 × ULN† (3. stupeň)	6 (0,7 %)
> 10,0 × ULN (4. stupeň)	6 (0,7 %)
Celkový bilirubín (mg/dl)	
2,6 - 5,0 × ULN (3. stupeň)	3 (0,4 %)
> 5,0 × ULN (4. stupeň)	0

*Na základe združených údajov od pacientov liečených ZEPATIEROM počas 12 týždňov bez ribavirínu.

†ULN: Horná hranica normálu podľa skúšajúceho laboratória.

Neskoré zvýšenia hladiny ALT v sére

Počas klinických štúdií so ZEPATIEROM s ribavirínom alebo bez neho sa bez ohľadu na dĺžku trvania liečby u < 1 % (13/1 690) osôb zvýšili hladiny ALT z normálnych hladín na viac ako 5-násobok ULN, zvyčajne v 8. týždni liečby alebo po ňom (priemerný čas nástupu 10 týždňov, rozmedzie 6 – 12 týždňov). Tieto neskoré zvýšenia hladiny ALT boli zvyčajne asymptomatické. Väčšina neskorých zvýšení hladiny ALT sa upravila pri prebiehajúcej liečbe ZEPATIEROM alebo po dokončení liečby (pozri časť 4.4). Frekvencia výskytu neskorých zvýšení hladiny ALT bola vyššia u osôb s vyššou plazmatickou koncentráciou grazopreviru (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2). Výskyt neskorých zvýšení hladiny ALT nebol ovplyvnený dĺžkou trvania liečby. Cirhóza nebola rizikovým faktorom pre neskoré zvýšenia hladiny ALT. U menej ako 1 % osôb liečených ZEPATIEROM s ribavirínom alebo bez neho sa počas liečby zvýšili hladiny ALT na > 2,5 – 5-násobok ULN; žiadna liečba sa neukončila z dôvodu tohto zvýšenia hladín ALT.

Pediatrická populácia

Hodnotenie bezpečnosti ZEPATIERU u pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších je založené na údajoch z otvorenej klinickej štúdie fázy 2b, ktorá zahŕňala 22 pacientov, ktorí boli liečení ZEPATIEROM počas 12 týždňov. Pozorované nežiaduce reakcie boli konzistentné s tými pozorovanými v klinických štúdiách ZEPATIERU u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním ZEPATIEROM u ľudí sú obmedzené skúsenosti. Najvyššia dávka elbasviru bola 200 mg jedenkrát denne počas 10 dní a jednorazová dávka 800 mg. Najvyššia dávka grazopreviru bola 1 000 mg jedenkrát denne počas 10 dní a jednorazová dávka 1 600 mg. V týchto štúdiách so zdravými

dobrovoľníkmi boli frekvencia výskytu a závažnosť nežiaducich reakcií podobné tým, ktoré sa hlásili v skupinách s placebom.

V prípade predávkovania sa odporúča, aby sa u pacienta sledovali akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií a aby sa začalo s primeranou symptomatickou liečbou.

Elbasvir ani grazoprevir sa neodstraňujú hemodialýzou. Nepredpokladá sa, že sa elbasvir a grazoprevir odstránia peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: [antivirotiká na systémové použitie](#), priamo účinkujúce antivirotiká, antivirotiká na liečbu hepatitídy C, ATC kód: J05AP54.

Mechanizmus účinku

ZEPATIER obsahuje kombináciu dvoch priamo účinkujúcich antivirotik s odlišnými mechanizmami účinku a neprekrývajúcimi sa profilmi rezistencie voči cieľovému HCV vo viacerých krokoch životného cyklu vírusu.

Elbasvir je inhibítor HCV NS5A, ktorý je nevyhnutný pre replikáciu vírusovej RNA a tvorbu viriónu.

Grazoprevir je inhibítor HCV NS3/4A proteázy, ktorá je potrebná na proteolytické štiepenie polyproteínu kódovaného HCV (na dozreté formy proteínov NS3, NS4A, NS4B, NS5A a NS5B) a je nevyhnutná pre replikáciu vírusu. V biochemickej analýze grazoprevir inhiboval proteolytickú aktivitu rekombinantných enzýmov proteázy NS3/4A z HCV genotypu 1a, 1b, 3 a 4a s hodnotami IC₅₀ v rozmedzí od 4 do 690 pM.

Protivírusová aktivita

Hodnoty EC₅₀ elbasviru a grazopreviru proti replikómom s úplnou dĺžkou alebo chimérickým replikómom kódujúcim sekvencie NS5A alebo NS3 z referenčných sekvencií a klinických izolátov sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Aktivity elbasviru a grazopreviru v referenčných sekvenciách GT 1a, GT 1b a GT 4 a klinických izolátoch v bunkách s replikómom

	Elbasvir	Grazoprevir
Referenčné sekvencie	EC ₅₀ nM	
GT 1a (H77)	0,004	0,4
GT 1b (con 1)	0,003	0,5
GT 4 (ED43)	0,0003	0,3
Klinické izoláty	Medián EC ₅₀ (rozsah) nM	
GT 1a	0,005 (0,003 – 0,009) ^a	0,8 (0,4 – 5,1) ^d
GT 1b	0,009 (0,005 – 0,01) ^b	0,3 (0,2 – 5,9) ^e
GT 4	0,0007 (0,0002 – 34) ^c	0,2 (0,11 – 0,33) ^a
Počet testovaných izolátov: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Rezistencia

V bunkovej kultúre

V bunkovej kultúre pre genotypy 1a, 1b a 4 sa izolovali replikóny HCV so zníženou citlivosťou voči elbasviru a grazopreviru.

Pri elbasvire bola jeho protivírusová aktivita v replikónoch HCV genotypu 1a znížená samostatnými substitúciami Q30D/E/H/R, L31M/V a Y93C/H/N v NS5A 6- až 2 000-násobne. V replikónoch genotypu 1b sa samostatnými substitúciami L31F a Y93H v NS5A znížila protivírusová aktivita elbasviru 17-násobne. V replikónoch genotypu 4 sa samostatnými substitúciami L30S, M31V a Y93H v NS5A znížila protivírusová aktivita elbasviru 3- až 23-násobne. Pri HCV genotypy 1a, 1b alebo 4 sa kombináciami substitúcií spojených s rezistenciou voči elbasviru vo všeobecnosti ďalej znižovala protivírusová aktivita elbasviru.

Pri grazoprevire bola jeho protivírusová aktivita v replikónoch HCV genotypu 1a znížená samostatnými substitúciami D168A/E/G/S/V v NS3 2- až 81-násobne. V replikónoch genotypu 1b sa samostatnými substitúciami F43S, A156S/T/V a D168A/G/V v NS3 znížila protivírusová aktivita grazopreviru 3- až 375-násobne. V replikónoch genotypu 4 sa samostatnými substitúciami D168A/V v NS3 znížila protivírusová aktivita grazopreviru 110- až 320-násobne. Pri replikónoch HCV genotypu 1a, 1b alebo 4 sa kombináciami substitúcií spojených s rezistenciou voči grazopreviru vo všeobecnosti ďalej znižovala protivírusová aktivita grazopreviru.

V klinických štúdiách

V združenej analýze osôb liečených režimami obsahujúcimi elbasvir/grazoprevir alebo elbasvir + grazoprevir s ribavirínom alebo bez neho v klinických štúdiách fázy 2 a 3 sa analýzy rezistencie vykonali u 50 osôb, u ktorých došlo k virologickému zlyhaniu a u ktorých boli k dispozícii údaje týkajúce sa sekvencií (6 s virologickým zlyhaním počas liečby, 44 s relapsom po ukončení liečby).

Substitúcie získané počas liečby pozorované v populáciách vírusu týchto osôb na základe genotypov sú uvedené v tabuľke 6. Substitúcie získané počas liečby sa zistili v obidvoch cieľových miestach liečiv na HCV u 23/37 (62 %) osôb s genotypom 1a, u 1/8 (13 %) osôb s genotypom 1b a u 2/5 (40 %) osôb s genotypom 4.

Tabuľka 6: Substitúcie aminokyselín získané počas liečby v združenej analýze režimov ZEPATIERU s ribavirínom a bez neho v klinických štúdiách fázy 2 a 3

Cieľ	Získané substitúcie aminokyselín	Genotyp 1a N = 37 % (n)	Genotyp 1b N = 8 % (n)	Genotyp 4 N = 5 % (n)
NS5A	Ktorákoľvek z nasledujúcich substitúcií v NS5A: M/L28A/G/T/S* Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81 % (30)	88 % (7)	100 % (5)
	M/L28A/G/T/S	19 % (7)	13 % (1)	60 % (3)
	Q30H/K/Y	14 % (5)	--	--
	Q30R	46 % (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V†	11 % (4)	25 % (2)	40 % (2)
	H/P58D‡	5 % (3)	--	20 % (1)
	Y93H/N/S	14 % (5)	63 % (5)	20 % (1)
NS3	Ktorákoľvek z nasledujúcich substitúcií v NS3: V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78 % (29)	25 % (2)	40 % (2)
	V36L/M	11 % (4)	--	--
	Y56F/H	14 % (5)	13 % (1)	--
	V107I	3 % (1)	13 % (1)	--

Cieľ	Získané substitúcie aminokyselín	Genotyp 1a N = 37 % (n)	Genotyp 1b N = 8 % (n)	Genotyp 4 N = 5 % (n)
	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)

*Referenčné sekvencie pre NS5A na 28. aminokyseline sú M (genotyp 1a) a L (genotyp 1b a genotyp 4a a 4d).

†Referenčné sekvencie pre NS5A na 31. aminokyseline sú L (genotyp 1a a genotyp 1b) a M (genotyp 4a a 4d).

‡Referenčné sekvencie pre NS5A na 58. aminokyseline sú H (genotyp 1a) a P (genotyp 1b a genotyp 4a a 4d).

Skrížená rezistencia

Elbasvir je účinný *in vitro* proti substitúciám M28V a Q30L v NS5A genotypu 1a, substitúciám L28M/V, R30Q, L31V, Y93C v NS5A genotypu 1b a substitúcii M31V v NS5A genotypu 4, ktoré spôsobujú rezistenciu voči ostatným inhibítorm NS5A. Vo všeobecnosti môžu ostatné substitúcie v NS5A spôsobujúce rezistenciu voči inhibítorm NS5A tiež spôsobiť rezistenciu voči elbasviru. Substitúcie v NS5A spôsobujúce rezistenciu voči elbasviru môžu znížiť protivírusovú aktivitu ostatných inhibítorm NS5A.

Grazoprevir je účinný *in vitro* proti nasledujúcim substitúciám v NS3 genotypu 1a, ktoré spôsobujú rezistenciu voči ostatným inhibítorm proteázy NS3/4A: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Grazoprevir je účinný *in vitro* proti nasledujúcim substitúciám v NS3 genotypu 1b, ktoré spôsobujú rezistenciu voči ostatným inhibítorm proteázy NS3/4A: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Niektoré substitúcie A156 a D168 v NS3 spôsobujú zníženú protivírusovú aktivitu grazopreviru ako aj ostatných inhibítorm proteázy NS3/4A.

Substitúcie spojené s rezistenciou voči inhibítorm NS5B neovplyvňujú aktivitu elbasviru alebo grazopreviru.

Pretrvávajúce substitúcie spojené s rezistenciou

Pretrvávajúce substitúcie aminokyselín v NS5A získaných počas liečby elbasvirom a substitúcie aminokyselín v NS3 získaných počas liečby grazoprevirom sa hodnotilo s použitím sekvenovania populácie (alebo Sanger) v štúdiách fázy 2 a 3 u osôb infikovaných genotypom 1, u ktorých na cieľovom mieste pre liečivo na víruse došlo počas liečby k substitúcii spojenej s rezistenciou a u ktorých boli k dispozícii údaje počas minimálne 24 týždňov po ukončení liečby.

Vírusové populácie so substitúciami v NS5A spojenými s rezistenciou získanými počas liečby zvyčajne pretrvávali dlhšie ako substitúcie v NS3 spojené s rezistenciou. Medzi osobami infikovanými genotypom 1a substitúcie v NS5A spojené s rezistenciou pretrvávali s detegovateľnými hladinami u 95 % (35/37) osôb počas kontroly v 12. týždni a u 100 % (9/9) osôb počas kontroly v 24. týždni. Medzi osobami infikovanými genotypom 1b substitúcie v NS5A spojené s rezistenciou pretrvávali s detegovateľnými hladinami u 100 % (7/7) osôb počas kontroly v 12. týždni a u 100 % (3/3) osôb počas kontroly v 24. týždni.

Medzi osobami infikovanými genotypom 1a substitúcie v NS3 spojené s rezistenciou pretrvávali s detegovateľnými hladinami u 31 % (4/13) osôb počas kontroly v 24. týždni. Medzi osobami infikovanými genotypom 1b substitúcie v NS3 spojené s rezistenciou pretrvávali s detegovateľnými hladinami u 50 % (1/2) osôb počas kontroly v 24. týždni.

Z dôvodu obmedzeného počtu osôb infikovaných genotypom 4 so substitúciami v NS5A a NS3 spojenými s rezistenciou získanými počas liečby nie je pri tomto genotype možné určiť tendenciu pretrvávania substitúcií získaných počas liečby.

Dlhodobý klinický vplyv vzniku alebo pretrvávania vírusu obsahujúceho substitúcie spojené s rezistenciou voči ZEPATIERU nie je známy.

Vplyv východiskového polymorfizmu HCV na odpoveď na liečbu

V združených analýzach osôb, ktoré dosiahli SVR12 alebo splnili kritérium virologického zlyhania sa hodnotili prevalencia a vplyv polymorfizmov NS5A (vrátane M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D a Y93C/H/N) a polymorfizmov NS3 (substitúcie v polohách 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 a 175), ktoré vyvolali viac ako 5-násobné zníženie protívírusovej aktivity elbasviru, resp. grazopreviru *in vitro*. Pozorované rozdiely v odpovediach na liečbu podľa liečebného režimu v špecifických populáciách pacientov s prítomnými alebo chýbajúcimi východiskovými polymorfizmami NS5A alebo NS3 sú zhrnuté v tabuľke 7.

Tabuľka 7: SVR u osôb infikovaných GT 1a, GT 1b alebo predtým liečených osôb infikovaných GT 4 s východiskovými polymorfizmami NS5A alebo NS3

	SVR12 podľa liečebného režimu			
	ZEPATIER, 12 týždňov		ZEPATIER + RBV, 16 týždňov	
Populácia pacientov	Osoby bez východiskových polymorfizmov NS5A, [*] % (n/N)	Osoby s východiskovými polymorfizmami NS5A, [*] % (n/N)	Osoby bez východiskových polymorfizmov NS5A, [*] % (n/N)	Osoby s východiskovými polymorfizmami NS5A, [*] % (n/N)
GT 1a[†]	97 % (464/476)	53 % (16/30)	100 % (51/51)	100 % (4/4)
GT 1b[‡]	99 % (259/260)	92 % (36/39)		
	Osoby bez východiskových polymorfizmov NS3,[¶] % (n/N)	Osoby s východiskovými polymorfizmami NS3,[¶] % (n/N)		
GT 4 (predtým liečení pacienti)[#]	86 % (25/29)	100 % (7/7)		

^{*}Polymorfizmy NS5A (spôsobujúce > 5-násobné zníženie účinnosti elbasviru) zahŕňali M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D a Y93C/H/N.

[†]Celková prevalencia osôb infikovaných GT 1a s východiskovými polymorfizmami NS5A v združených analýzach bola 7 % (55/825).

[‡]Celková prevalencia osôb infikovaných GT 1b s východiskovými polymorfizmami NS5A v združených analýzach bola 14 % (74/540).

[¶]Za NS3 polymorfizmy sa považovali akékoľvek substitúcie aminokyselín v polohách 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 a 175.

[#]Celková prevalencia osôb infikovaných GT 4 s východiskovými polymorfizmami NS3 v združených analýzach bola 19 % (7/36).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť elbasviru/grazopreviru (podávaných súbežne ako kombinácia fixnej dávky; EBR/GZR) alebo elbasviru + grazopreviru (podávaných súbežne ako samostatné liečivá; EBR + GZR) sa hodnotili v 8 klinických štúdiách u dospelých a v 1 klinickej štúdii u pediatrických pacientov u približne 2 000 osôb (pozri tabuľku 8).

Tabuľka 8: Štúdie vykonané so ZEPATIEROM

Štúdia	Populácia	Liečebné skupiny štúdie a trvanie (počet liečených osôb)	Ďalšie podrobnosti o štúdiu
C-EDGE TN (dvojito zaslepená štúdia)	GT 1, 4, 6; TN s cirhózou alebo bez nej	- EBR/GZR* počas 12 týždňov (N = 316) - placebo počas 12 týždňov (N = 105)	Placebom kontrolovaná štúdia, v ktorej boli osoby randomizované v pomere 3:1 na: EBR/GZR počas 12 týždňov (skupina s okamžitou liečbou [ITG]) alebo placebo počas 12 týždňov nasledované odslepenou liečbou EBR/GZR počas 12 týždňov (skupina s oddialenou liečbou [DTG]).
C-EDGE COINFECTION (otvorená štúdia)	GT 1, 4, 6; TN s cirhózou alebo bez nej; koinfekcia HCV/HIV-1	EBR/GZR počas 12 týždňov (N = 218)	
C-SURFER (dvojito zaslepená štúdia)	GT 1; TN alebo TE s cirhózou alebo bez nej; chronické ochorenie obličiek (CKD)	- EBR* + GZR* počas 12 týždňov (N = 122) - placebo počas 12 týždňov (N = 113)	Placebom kontrolovaná štúdia u osôb s CKD v 4. štádiu (eGFR 15 - 29 ml/min/1,73 m ²) alebo v 5. štádiu (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²) vrátane osôb na hemodialýze. Osoby boli randomizované v pomere 1:1 do jednej z nasledujúcich liečebných skupín: EBR + GZR počas 12 týždňov (ITG) alebo placebo počas 12 týždňov nasledované odslepenou liečbou EBR/GZR počas 12 týždňov (DTG). Navyše, 11 osôb dostávalo odslepenú liečbu EBR + GZR počas 12 týždňov (rameno intenzívnej FK).
C-WORTHY (otvorená štúdia)	GT 1, 3; TN s cirhózou alebo bez nej; TE s nulovou odpoveďou s cirhózou alebo bez nej; TN s koinfekciou HCV/HIV-1 bez cirhózy	- EBR* + GZR* počas 8 (N = 31), 12 (N = 136) alebo 18 týždňov (N = 63) - EBR* + GZR* + RBV[†] počas 8 (N = 60), 12 (N = 152) alebo 18 týždňov (N = 65)	Štúdia s viacerými ramenami a štádiami. Osoby s infekciou GT 1b bez cirhózy boli randomizované v pomere 1:1 na EBR + GZR s RBV alebo bez neho počas 8 týždňov. TN osoby s infekciou GT 3 bez cirhózy boli randomizované na EBR + GZR s RBV počas 12 alebo 18 týždňov. TN osoby s infekciou GT 1 s cirhózou alebo bez nej (s koinfekciou HCV/HIV-1 alebo bez nej) alebo osoby s nulovou odpoveďou na peg-IFN + RBV boli randomizované na EBR + GZR s RBV alebo bez neho počas 8, 12 alebo 18 týždňov.
C-SCAPE (otvorená štúdia)	GT 4, 6; TN bez cirhózy	- EBR* + GZR* počas 12 týždňov (N = 14) - EBR* + GZR* + RBV[†] počas 12 týždňov (N = 14)	Osoby boli randomizované v pomere 1:1 do ramien štúdie.

Štúdia	Populácia	Liečebné skupiny štúdie a trvanie (počet liečených osôb)	Ďalšie podrobnosti o štúdií
C-EDGE TE (otvorená štúdia)	GT 1, 4, 6; TE s cirhózou alebo bez nej; a s koinfekciou HCV/HIV-1 alebo bez nej	- EBR/GZR počas 12 (N = 105) alebo 16 týždňov (N = 105) - EBR/GZR + RBV[†] počas 12 (N = 104) alebo 16 týždňov (N = 106)	Osoby boli randomizované v pomere 1:1 do ramien štúdie.
C-SALVAGE (otvorená štúdia)	GT 1; TE s režimom s inhibítorom proteázy HCV [‡] s cirhózou alebo bez nej	EBR* + GZR* + RBV[†] počas 12 týždňov (N = 79)	Osoby, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba boceprevirom, simeprevirom alebo telaprevirom v kombinácii s peg-IFN + RBV dostávali EBR + GZR s RBV počas 12 týždňov.
C-EDGE COSTAR (dvojito zaslepená štúdia)	GT 1, 4, 6; TN s cirhózou alebo bez nej; liečba ópoidným agonistom	- EBR/GZR počas 12 týždňov (N = 201) - placebo počas 12 týždňov (N = 100)	Placebom kontrolovaná štúdia, v ktorej boli osoby randomizované v pomere 2:1 na EBR/GZR počas 12 týždňov (ITG) alebo placebo počas 12 týždňov nasledované odslepenou liečbou EBR/GZR počas 12 týždňov (DTG). Osoby neboli zo skúšania vylúčené alebo neukončili skúšanú liečbu na základe pozitívneho výsledku vyšetrenia prítomnosti drogy v moči.
MK-5172A-079 (otvorená štúdia)	GT 1, 4 TN alebo TE pediatrické osoby	EBR/GZR počas 12 týždňov (N = 22)	Nerandomizovaná, jednoramenná, otvorená štúdia u predtým neliečených alebo predtým pediatrických osôb zahŕňajúca 22 osôb vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov s chronickou infekciou hepatitídy C (CHC) genotypu 1 alebo 4 bez cirhózy, ktoré dostávali EBR/GZR počas 12 týždňov.

GT = genotyp.

TN = predtým neliečení.

TE = predtým liečení (zlyhanie predchádzajúcej liečby interferónom [IFN] alebo peginterferónom alfa [peg-IFN] s ribavirínom (RBV) alebo bez neho alebo neznášanlivosť predchádzajúcej liečby).

*EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = súbežné podávanie ako fixná kombinácia dávky; EBR + GZR = súbežné podávanie separátne, ako samostatné liečivá.

[†]RBV bol podávaný v celkovej dennej dávke 800 mg až 1 400 mg na základe telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).

[‡]Zlyhanie predchádzajúcej liečby boceprevirom, telaprevirom alebo simeprevirom v kombinácii s peg-IFN + RBV.

Trvalá virologická odpoveď (sustained virologic response, SVR) bola primárnym cieľovým ukazovateľom vo všetkých štúdiách a bola definovaná ako hladina HCV RNA menej ako spodná hranica kvantifikácie (lower limit of quantification, LLOQ: 15 HCV RNA IU/ml okrem štúdií C-WORTHY a C-SCAPE [25 HCV RNA IU/ml]) v 12. týždni po ukončení liečby (SVR12).

Medzi osobami infikovanými genotypom 1b alebo iným genotypom 1 bol medián veku 55 rokov (rozmedzie: 22 až 82); 61 % osôb bolo mužov; 60 % bolo bielej rasy; 20 % bolo čiernej alebo afroamerickej rasy; 6 % bolo hispánskej alebo latinskoamerickej rasy; 82 % osôb bolo predtým neliečených, 18 % osôb bolo predtým liečených; priemerný index telesnej hmotnosti bol 26 kg/m²; 64 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie ako 800 000 IU/ml; 22 % malo cirhózu; 71 % malo non-C/C IL28B alely (CT alebo TT); 18 % malo koinfekciu HCV/HIV-1.

Výsledky liečby u osôb infikovaných genotypom 1b liečených kombináciou elbasvir/grazoprevir počas 12 týždňov sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9: SVR u osôb infikovaných genotypom 1b^{†‡}

Východiskové charakteristiky	SVR
	EBR s GZR počas 12 týždňov (N = 312)
Celková SVR	96 % (301/312)
Výsledok u osôb bez SVR	
Virologické zlyhanie počas liečby*	0 % (0/312)
Relaps	1 % (4/312)
Iné [‡]	2 % (7/312)
SVR podľa stavu cirhózy	
Bez cirhózy	95 % (232/243)
S cirhózou	100 % (69/69)

[†]Zahŕňa štyri osoby infikované podtypmi genotypu 1 inými ako je 1a alebo 1b.

[‡]Zahŕňa osoby zo štúdií C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY a C-SURFER.

*Zahŕňa osoby s virologickým prielomom.

[‡]Iné zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti, vypadli zo sledovania alebo vylúčené osoby.

Medzi osobami infikovanými genotypom 1a bol medián veku 54 rokov (rozmedzie: 19 až 76); 71 % osôb bolo mužov; 71 % bolo bielej rasy; 22 % bolo čiernej alebo afroamerickej rasy; 9 % bolo hispánskej alebo latinskoamerickej rasy; 74 % osôb bolo predtým neliečených, 26 % osôb bolo predtým liečených; priemerný index telesnej hmotnosti bol 27 kg/m²; 75 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie ako 800 000 IU/ml; 23 % malo cirhózu; 72 % malo non-C/C IL28B alely (CT alebo TT); 30 % malo koinfekciu HCV/HIV-1.

Výsledky liečby u osôb infikovaných genotypom 1a liečených kombináciou elbasvir/grazoprevir počas 12 týždňov alebo kombináciou elbasvir/grazoprevir s ribavirínom počas 16 týždňov sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10: SVR u osôb infikovaných genotypom 1a[†]

Východiskové charakteristiky	SVR	
	EBR s GZR 12 týždňov N = 519	EBR s GZR + RBV 16 týždňov N = 58
Celková SVR	93 % (483/519)	95 % (55/58)
Výsledok u osôb bez SVR		
Virologické zlyhanie počas liečby *	1 % (3/519)	0 % (0/58)
Relaps	4 % (23/519)	0 % (0/58)
Iné [‡]	2 % (10/519)	5 % (3/58)
SVR podľa stavu cirhózy		
Bez cirhózy	93 % (379/408)	92 % (33/36)
S cirhózou	94 % (104/111)	100 % (22/22)
SVR podľa prítomnosti východiskového polymorfizmu NS5A spojeného s rezistenciou ^{†, §}		
Chýbajúci	97 % (464/476)	100 % (51/51)
Prítomný	53 % (16/30)	100 % (4/4)
SVR podľa východiskovej HCV RNA		
≤ 800 000 IU/ml	98 % (135/138)	100 % (9/9)
> 800 000 IU/ml	91 % (348/381)	94 % (46/49)

[†]Zahŕňa osoby zo štúdií C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY a C-SURFER.

*Zahŕňa osoby s virologickým prielomom.

[‡]Iné zahŕňa osoby, ktoré ukončili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti, vypadli zo sledovania alebo vylúčené osoby.

[†]Zahŕňa osoby s východiskovými sekvenovanými údajmi a ktoré buď dosiahli SVR počas 12 týždňov, alebo splnili kritérium virologického zlyhania.

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

Medzi osobami infikovanými genotypom 4 bol medián veku 51 rokov (rozmedzie: 28 až 75); 66 % osôb bolo mužov; 88 % bolo bielej rasy; 8 % bolo čiernej alebo afroamerickej rasy; 11 % bolo hispánskej alebo latinskoamerickej rasy; 77 % osôb bolo predtým neliečených, 23 % osôb bolo predtým liečených; priemerný index telesnej hmotnosti bol 25 kg/m²; 56 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie ako 800 000 IU/ml; 22 % malo cirhózu; 73 % malo non-C/C IL28B alely (CT alebo TT); 40 % malo koinfekciu HCV/HIV-1.

Výsledky liečby u osôb infikovaných genotypom 4 liečených kombináciou elbasvir/grazoprevir počas 12 týždňov alebo kombináciou elbasvir/grazoprevir s ribavirínom počas 16 týždňov sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11: SVR u osôb infikovaných genotypom 4[¶]

Východiskové charakteristiky	SVR	
	EBR s GZR	EBR s GZR + RBV
	12 týždňov N = 65	16 týždňov N = 8
Celková SVR	94 % (61/65)	100 % (8/8)
Výsledok u osôb bez SVR		
Virologické zlyhanie počas liečby*	0 % (0/65)	0 % (0/8)
Relaps†	3 % (2/65)	0 % (0/8)
Iné‡	3 % (2/65)	0 % (0/8)
SVR podľa stavu cirhózy		
Bez cirhózy§	96 % (51/53)	100 % (4/4)
S cirhózou	83 % (10/12)	100 % (4/4)
SVR podľa východiskovej HCV RNA		
≤ 800 000 IU/ml‡	93 % (27/29)	100 % (3/3)
> 800 000 IU/ml†	94 % (34/36)	100 % (5/5)

¶Zahŕňa osoby zo štúdií C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE a C-SCAPE.

*Zahŕňa osoby s virologickým prielomom.

†Obe osoby s relapsom mali východiskovú HCV RNA > 800 000 IU/ml.

‡Obe osoby, ktoré nedosiahli SVR z dôvodov iných ako je virologické zlyhanie, mali východiskovú HCV RNA ≤ 800 000 IU/ml.

§Zahŕňa 1 osobu zo štúdie C-SCAPE so stavom cirhózy “neznámy”.

Klinická štúdia u osôb s pokročilým chronickým ochorením obličiek s infekciou CHC genotypu 1
V štúdií C-SURFER sa celková SVR dosiahla u 94 % (115/122) osôb dostávajúcich EBR + GZR počas 12 týždňov.

Pediatrická populácia

Účinnosť ZEPATIERU sa hodnotila v otvorenej klinickej štúdií u 22 pediatrických osôb vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov, ktoré dostávali ZEPATIER počas 12 týždňov. Osoby infikované HCV GT 1a s jednou alebo viacerými východiskovými substitúciami v NS5A spojenými s rezistenciou boli zo štúdie vylúčené.

V tejto štúdií boli predtým neliečené alebo predtým liečené osoby vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov s CHC genotypom 1 alebo 4 bez cirhózy liečené ZEPATIEROM počas 12 týždňov. Medián veku bol 13,5 rokov (rozsah: 12 až 17); 50 % bolo žien; 95 % bolo bielej rasy; rozsah telesnej hmotnosti bol 28,1 kg až 96,5 kg; 95,5 % malo genotyp 1 a 4,5 % malo genotyp 4; 63,6 % bolo predtým neliečených, 36,4 % bolo predtým liečených; 45,5 % malo východiskové hladiny HCV RNA vyššie ako 800 000 IU/ml. Celková miera SVR12 bola 100 % (22/22). Bezpečnosť, farmakokinetika a účinnosť pozorované v tejto štúdií boli porovnateľné s tými pozorovanými u dospelých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní elbasviru/grazopreviru osobám infikovaným HCV sa maximálne plazmatické koncentrácie elbasviru objavujú pri mediáne T_{max} 3 hodiny (rozmedzie 3 až 6 hodín); maximálne plazmatické koncentrácie grazopreviru pri mediáne T_{max} 2 hodiny (rozmedzie 30 minút až 3 hodiny). Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť elbasviru je 32 %. Absolútna biologická dostupnosť grazopreviru po jednorazovej dávke 200 mg bola v rozsahu 15 – 27 % a po viacnásobnom podaní dávky 200 mg v rozsahu 20 – 40 %.

V porovnaní so stavom nalačno viedlo podanie jednorazovej dávky elbasviru/grazopreviru s jedlom s vysokým obsahom tukov (900 kcal, 500 kcal z tuku) u zdravých osôb k zníženiam AUC_{0-inf} elbasviru o približne 11 % a C_{max} o približne 15 % a k zvýšeniam AUC_{0-inf} grazopreviru približne 1,5-násobne a C_{max} približne 2,8-násobne. Tieto rozdiely v expozícii elbasviru a grazopreviru nie sú klinicky významné, elbasvir/grazoprevir sa preto môžu užívať bez ohľadu na jedlo.

Farmakokinetika elbasviru je podobná u zdravých osôb a osôb s infekciou HCV. Expozície grazopreviru po perorálnom podaní sú približne 2-násobne vyššie u osôb infikovaných HCV v porovnaní so zdravými osobami.

Na základe populačného farmakokinetického modelovania u osôb infikovaných HCV bez cirhózy bol geometrický priemer AUC_{0-24} elbasviru v rovnovážnom stave pri dávke 50 mg 2 180 nM•hod a C_{max} 137 nM a geometrický priemer AUC_{0-24} grazopreviru v rovnovážnom stave pri dávke 100 mg 1 860 nM•hod a C_{max} 220 nM. Po podávaní elbasviru/grazopreviru jedenkrát denne osobám infikovaným HCV sa rovnovážny stav pri elbasvire a grazoprevire dosiahol približne v priebehu 6 dní.

Distribúcia

Elbasvir (> 99,9 %) a grazoprevir (98,8 %) sa vo veľkej miere viažu na ľudské plazmatické bielkoviny. Elbasvir a aj grazoprevir sa viažu na ľudský sérový albumín a α_1 -kyslý glykoproteín. Väzba na plazmatické bielkoviny u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie je významne zmenená.

Eliminácia

Geometrický priemer zdanlivého terminálneho biologického polčasu (% variačný koeficient geometrického priemeru) u osôb infikovaných HCV je približne 24 (24 %) hodín pri dávke 50 mg elbasviru a približne 31 (34 %) hodín pri dávke 100 mg grazopreviru.

Metabolizmus

Elbasvir a grazoprevir sa čiastočne eliminujú oxidatívnym metabolizmom, primárne prostredníctvom CYP3A. V ľudskej plazme sa nezistili žiadne cirkulujúce metabolity elbasviru ani grazopreviru.

Exkrécia

Hlavná cesta eliminácie elbasviru a grazopreviru je prostredníctvom stolice s takmer celou (> 90 %) rádioaktívne značenou dávkou vylúčenou v stolici v porovnaní s < 1 % v moči.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika elbasviru bola približne dávkovo úmerná v rozmedzí dávok 5 – 100 mg jedenkrát denne. Farmakokinetika grazopreviru sa zvyšuje viac ako dávkovo úmerným spôsobom v rozmedzí dávok 10 – 800 mg jedenkrát denne u osôb infikovaných HCV.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Porucha funkcie obličiek

U osôb, ktoré neboli infikované HCV s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), ktoré neboli na dialýze, boli hodnoty AUC elbasviru zvýšené o 86 % a grazopreviru o 65 % v porovnaní s osobami, ktoré neboli infikované HCV s normálnou funkciou obličiek (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). U osôb, ktoré neboli infikované HCV s ťažkou poruchou funkcie obličiek závislou od dialýzy, boli hodnoty AUC elbasviru a grazopreviru nezmenené v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Vo vzorkách dialyzátu nebolo možné kvantifikovať koncentrácie elbasviru. Počas 4-hodinovej dialýzy bolo v dialyzáte vylúčených menej ako 0,5 % grazopreviru.

V analýze populačnej farmakokinetiky u pacientov infikovaných HCV bola AUC elbasviru o 25 % a grazopreviru o 10 % vyššia u pacientov závislých od dialýzy a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorí neboli závislí od dialýzy, bola AUC elbasviru o 46 % a grazopreviru o 40 % vyššia v porovnaní s AUC elbasviru a grazopreviru u pacientov bez ťažkej poruchy funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

U osôb, ktoré neboli infikované HCV s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A [CP-A], skóre 5 - 6), bola AUC_{0-inf} elbasviru znížená o 40 % a AUC₀₋₂₄ grazopreviru v rovnovážnom stave zvýšená o 70 % v porovnaní s príslušnými zdravými osobami.

U osôb, ktoré neboli infikované HCV so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B [CP-B], skóre 7 - 9) a ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C [CP-C], skóre 10 - 15), bola AUC elbasviru znížená o 28 % a 12 % v uvedenom poradí, zatiaľ čo AUC₀₋₂₄ grazopreviru v rovnovážnom stave bola zvýšená 5-násobne a 12-násobne v uvedenom poradí, v porovnaní s príslušnými zdravými osobami (pozri časti 4.2 a 4.3).

Analýzy populačnej FK pacientov infikovaných HCV v štúdiách fázy 2 a 3 preukázali, že AUC₀₋₂₄ grazopreviru v rovnovážnom stave bola zvýšená o približne 65 % u pacientov infikovaných HCV s kompenzovanou cirhózou (všetci s CP-A) v porovnaní s pacientmi infikovanými HCV bez cirhózy, zatiaľ čo AUC elbasviru v rovnovážnom stave bola podobná (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Farmakokinetiky elbasviru a grazopreviru sa hodnotili u 22 pediatrických osôb vo veku 12 rokov a starších, ktoré dostávali dennú dávku ZEPATIERU (50 mg elbasviru/100 mg grazopreviru). Expozície elbasviru a grazopreviru u pediatrických osôb boli porovnateľné s tými pozorovanými u dospelých.

U pediatrických osôb vo veku 12 rokov a starších bol geometrický priemer AUC₀₋₂₄ elbasviru v rovnovážnom stave pri dávke 50 mg 2 410 nM•hod a C_{max} 190 nM a geometrický priemer AUC₀₋₂₄ grazopreviru v rovnovážnom stave pri dávke 100 mg bol 1 450 nM•hod a C_{max} 246 nM.

Staršie osoby

V analýzach populačnej farmakokinetiky sa u osôb vo veku ≥ 65 rokov odhadla o 16 % vyššia AUC elbasviru a o 45 % vyššia AUC grazopreviru v porovnaní s osobami vo veku menej ako 65 rokov. Tieto zmeny nie sú klinicky významné, preto sa na základe veku neodporúča žiadna úprava dávky elbasviru/grazopreviru (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pohlavie

V analýzach populačnej farmakokinetiky sa u žien odhadla o 50 % vyššia AUC elbasviru a o 30 % vyššia AUC grazopreviru v porovnaní s mužmi. Tieto zmeny nie sú klinicky významné, preto sa na základe pohlavia neodporúča žiadna úprava dávky elbasviru/grazopreviru (pozri časť 4.4).

Telesná hmotnosť/BMI

V analýzach populačnej farmakokinetiky sa neobjavil žiadny vplyv telesnej hmotnosti na farmakokinetiku elbasviru. Odhadlo sa, že AUC grazopreviru u osoby s telesnou hmotnosťou 53 kg je o 15 % vyššia v porovnaní s osobou s telesnou hmotnosťou 77 kg. Táto zmena nie je pre grazoprevir klinicky významná. Na základe telesnej hmotnosti/BMI sa preto neodporúča žiadna úprava dávky elbasviru/grazopreviru (pozri časť 4.4).

Rasa/etnická príslušnosť

V analýzach populačnej farmakokinetiky sa u osôb ázijskej rasy odhadla o 15 % vyššia AUC elbasviru a o 50 % vyššia AUC grazopreviru v porovnaní s osobami bielej rasy. Odhady expozície elbasviru a grazopreviru pri populačnej farmakokinetike boli porovnateľné medzi osobami bielej a čiernej/afroamerickej rasy. Tieto zmeny nie sú klinicky významné, preto sa na základe rasy/etnickej príslušnosti neodporúča žiadna úprava dávky elbasviru/grazopreviru (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity a vývinu s grazoprevirom alebo elbasvirom neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Štúdie karcinogenity s grazoprevirom a elbasvirom sa nevykonali.

Embryonálno-fetálny a postnatálny vývin

Elbasvir

Elbasvir sa podával potkanom a králikom bez vyvolania nežiaducich účinkov na embryonálno-fetálny alebo postnatálny vývin pri hladine dávok až do najvyššej skúmanej dávky (u potkanov a králikov približne 9-násobne a 17-násobne vyšších ako expozícia u ľudí, v uvedenom poradí). Preukázalo sa, že elbasvir prechádza placentou u potkanov a králikov. Elbasvir sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkanov s koncentráciami 4-násobku plazmatických koncentrácií u matky.

Grazoprevir

Grazoprevir sa podával potkanom a králikom bez vyvolania nežiaducich účinkov na embryonálno-fetálny alebo postnatálny vývin pri hladine dávok až do najvyššej skúmanej dávky (u potkanov a králikov približne 79-násobne a 39-násobne vyšších ako expozícia u ľudí, v uvedenom poradí). Preukázalo sa, že grazoprevir prechádza placentou u potkanov a králikov. Grazoprevir sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkanov s koncentráciami < 1-násobku plazmatických koncentrácií u matky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

laurylsíran sodný
polyetylén glykol-sukcinát vitamínu E
kopovidón
hypromelóza
mikrokryštalická celulóza
manitol (E 421)
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
chlorid sodný
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearát horečnatý

Filmový obal

monohydrát laktózy
hypromelóza
oxid titaničitý
triacetín
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
čierny oxid železitý (E 172)
karnaubský vosk

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Až do použitia uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v škatuli obsahujúcej dve (2) papierové karty, každá papierová karta obsahuje (2) hliníkové blistre po 7 tabliet zalepené do papierovej karty, celkovo 28 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1119/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. júla 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. mája 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmom obalené tablety
elbasvir/grazoprevir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg elbasviru a 100 mg grazopreviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sodík.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1119/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZEPATIER

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

Vnútoraná karta

1. NÁZOV LIEKU

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmom obalené tablety
elbasvir/grazoprevir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg elbasviru a 100 mg grazopreviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu a sodík.
Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
14 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorané použitie.

PON

UT

STR

ŠTV

PIA

SO

NE

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD + logo

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1119/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ZEPATIER

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE PRILEPENÉ VO VNÚTORNEJ KARTE

1. NÁZOV LIEKU

ZEPATIER
elbasvir/grazoprevir

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MSD logo

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmom obalené tablety elbasvir/grazoprevir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ZEPATIER a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete ZEPATIER
3. Ako užívať ZEPATIER
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ZEPATIER
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ZEPATIER a na čo sa používa

Čo je ZEPATIER

ZEPATIER je protívírusový liek, ktorý obsahuje liečivá elbasvir a grazoprevir.

Na čo sa ZEPATIER používa

ZEPATIER sa používa na liečbu dlhodobej infekcie hepatitídy C u dospelých a detí vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 30 kilogramov.

Ako ZEPATIER účinkuje

Hepatitída C je vírus, ktorý spôsobuje infekciu pečene. Liečivá v lieku spoločne účinkujú tak, že blokujú dve rôzne bielkoviny, ktoré vírus hepatitídy C potrebuje pre rast a množenie sa. Umožní to trvalé odstránenie infekcie z tela.

ZEPATIER sa niekedy užíva s iným liekom, ribavirínom.

Je veľmi dôležité, aby ste si prečítali aj písomné informácie ostatných liekov, ktoré budete užívať so ZEPATIEROM. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa vašich liekov, obráťte sa, prosím, na svojho lekára alebo lekárnika.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete ZEPATIER

Neužívajte ZEPATIER, ak:

- ste alergický na elbasvir, grazoprevir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- máte určité stredne závažné alebo závažné problémy s pečeňou,
- užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:
 - rifampicín, zvyčajne používaný na liečbu tuberkulózy,
 - inhibítory HIV proteázy, ako je atazanavir, darunavir, lopinavir, sachinavir alebo tipranavir,
 - efavirenz alebo etravirín na liečbu HIV,

- elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-dizoproxilfumarát alebo elvitegravir/kobicistát/emtricitabín/tenofovir-alafenamid na liečbu HIV,
- cyklosporín na zabránenie odmietnutia transplantovaného orgánu alebo na liečbu závažných zápalových ochorení očí, obličiek, kĺbov alebo kože,
- bosentán na liečbu vysokého krvného tlaku v pľúcnych tepnách,
- karbamazepín alebo fenytoín používaný predovšetkým na liečbu epilepsie a záchvatov kŕčov,
- modafinil na pomoc osobám, ktoré nedokážu zostať v bdelom stave,
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*, rastlinný liek) na liečbu depresie alebo iných problémov.

Ak ZEPATIER užívate spolu s ribavirínom, uistite sa, prosím, že ste si prečítali časť „Neužívajte“ v písomnej informácii lieku obsahujúceho ribavirín. Ak si ktoroukoľvek informáciou v písomnej informácii nebudete istý, poraďte sa, prosím, so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať ZEPATIER, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- máte v súčasnosti, alebo ste mali v minulosti infekciu vírusom hepatitídy typu B, pretože váš lekár vás možno bude dôkladnejšie sledovať,
- ste už niekedy užívali akýkoľvek liek na liečbu hepatitídy C,
- máte akékoľvek problémy s pečeňou iné, ako je hepatitída C,
- vám transplantovali pečeň,
- máte cukrovku. Po začatí liečby ZEPATIEROM bude možno potrebné dôkladnejšie sledovať vašu hladinu glukózy v krvi a/alebo upraviť vašu súčasnú liečbu cukrovky. U niektorých pacientov s cukrovkou sa po začatí liečby liekmi ako je ZEPATIER zistili nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia),
- máte akékoľvek iné zdravotné problémy.

Vyšetrenia krvi

Pred vašou liečbou ZEPATIEROM, počas liečby a po nej vám lekár vyšetří krv. Je to z dôvodu, aby sa váš lekár mohol:

- rozhodnúť, či máte užívať ZEPATIER a ako dlho ho máte užívať,
- rozhodnúť, aké iné lieky máte užívať so ZEPATIEROM a ako dlho ich máte užívať,
- skontrolovať vedľajšie účinky,
- skontrolovať, či vaša liečba zaúčinkovala a či už nemáte hepatitídu C,
- skontrolovať, ako pracuje vaša pečeň - ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov problémov s pečeňou, okamžite to povedzte svojmu lekárovi: strata chuti do jedla; pocit nevoľnosti alebo vracanie; pocit únavy alebo slabosti; zožltnutie vašej kože alebo očí; zmeny sfarbenia vašej stolice. Váš lekár vám možno bude chcieť vyšetriť krv, aby skontroloval, ako pracuje vaša pečeň, ak sa u vás ktorýkoľvek z týchto príznakov objaví.

Deti

ZEPATIER nie je určený na použitie u detí mladších ako 12 rokov.

Iné lieky a ZEPATIER

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Týka sa to aj rastlinných liekov a liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis. Vedzte si zoznam vašich liekov a ukážte ho svojmu lekárovi a lekárnikovi, keď dostanete nový liek.

Sú určité lieky, ktoré **nesmiete užívať** so ZEPATIEROM. Pozrite si zoznam pod „Neužívajte ZEPATIER, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov“.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- ketokonazol užívaný ústami na liečbu hubových infekcií,
- takrolimus na zabránenie odmietnutia transplantovaného orgánu,

- dabigatran na zabránenie tvorby krvných zrazenín,
- rosuvastatín, atorvastatín, fluvastatín, simvastatín alebo lovastatín na zníženie hladiny cholesterolu v krvi,
- sunitinib na liečbu určitých typov rakoviny,
- warfarín a iné podobné lieky, ktoré sa nazývajú antagonisty vitamínu K, ktoré sa používajú na riedenie krvi. Váš lekár možno bude musieť zvýšiť frekvenciu krvných vyšetrení na kontrolu zrážanlivosti vašej krvi.

Funkcia vašej pečene sa môže počas liečby hepatitídy C zlepšiť, čo môže ovplyvniť ďalšie lieky spracovávané pečeňou. Váš lekár možno bude musieť pozorne sledovať tieto ďalšie lieky, ktoré užívate a vykonať úpravy počas liečby ZEPATIEROM.

Váš lekár môže zmeniť vaše lieky alebo zmeniť ich dávku.

Ak sa vás ktorékoľvek z vyššie uvedeného týka (alebo si nie ste istý), obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať ZEPATIER.

Tehotenstvo a antikoncepcia

Účinky ZEPATIERU na tehotenstvo nie sú známe. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Užívanie ZEPATIERU s ribavirínom

- Ak užívate ZEPATIER s ribavirínom, nesmiete otehotnieť. Ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa. To znamená, že vy a váš partner/partnerka musíte vykonať osobitné opatrenia v sexuálnom živote, ak existuje možnosť, že vy alebo vaša partnerka môžete otehotnieť.
- Počas liečby ZEPATIEROM s ribavirínom a počas určitého času potom budete musieť vy a váš partner/partnerka používať účinnú metódu antikoncepcie. Porozprávajte sa so svojím lekárom o rôznych metódach antikoncepcie, ktoré sú pre vás vhodné.
- Ak otehotníte alebo v prípade, že ste muž a otehotnie vaša partnerka, počas užívania ZEPATIERU s ribavirínom alebo počas nasledujúcich mesiacov po liečbe, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- Je veľmi dôležité, aby ste si veľmi pozorne prečítali informácie týkajúce sa tehotenstva a antikoncepcie v písomnej informácii lieku obsahujúceho ribavirín. Je dôležité, aby si tieto informácie prečítali muži aj ženy.

Dojčenie

Ak dojčíte, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať ZEPATIER. Nie je známe, či sa obe liečivá ZEPATIERU vylučujú do ľudského materského mlieka.

Ak ZEPATIER užívate s ribavirínom, uistite sa, že ste si prečítali časti týkajúce sa tehotenstva a dojčenia v písomnej informácii tohto ďalšieho lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevedzte vodiť alebo neobsluhujte stroje, ak sa po užití vášho lieku cítite unavený.

ZEPATIER obsahuje laktózu

ZEPATIER obsahuje monohydrát laktózy. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

ZEPATIER obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 69,85 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej tablete. To sa rovná 3,5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako užívať ZEPATIER

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Ak ste niekedy užívali akékoľvek lieky na liečbu hepatitídy C alebo ak máte akýkoľvek iný zdravotný problém, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať ZEPATIER.

Akú dávku užívať

Odporúčaná dávka je **jedna tableta jedenkrát denne** s jedlom alebo bez jedla. Váš lekár vám povie koľko týždňov musíte ZEPATIER užívať.

Tabletu prehltnite vcelku, s jedlom alebo bez jedla. Tabletu nežujte, nedrvtvte ani nelámate. Ak máte problém tablety prehltnúť, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užijete viac ZEPATIERU, ako máte

Ak užijete viac ZEPATIERU, ako máte, okamžite sa obráťte na svojho lekára. Balenie lieku si vezmite so sebou, aby ste lekárovi mohli ukázať, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť ZEPATIER

Je dôležité, aby ste dávku tohto lieku nevynechali. Ak dávku lieku vynecháte, zistite, koľko času prešlo odvtedy, keď ste mali užiť ZEPATIER:

- ak to bolo menej ako 16 hodín, odkedy ste mali užiť vašu dávku, vynechanú dávku užite hneď, ako to bude možné. Potom užite ďalšiu dávku vo vašom zvyčajnom čase.
- ak to bolo viac ako 16 hodín, odkedy ste mali užiť vašu dávku, vynechanú dávku neužívajte. Počkajte a svoju ďalšiu dávku užite vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky naraz), aby ste nahradili vynechanú dávku.

Neprestávajúce užívať ZEPATIER

Tento liek neprestávajúce užívať dovtedy, kým vám tak nepovie váš lekár. Je veľmi dôležité, aby ste dokončili celý cyklus liečby. Umožní to lieku s najvyššou pravdepodobnosťou vyliečiť vašu infekciu hepatitídy C.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri tomto lieku sa môžu objaviť nasledujúce vedľajšie účinky:

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- pocit veľkej vyčerpanosti (únavy),
- bolesť hlavy.

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- pocit nevoľnosti (nauzea),
- pocit slabosti alebo nedostatku energie (asténia),
- svrbenie,
- hnačka,
- ťažkosti so spánkom (insomnia),
- bolesť kĺbov alebo bolestivé, opuchnuté kĺby,
- zápcha,

- pocitovanie závratu,
- strata chuti do jedla,
- pocit podráždenosti,
- bolesti svalov,
- bolesť žalúdka,
- nezvyčajné vypadávanie alebo rednutie vlasov,
- pocit nervozity (úzkosti),
- depresia,
- sucho v ústach,
- vracanie.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- nezvyčajné výsledky funkčných vyšetrení pečene.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ZEPATIER

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistrovom balení po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Až do použitia uchováajte liek v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ZEPATIER obsahuje

- **Liečivá sú:** elbasvir a grazoprevir. Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg elbasviru a 100 mg grazopreviru.

- **Ďalšie zložky sú:**

Jadro tablety:

laurylsíran sodný, polyetylén glykol-sukcinát vitamínu E, kopovidón, hypromelóza, mikrokryštalická celulóza, manitol (E 421), monohydrát laktózy, sodná soľ kroskarmelózy, chlorid sodný, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearat horečnatý.

Filmový obal:

monohydrát laktózy, hypromelóza, oxid titaničitý, triacetín, žltý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), čierny oxid železitý (E 172), karnaubský vosk.

Ako vyzerá ZEPATIER a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú béžové oválne s označením „770“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane. Tableta je dlhá 21 mm a široká 10 mm.

Tablety sú balené do škatuľky obsahujúcej dve papierové karty, každá papierová karta obsahuje dva hliníkové blistre po 7 tabliet. Každá škatuľka obsahuje celkovo 28 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

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

DE

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

NO

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

EE

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

AT

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

EL

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

PL

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

ES

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

PT

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

FR

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

RO

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.