

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZEPATIER 50 mg/100 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di elbasvir e 100 mg di grazoprevir.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 87,02 mg di lattosio (come monoidrato) e 3,04 mmol (o 69,85 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa beige, ovale avente dimensioni 21 mm x 10 mm, con impresso "770" su un lato e liscia sull'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

ZEPATIER è indicato per il trattamento dell'epatite C cronica (*chronic hepatitis C*, CHC) negli adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica per il genotipo del virus dell'epatite C (HCV) vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con ZEPATIER deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione di pazienti affetti da CHC.

#### Posologia

La dose raccomandata è una compressa una volta al giorno.

I regimi e le durate del trattamento raccomandati sono riportati nella sottostante Tabella 1 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

**Tabella 1: terapia con ZEPATIER raccomandata per il trattamento dell'infezione da epatite C cronica in pazienti con o senza cirrosi compensata (solo Child-Pugh A)**

| Genotipo HCV | Trattamento e durata  |
|--------------|---|
| 1a           | ZEPATIER per 12 settimane<br><br>ZEPATIER per 16 settimane più ribavirina <sup>A</sup> deve essere considerato nei pazienti con livello di HCV RNA al basale > 800.000 UI/mL e/o presenza di polimorfismi specifici di NS5A che causano una riduzione di almeno 5 volte dell'attività di elbasvir al fine di minimizzare il rischio di fallimento del trattamento (vedere paragrafo 5.1). |
| 1b           | ZEPATIER per 12 settimane   |
| 4            | ZEPATIER per 12 settimane<br><br>ZEPATIER per 16 settimane più ribavirina <sup>A</sup> deve essere considerato nei pazienti con livello di HCV RNA al basale > 800.000 UI/ml al fine di minimizzare il rischio di fallimento del trattamento (vedere paragrafo 5.1).  |

<sup>A</sup> Negli studi clinici, la dose di ribavirina era basata sul peso (< 66 kg = 800 mg/die, da 66 a 80 kg = 1.000 mg/die, da 81 a 105 kg = 1.200 mg/die, > 105 kg = 1.400 mg/die) e somministrata con cibo in due dosi distinte.

Per istruzioni sul dosaggio specifiche per ribavirina, compresa la variazione della dose, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto di ribavirina.

Ai pazienti deve essere detto che, in caso di vomito nelle 4 ore successive all'assunzione della dose, è possibile assumere un'ulteriore compressa fino a 8 ore prima della dose successiva. Se l'episodio di vomito si verifica a distanza di più di 4 ore dall'assunzione della dose, non occorre assumere un'altra dose.

Se una dose di ZEPATIER viene dimenticata e sono trascorse non più di 16 ore dall'orario in cui ZEPATIER viene normalmente assunto, al paziente deve essere data istruzione di assumere ZEPATIER non appena possibile e di assumere la dose successiva di ZEPATIER all'orario abituale. Se sono trascorse più di 16 ore dall'orario in cui ZEPATIER viene assunto abitualmente, al paziente deve essere data istruzione di NON assumere la dose dimenticata e di assumere la dose successiva seguendo il normale schema di dosaggio. Ai pazienti deve essere data istruzione di non assumere una dose doppia.

#### *Anziani*

Non sono richiesti aggiustamenti della dose di ZEPATIER nei pazienti anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione renale e malattia renale allo stadio terminale (end stage renal disease, ESRD)*

Non sono richiesti aggiustamenti della dose di ZEPATIER nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (inclusi i pazienti sottoposti a emodialisi o dialisi peritoneale) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Non sono richiesti aggiustamenti della dose di ZEPATIER nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A). ZEPATIER è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh B o C) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

La sicurezza e l'efficacia di ZEPATIER non sono state stabilite nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di ZEPATIER nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse rivestite con film devono essere degluite intere e possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica moderata o severa (Child-Pugh B o C) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

La co-somministrazione con inibitori del polipeptide di trasporto degli anioni organici 1B (OATP1B), quali rifampicina, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat o ciclosporina. Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

La co-somministrazione con induttori del citocromo P450 3A (CYP3A) o della glicoproteina-P (P-gp), quali efavirenz, fenitoina, carbamazepina, bosentan, etravirina, modafinil o erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*). Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Aumenti dell'ALT

La percentuale di aumenti tardivi dell'ALT durante il trattamento è direttamente correlato all'esposizione plasmatica a grazoprevir. Durante gli studi clinici con ZEPATIER con o senza ribavirina, < 1 % dei soggetti ha manifestato aumenti dell'ALT rispetto ai livelli normali superiori a 5 volte il limite superiore del valore normale (ULN) (vedere paragrafo 4.8). Percentuali più elevate di aumenti tardivi dell'ALT sono state riscontrate nelle donne (2 % [11/652]), negli asiatici (2 % [4/165]) e nei soggetti di età  $\geq 65$  anni (2 % [3/187]) (vedere paragrafi 4.8 e 5.2). Questi aumenti tardivi dell'ALT sono stati riscontrati generalmente alla settimana 8 di trattamento o successivamente.

Devono essere eseguiti test epatici di laboratorio prima della terapia, alla settimana 8 di trattamento e come clinicamente indicato. Per i pazienti sottoposti a 16 settimane di terapia, deve essere eseguito un test epatico di laboratorio aggiuntivo alla settimana 12 di trattamento .

- Ai pazienti deve essere data istruzione di rivolgersi prontamente al medico in caso di comparsa di affaticamento, debolezza, inappetenza, nausea e vomito, ittero o alterazione del colore delle feci.
- La sospensione di ZEPATIER deve essere valutata se i livelli di ALT sono confermati su valori 10 volte superiori all'ULN.
- L'uso di ZEPATIER deve essere sospeso se l'aumento dell'ALT è accompagnato da segni o sintomi di infiammazione epatica o da un aumento dei valori della bilirubina coniugata, della fosfatasi alcalina o del rapporto internazionale normalizzato (INR).

#### Attività genotipo-specifica

L'efficacia di ZEPATIER non è stata dimostrata nell'HCV di genotipo 2, 3, 5 e 6. ZEPATIER non è raccomandato nei pazienti infettati da questi genotipi.

## Ritrattamento

L'efficacia di ZEPATIER nei pazienti precedentemente esposti a ZEPATIER o a medicinali appartenenti alle medesime classi di ZEPATIER (inibitori di NS5A o inibitori di NS3/4A diversi da telaprevir, simeprevir e boceprevir), non è stata dimostrata (vedere paragrafo 5.1).

## Interazioni con altri medicinali

La co-somministrazione di ZEPATIER e di inibitori di OATP1B è controindicata in quanto può determinare un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di grazoprevir.

La co-somministrazione di ZEPATIER e di induttori del CYP3A o della P-gp è controindicata in quanto può determinare una significativa riduzione delle concentrazioni plasmatiche di elbasvir e grazoprevir e può determinare una riduzione dell'effetto terapeutico di ZEPATIER (vedere paragrafi 4.3, 4.5 e 5.2).

L'uso concomitante di ZEPATIER e inibitori potenti del CYP3A aumenta le concentrazioni di elbasvir e di grazoprevir e la co-somministrazione non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

## Co-infezione da HCV/HBV (virus dell'epatite B)

La sicurezza e l'efficacia di ZEPATIER non sono state studiate in pazienti con co-infezione da HCV/HBV.

## Popolazione pediatrica

ZEPATIER non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione.

## Eccipienti

ZEPATIER contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

ZEPATIER contiene 3,04 mmol (o 69,85 mg) di sodio per dose. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Potenziale effetto di altri medicinali su ZEPATIER

Grazoprevir è un substrato dei trasportatori di farmaci OATP1B. La co-somministrazione di ZEPATIER con medicinali inibitori dei trasportatori OATP1B è controindicata in quanto può determinare un incremento significativo della concentrazione plasmatica di grazoprevir (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Elbasvir e grazoprevir sono substrati del CYP3A e della P-gp. La co-somministrazione di ZEPATIER con induttori del CYP3A o della P-gp è controindicata in quanto può ridurre le concentrazioni plasmatiche di elbasvir e grazoprevir, determinando una riduzione dell'effetto terapeutico di ZEPATIER (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

La co-somministrazione di ZEPATIER con inibitori potenti del CYP3A aumenta le concentrazioni plasmatiche di elbasvir e grazoprevir e la co-somministrazione non è raccomandata (vedere Tabella 2 e paragrafo 4.4). Si prevede che la co-somministrazione di ZEPATIER con inibitori della P-gp abbia un effetto minimo sulle concentrazioni plasmatiche di ZEPATIER.

Non si può escludere che grazoprevir abbia il potenziale di essere un substrato della proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP).

#### Potenziale effetto di ZEPATIER su altri medicinali

Elbasvir e grazoprevir sono inibitori del trasportatore di farmaco BCRP a livello intestinale nell'uomo e possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei substrati di BCRP co-somministrati. Elbasvir non è un inibitore del CYP3A *in vitro* e grazoprevir è un debole inibitore del CYP3A nell'uomo. La co-somministrazione con grazoprevir non ha determinato incrementi clinicamente rilevanti nelle esposizioni dei substrati del CYP3A. Pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i substrati del CYP3A in caso di co-somministrazione con ZEPATIER.

Elbasvir produce una minima inibizione sulla P-gp intestinale nell'uomo e non determina incrementi clinicamente rilevanti delle concentrazioni di digossina (un substrato della P-gp), con un aumento dell'11 % dell'AUC plasmatica. Grazoprevir non è un inibitore della P-gp sulla base dei dati *in vitro*. Elbasvir e grazoprevir non sono inibitori dell'OATP1B nell'uomo. Sulla base dei dati *in vitro*, non si attendono interazioni clinicamente significative con ZEPATIER come inibitore di altri enzimi del CYP, UGT1A1, esterasi (CES1, CES2 e CatA), OAT1, OAT3 e OCT2. Sulla base dei dati *in vitro*, non si può escludere un potenziale effetto inibitorio di grazoprevir su BSEP. È improbabile che la somministrazione di dosi multiple di elbasvir o grazoprevir induca il metabolismo di medicinali metabolizzati da isoforme del CYP sulla base di dati *in vitro*.

#### Interazioni tra ZEPATIER e altri medicinali

La Tabella 2 fornisce un elenco delle interazioni farmacologiche dimostrate o potenziali. Una freccia verso l'alto "↑" o verso il basso "↓" indica una variazione nell'esposizione che richiede monitoraggio o un aggiustamento della dose di quel medicinale o indica che la co-somministrazione non è raccomandata o è controindicata. Una freccia orizzontale "↔" indica l'assenza di variazioni clinicamente rilevanti.

Le interazioni farmacologiche descritte si basano sui risultati ottenuti da studi condotti con ZEPATIER o elbasvir (EBR) e grazoprevir (GZR) usati singolarmente oppure rappresentano interazioni farmacologiche che possono verificarsi con l'uso di elbasvir o grazoprevir. La tabella non è da intendersi esaustiva.

**Tabella 2: Interazioni e raccomandazioni posologiche con altri medicinali**

| Medicinali per aree terapeutiche   | Effetti sui livelli del medicinale.<br>Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> o C <sub>24</sub><br>(probabile meccanismo d'interazione)  | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER |
|--|---|--|
| <b>MEDICINALI CHE RIDUCONO L'ACIDITÀ</b>   |   |  |
| <i>Antagonisti dei recettori H2</i>  |   |  |
| Famotidina<br>(20 mg in dose singola)/ elbasvir<br>(50 mg in dose singola)/<br>grazoprevir<br>(100 mg in dose singola) | ↔ Elbasvir<br>AUC 1,05 (0,92; 1,18)<br>C <sub>max</sub> 1,11 (0,98; 1,26)<br>C <sub>24</sub> 1,03 (0,91; 1,17)<br><br>↔ Grazoprevir<br>AUC 1,10 (0,95; 1,28)<br>C <sub>max</sub> 0,89 (0,71; 1,11)<br>C <sub>24</sub> 1,12 (0,97; 1,30) | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                |

| <b>Medicinali per aree terapeutiche</b>  | <b>Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> o C<sub>24</sub> (probabile meccanismo d'interazione)</b>   | <b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER</b>   |
|--|---|---|
| <i>Inibitori della pompa protonica</i>   |   |   |
| Pantoprazolo (40 mg una volta al giorno)/ elbasvir (50 mg in dose singola)/ grazoprevir (100 mg in dose singola) | ↔ Elbasvir<br>AUC 1,05 (0,93; 1,18)<br>C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,14)<br>C <sub>24</sub> 1,03 (0,92; 1,17)<br><br>↔ Grazoprevir<br>AUC 1,12 (0,96; 1,30)<br>C <sub>max</sub> 1,10 (0,89; 1,37)<br>C <sub>24</sub> 1,17 (1,02; 1,34) | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.   |
| <i>Antiacidi</i>   |   |   |
| Idrossido di alluminio o di magnesio; carbonato di calcio  | Interazione non studiata.<br><i>Effetto atteso:</i><br>↔ Elbasvir<br>↔ Grazoprevir  | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.   |
| <b>ANTIARITMICI</b>  |   |   |
| Digossina (0,25 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)  | ↔ Digossina<br>AUC 1,11 (1,02; 1,22)<br>C <sub>max</sub> 1,47 (1,25; 1,73)<br><br>(inibizione della P-gp)   | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.   |
| <b>ANTICOAGULANTI</b>  |   |   |
| Dabigatran etexilato   | Interazione non studiata.<br><i>Effetto atteso:</i><br>↑ Dabigatran<br><br>(inibizione della P-gp)  | Le concentrazioni di dabigatran possono aumentare con la co-somministrazione di elbasvir, con possibile aumento del rischio di sanguinamento. Si raccomanda un monitoraggio clinico e dei parametri di laboratorio. |
| <b>ANTICONVULSIVANTI</b>   |   |   |
| Carbamazepina<br>Fenitoina   | Interazione non studiata.<br><i>Effetto atteso:</i><br>↓ Elbasvir<br>↓ Grazoprevir<br><br>(induzione del CYP3A o della P-gp)  | La co-somministrazione è controindicata.  |
| <b>ANTIFUNGINI</b>   |   |   |
| Ketoconazolo   |   |   |
| (400 mg per os una volta al giorno)/ elbasvir (50 mg in dose singola)  | ↔ Elbasvir<br>AUC 1,80 (1,41; 2,29)<br>C <sub>max</sub> 1,29 (1,00; 1,66)<br>C <sub>24</sub> 1,89 (1,37; 2,60)  | La co-somministrazione non è raccomandata.  |
| (400 mg per os una volta al giorno)/ grazoprevir (100 mg in dose singola)  | ↑ Grazoprevir<br>AUC 3,02 (2,42; 3,76)<br>C <sub>max</sub> 1,13 (0,77; 1,67)<br><br>(inibizione del CYP3A)  |   |
| <b>ANTIMICOBATTERICI</b>   |   |   |
| Rifampicina  |   |   |
| (600 mg ev in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)  | ↔ Elbasvir<br>AUC 1,22 (1,06; 1,40)<br>C <sub>max</sub> 1,41 (1,18; 1,68)<br>C <sub>24</sub> 1,31 (1,12; 1,53)  | La co-somministrazione è controindicata.  |

| <b>Medicinali per aree terapeutiche</b>   | <b>Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> o C<sub>24</sub> (probabile meccanismo d'interazione)</b>        | <b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER</b> |
|---|--|---|
| (600 mg ev in dose singola)/<br>grazoprevir<br>(200 mg in dose singola)   | ↑ Grazoprevir<br>AUC 10,21 (8,68; 12,00)<br>C <sub>max</sub> 10,94 (8,92; 13,43)<br>C <sub>24</sub> 1,77 (1,40; 2,24)<br><br>(inibizione dell'OATP1B)  |   |
| (600 mg per os in dose singola)/<br>elbasvir (50 mg in dose singola)  | ↔ Elbasvir<br>AUC 1,17 (0,98; 1,39)<br>C <sub>max</sub> 1,29 (1,06; 1,58)<br>C <sub>24</sub> 1,21 (1,03; 1,43)   |   |
| (600 mg per os in dose singola)/<br>grazoprevir<br>(200 mg una volta al giorno)   | ↑ Grazoprevir<br>AUC 8,35 (7,38; 9,45)<br>C <sub>max</sub> 6,52 (5,16; 8,24)<br>C <sub>24</sub> 1,31 (1,12; 1,53)<br><br>(inibizione dell'OATP1B)  |   |
| (600 mg per os una volta al giorno)/<br>grazoprevir<br>(200 mg una volta al giorno)   | ↔ Grazoprevir<br>AUC 0,93 (0,75; 1,17)<br>C <sub>max</sub> 1,16 (0,82; 1,65)<br>C <sub>24</sub> 0,10 (0,07; 0,13)<br><br>(inibizione dell'OATP1B e induzione del CYP3A)                            |   |
| <b>ANTIASMATICI</b>   |  |   |
| Montelukast<br>(10 mg in dose singola)/<br>grazoprevir<br>(200 mg in dose singola)  | ↔ Montelukast<br>AUC 1,11 (1,01; 1,20)<br>C <sub>max</sub> 0,92 (0,81; 1,06)<br>C <sub>24</sub> 1,39 (1,25; 1,56)  | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                       |
| <b>ANTAGONISTI DELL'ENDOTELINA</b>  |  |   |
| Bosentan  | Interazione non studiata.<br><i>Effetto atteso:</i><br>↓ Elbasvir<br>↓ Grazoprevir<br><br>(induzione del CYP3A o della P-gp)   | La co-somministrazione è controindicata.                              |
| <b>AGENTI ANTIVIRALI PER HCV</b>  |  |   |
| Sofosbuvir<br>(400 mg di sofosbuvir in dose singola)/ elbasvir<br>(50 mg una volta al giorno)/<br>grazoprevir<br>(200 mg una volta al giorno) | ↔ Sofosbuvir<br>AUC 2,43 (2,12; 2,79)<br>C <sub>max</sub> 2,27 (1,72; 2,99)<br><br>↔ GS-331007<br>AUC 1,13 (1,05; 1,21)<br>C <sub>max</sub> 0,87 (0,78; 0,96)<br>C <sub>24</sub> 1,53 (1,43; 1,63) | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                       |
| <b>INTEGRATORI A BASE DI ERBE</b>   |  |   |
| Erba di S. Giovanni<br>( <i>Hypericum perforatum</i> )  | Interazione non studiata.<br><i>Effetto atteso:</i><br>↓ Elbasvir<br>↓ Grazoprevir<br><br>(induzione del CYP3A o della P-gp)   | La co-somministrazione è controindicata.                              |



| Medicinali per aree terapeutiche   | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> o C <sub>24</sub> (probabile meccanismo d'interazione)  | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER |
|--|---|--|
| <b>AGENTI ANTIVIRALI PER HBV E HIV: INIBITORI NUCLEOS(T)IDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA</b>               |   |  |
| Tenofovir disoproxil fumarato  |   |  |
| (300 mg una volta al giorno)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)   | ↔ Elbasvir<br>AUC 0,93 (0,82; 1,05)<br>C <sub>max</sub> 0,88 (0,77; 1,00)<br>C <sub>24</sub> 0,92 (0,18; 1,05)<br><br>↔ Tenofovir<br>AUC 1,34 (1,23; 1,47)<br>C <sub>max</sub> 1,47 (1,32; 1,63)<br>C <sub>24</sub> 1,29 (1,18; 1,41)               | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                |
| (300 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)                                     | ↔ Grazoprevir<br>AUC 0,86 (0,55; 1,12)<br>C <sub>max</sub> 0,78 (0,51; 1,18)<br>C <sub>24</sub> 0,89 (0,78; 1,01)<br><br>↔ Tenofovir<br>AUC 1,18 (1,09; 1,28)<br>C <sub>max</sub> 1,14 (1,04; 1,25)<br>C <sub>24</sub> 1,24 (1,10; 1,39)            |  |
| (300 mg una volta al giorno)/elbasvir (50 mg una volta al giorno)/grazoprevir (100 mg una volta al giorno) | ↔ Tenofovir<br>AUC 1,27 (1,20; 1,35)<br>C <sub>max</sub> 1,14 (0,95; 1,36)<br>C <sub>24</sub> 1,23 (1,09; 1,40)   |  |
| Lamivudina<br>Abacavir<br>Entecavir  | Interazione non studiata.<br><i>Effetto atteso:</i><br>↔ Elbasvir<br>↔ Grazoprevir<br>↔ Lamivudina<br>↔ Abacavir<br>↔ Entecavir   | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                |
| Emtricitabina (200 mg una volta al giorno)   | Interazione studiata con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (combinazione a dose fissa)<br><br>↔ Emtricitabina<br>AUC 1,07 (1,03; 1,10)<br>C <sub>max</sub> 0,96 (0,90; 1,02)<br>C <sub>24</sub> 1,19 (1,13; 1,25) |  |

| Medicinali per aree terapeutiche   | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> o C <sub>24</sub> (probabile meccanismo d'interazione)  | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER |
|--|---|--|
| <b>AGENTI ANTIVIRALI PER HIV: INIBITORI DELLA PROTEASI</b>   |   |  |
| Atazanavir/ritonavir   |   | La co-somministrazione è controindicata.                       |
| (300 mg una volta al giorno)/ ritonavir (100 mg una volta al giorno)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)     | ↑ Elbasvir<br>AUC 4,76 (4,07; 5,56)<br>C <sub>max</sub> 4,15 (3,46; 4,97)<br>C <sub>24</sub> 6,45 (5,51; 7,54)<br><br>(combinazione di meccanismi che comprendono l'inibizione del CYP3A)<br><br>↔ Atazanavir<br>AUC 1,07 (0,98; 1,17)<br>C <sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08)<br>C <sub>24</sub> 1,15 (1,02; 1,29) |  |
| (300 mg una volta al giorno)/ ritonavir (100 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno) | ↑ Grazoprevir<br>AUC 10,58 (7,78; 14,39)<br>C <sub>max</sub> 6,24 (4,42; 8,81)<br>C <sub>24</sub> 11,64 (7,96; 17,02)<br><br>(combinazione dell'inibizione di OATP1B e CYP3A)<br><br>↔ Atazanavir<br>AUC 1,43 (1,30; 1,57)<br>C <sub>max</sub> 1,12 (1,01; 1,24)<br>C <sub>24</sub> 1,23 (1,13; 2,34)             |  |
| Darunavir/ritonavir  |   |  |
| (600 mg due volte al giorno)/ ritonavir (100 mg due volte al giorno)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)     | ↔ Elbasvir<br>AUC 1,66 (1,35; 2,05)<br>C <sub>max</sub> 1,67 (1,36; 2,05)<br>C <sub>24</sub> 1,82 (1,39; 2,39)<br><br>↔ Darunavir<br>AUC 0,95 (0,86; 1,06)<br>C <sub>max</sub> 0,95 (0,85; 1,05)<br>C <sub>12</sub> 0,94 (0,85; 1,05)   |  |
| (600 mg due volte al giorno)/ ritonavir (100 mg due volte al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno) | ↑ Grazoprevir<br>AUC 7,50 (5,92; 9,51)<br>C <sub>max</sub> 5,27 (4,04; 6,86)<br>C <sub>24</sub> 8,05 (6,33; 10,24)<br><br>(combinazione dell'inibizione di OATP1B e CYP3A)<br><br>↔ Darunavir<br>AUC 1,11 (0,99; 1,24)<br>C <sub>max</sub> 1,10 (0,96; 1,25)<br>C <sub>12</sub> 1,00 (0,85; 1,18)                 |  |

| Medicinali per aree terapeutiche   | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> o C <sub>24</sub> (probabile meccanismo d'interazione)   | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER |
|--|--|--|
| <b>Lopinavir/ritonavir</b>   |  |  |
| (400 mg due volte al giorno)/ ritonavir (100 mg due volte al giorno)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)     | ↑ Elbasvir<br>AUC 3,71 (3,05; 4,53)<br>C <sub>max</sub> 2,87 (2,29; 3,58)<br>C <sub>24</sub> 4,58 (3,72; 5,64)<br><br>(combinazione di meccanismi che comprendono l'inibizione del CYP3A)<br><br>↔ Lopinavir<br>AUC 1,02 (0,93; 1,13)<br>C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,13)<br>C <sub>12</sub> 1,07 (0,97; 1,18) |  |
| (400 mg due volte al giorno)/ ritonavir (100 mg due volte al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno) | ↑ Grazoprevir<br>AUC 12,86 (10,25; 16,13)<br>C <sub>max</sub> 7,31 (5,65; 9,45)<br>C <sub>24</sub> 21,70 (12,99; 36,25)<br><br>(combinazione dell'inibizione di OATP1B e CYP3A)<br><br>↔ Lopinavir<br>AUC 1,03 (0,96; 1,16)<br>C <sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,08)<br>C <sub>12</sub> 0,97 (0,81; 1,15)           |  |
| Saquinavir/ritonavir<br>Tipranavir/ritonavir<br>Atazanavir   | Interazione non studiata.<br><i>Effetto atteso:</i><br>↑ Grazoprevir<br><br>(combinazione di meccanismi che comprendono l'inibizione del CYP3A)  |  |
| <b>AGENTI ANTIVIRALI PER HIV: INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA DELL'HIV</b>               |  |  |
| <b>Efavirenz</b>   |  |  |
| (600 mg una volta al giorno)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)   | ↓ Elbasvir<br>AUC 0,46 (0,36, 0,59)<br>C <sub>max</sub> 0,55 (0,41, 0,73)<br>C <sub>24</sub> 0,41 (0,28, 0,59)<br><br>(induzione del CYP3A o della P-gp)<br><br>↔ Efavirenz<br>AUC 0,82 (0,78, 0,86)<br>C <sub>max</sub> 0,74 (0,67, 0,82)<br>C <sub>24</sub> 0,91 (0,87, 0,96)                                  | La co-somministrazione è controindicata.                       |
| (600 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)   | ↓ Grazoprevir<br>AUC 0,17 (0,13, 0,24)<br>C <sub>max</sub> 0,13 (0,09, 0,19)<br>C <sub>24</sub> 0,31 (0,25, 0,38)<br><br>(induzione del CYP3A o della P-gp)<br><br>↔ Efavirenz<br>AUC 1,00 (0,96, 1,05)<br>C <sub>max</sub> 1,03 (0,99, 1,08)<br>C <sub>24</sub> 0,93 (0,88, 0,98)                               |  |

| Medicinali per aree terapeutiche  | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> o C <sub>24</sub> (probabile meccanismo d'interazione)  | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER |
|---|---|--|
| Etravirina  | Interazione non studiata.<br><i>Effetto atteso:</i><br>↓ Elbasvir<br>↓ Grazoprevir<br><br>(induzione del CYP3A o della P-gp)  | La co-somministrazione è controindicata.                       |
| Rilpivirina (25 mg una volta al giorno)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno) | ↔ Elbasvir<br>AUC 1,07 (1,00; 1,15)<br>C <sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,16)<br>C <sub>24</sub> 1,04 (0,98; 1,11)<br><br>↔ Grazoprevir<br>AUC 0,98 (0,89; 1,07)<br>C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14)<br>C <sub>24</sub> 1,00 (0,93; 1,07)<br><br>↔ Rilpivirina<br>AUC 1,13 (1,07; 1,20)<br>C <sub>max</sub> 1,07 (0,97; 1,17)<br>C <sub>24</sub> 1,16 (1,09; 1,23)  | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                |
| <b>AGENTI ANTIVIRALI PER HIV: INIBITORI DELL'ATTIVITÀ DI STRAND TRANSFER DELL'INTEGRASI</b>                             |   |  |
| Dolutegravir (50 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)    | ↔ Elbasvir<br>AUC 0,98 (0,93; 1,04)<br>C <sub>max</sub> 0,97 (0,89; 1,05)<br>C <sub>24</sub> 0,98 (0,93; 1,03)<br><br>↔ Grazoprevir<br>AUC 0,81 (0,67; 0,97)<br>C <sub>max</sub> 0,64 (0,44; 0,93)<br>C <sub>24</sub> 0,86 (0,79; 0,93)<br><br>↔ Dolutegravir<br>AUC 1,16 (1,00; 1,34)<br>C <sub>max</sub> 1,22 (1,05; 1,40)<br>C <sub>24</sub> 1,14 (0,95; 1,36) | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                |
| <b>Raltegravir</b>  |   |  |
| (400 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)  | ↔ Elbasvir<br>AUC 0,81 (0,57; 1,17)<br>C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,29)<br>C <sub>24</sub> 0,80 (0,55; 1,16)<br><br>↔ Raltegravir<br>AUC 1,02 (0,81; 1,27)<br>C <sub>max</sub> 1,09 (0,83; 1,44)<br>C <sub>12</sub> 0,99 (0,80; 1,22)   | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                |
| (400 mg due volte al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)  | ↔ Grazoprevir<br>AUC 0,89 (0,72; 1,09)<br>C <sub>max</sub> 0,85 (0,62; 1,16)<br>C <sub>24</sub> 0,90 (0,82; 0,99)<br><br>↔ Raltegravir<br>AUC 1,43 (0,89; 2,30)<br>C <sub>max</sub> 1,46 (0,78; 2,73)<br>C <sub>12</sub> 1,47 (1,09; 2,00)  |  |

| Medicinali per aree terapeutiche   | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> o C <sub>24</sub> (probabile meccanismo d'interazione)  | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER  |
|--|---|---|
| <b>AGENTI ANTIVIRALI PER HIV: ALTRI</b>  |   |   |
| Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (combinazione a dose fissa)  |   |   |
| <p>Elvitegravir (150 mg una volta al giorno)/cobicistat (150 mg una volta al giorno)/emtricitabina (200 mg una volta al giorno)/tenofovir disoproxil fumarato (300 mg una volta al giorno)/elbasvir (50 mg una volta al giorno)/grazoprevir (100 mg una volta al giorno)</p> | <p>↑ Elbasvir<br/>AUC 2,18 (2,02; 2,35)<br/>C<sub>max</sub> 1,91 (1,77; 2,05)<br/>C<sub>24</sub> 2,38 (2,19; 2,60)</p> <p>(inibizione di CYP3A e OATP1B)</p> <p>↑ Grazoprevir<br/>AUC 5,36 (4,48; 6,43)<br/>C<sub>max</sub> 4,59 (3,70; 5,69)<br/>C<sub>24</sub> 2,78 (2,48; 3,11)</p> <p>(inibizione di CYP3A e OATP1B)</p> <p>↔ Elvitegravir<br/>AUC 1,10 (1,00; 1,21)<br/>C<sub>max</sub> 1,02 (0,93; 1,11)<br/>C<sub>24</sub> 1,31 (1,11; 1,55)</p> <p>↔ Cobicistat<br/>AUC 1,49 (1,42; 1,57)<br/>C<sub>max</sub> 1,39 (1,29; 1,50)</p> <p>↔ Emtricitabina<br/>AUC 1,07 (1,03; 1,10)<br/>C<sub>max</sub> 0,96 (0,90; 1,02)<br/>C<sub>24</sub> 1,19 (1,13; 1,25)</p> <p>↔ Tenofovir<br/>AUC 1,18 (1,13; 1,24)<br/>C<sub>max</sub> 1,25 (1,14; 1,37)<br/>C<sub>24</sub> 1,20 (1,15; 1,26)</p> | <p>La co-somministrazione con ZEPATIER è controindicata.</p>  |
| <b>INIBITORI DELL'HMG-CoA REDUTTASI</b>  |   |   |
| Atorvastatina  |   |   |
| <p>(20 mg in dose singola)/grazoprevir (200 mg una volta al giorno)</p>  | <p>↑ Atorvastatina<br/>AUC 3,00 (2,42; 3,72)<br/>C<sub>max</sub> 5,66 (3,39; 9,45)</p> <p>(principalmente a causa di inibizione della BCRP intestinale)</p> <p>↔ Grazoprevir<br/>AUC 1,26 (0,97; 1,64)<br/>C<sub>max</sub> 1,26 (0,83; 1,90)<br/>C<sub>24</sub> 1,11 (1,00; 1,23)</p>   | <p>La dose di atorvastatina non deve eccedere una dose giornaliera di 20 mg quando co-somministrata con ZEPATIER.</p> |
| <p>(10 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/grazoprevir (200 mg una volta al giorno)</p>  | <p>↑ Atorvastatina<br/>AUC 1,94 (1,63; 2,33)<br/>C<sub>max</sub> 4,34 (3,10; 6,07)<br/>C<sub>24</sub> 0,21 (0,17; 0,26)</p>   |   |

| Medicinali per aree terapeutiche  | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> o C <sub>24</sub> (probabile meccanismo d'interazione)  | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER  |
|---|---|---|
| Rosuvastatina   |   |   |
| (10 mg in dose singola)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)                                       | <p>↑ Rosuvastatina<br/>AUC 1,59 (1,33; 1,89)<br/>C<sub>max</sub> 4,25 (3,25; 5,56)<br/>C<sub>24</sub> 0,80 (0,70; 0,91)</p> <p>(inibizione della BCRP intestinale)</p> <p>↔ Grazoprevir<br/>AUC 1,16 (0,94; 1,44)<br/>C<sub>max</sub> 1,13 (0,77; 1,65)<br/>C<sub>24</sub> 0,93 (0,84; 1,03)</p>  | La dose di rosuvastatina non deve eccedere una dose giornaliera di 10 mg quando co-somministrata con ZEPATIER.                            |
| (10 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno) | <p>↑ Rosuvastatina<br/>AUC 2,26 (1,89; 2,69)<br/>C<sub>max</sub> 5,49 (4,29; 7,04)<br/>C<sub>24</sub> 0,98 (0,84; 1,13)</p> <p>(inibizione della BCRP intestinale)</p> <p>↔ Elbasvir<br/>AUC 1,09 (0,98; 1,21)<br/>C<sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,26)<br/>C<sub>24</sub> 0,96 (0,86; 1,08)</p> <p>↔ Grazoprevir<br/>AUC 1,01 (0,79; 1,28)<br/>C<sub>max</sub> 0,97 (0,63; 1,50)<br/>C<sub>24</sub> 0,95 (0,87; 1,04)</p> |   |
| Fluvastatina<br>Lovastatina<br>Simvastatina   | <p>Interazione non studiata.<br/><i>Effetto atteso:</i><br/>↑ Fluvastatina (principalmente a causa di inibizione della BCRP intestinale)</p> <p>↑ Lovastatina (inibizione del CYP3A)</p> <p>↑ Simvastatina (principalmente a causa di inibizione della BCRP intestinale e di inibizione del CYP3A)</p>  | La dose di fluvastatina, lovastatina o simvastatina non deve eccedere una dose giornaliera di 20 mg quando co-somministrata con ZEPATIER. |
| Pitavastatina (1 mg in dose singola)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)                          | <p>↔ Pitavastatina<br/>AUC 1,11 (0,91; 1,34)<br/>C<sub>max</sub> 1,27 (1,07; 1,52)</p> <p>↔ Grazoprevir<br/>AUC 0,81 (0,70; 0,95)<br/>C<sub>max</sub> 0,72 (0,57; 0,92)<br/>C<sub>24</sub> 0,91 (0,82; 1,01)</p>  | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.   |

| Medicinali per aree terapeutiche   | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> o C <sub>24</sub> (probabile meccanismo d'interazione)   | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER |
|--|--|--|
| Pravastatina (40 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)             | <p>↔ Pravastatina<br/>AUC 1,33 (1,09; 1,64)<br/>C<sub>max</sub> 1,28 (1,05; 1,55)</p> <p>↔ Elbasvir<br/>AUC 0,98 (0,93; 1,02)<br/>C<sub>max</sub> 0,97 (0,89; 1,05)<br/>C<sub>24</sub> 0,97 (0,92; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir<br/>AUC 1,24 (1,00; 1,53)<br/>C<sub>max</sub> 1,42 (1,00; 2,03)<br/>C<sub>24</sub> 1,07 (0,99; 1,16)</p>   | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                |
| <b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>   |  |  |
| Ciclosporina (400 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)            | <p>↔ Elbasvir<br/>AUC 1,98 (1,84; 2,13)<br/>C<sub>max</sub> 1,95 (1,84; 2,07)<br/>C<sub>24</sub> 2,21 (1,98; 2,47)</p> <p>↑ Grazoprevir<br/>AUC 15,21 (12,83; 18,04)<br/>C<sub>max</sub> 17,00 (12,94; 22,34)<br/>C<sub>24</sub> 3,39 (2,82; 4,09)</p> <p>(dovuti in parte all'inibizione di OATP1B e di CYP3A)</p> <p>↔ Ciclosporina<br/>AUC 0,96 (0,90; 1,02)<br/>C<sub>max</sub> 0,90 (0,85; 0,97)<br/>C<sub>12</sub> 1,00 (0,92; 1,08)</p> | La co-somministrazione è controindicata.                       |
| Micofenolato mofetile (1.000 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno) | <p>↔ Elbasvir<br/>AUC 1,07 (1,00; 1,14)<br/>C<sub>max</sub> 1,07 (0,98; 1,16)<br/>C<sub>24</sub> 1,05 (0,97; 1,14)</p> <p>↔ Grazoprevir<br/>AUC 0,74 (0,60; 0,92)<br/>C<sub>max</sub> 0,58 (0,42; 0,82)<br/>C<sub>24</sub> 0,97 (0,89; 1,06)</p> <p>↔ Acido micofenolico<br/>AUC 0,95 (0,87; 1,03)<br/>C<sub>max</sub> 0,85 (0,67; 1,07)</p>   | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                |

| Medicinali per aree terapeutiche   | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> o C <sub>24</sub> (probabile meccanismo d'interazione)   | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER  |
|--|--|---|
| Prednisone (40 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno) | <p>↔ Elbasvir<br/>AUC 1,17 (1,11; 1,24)<br/>C<sub>max</sub> 1,25 (1,16; 1,35)<br/>C<sub>24</sub> 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir<br/>AUC 1,09 (0,95; 1,25)<br/>C<sub>max</sub> 1,34 (1,10; 1,62)<br/>C<sub>24</sub> 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ Prednisone<br/>AUC 1,08 (1,00; 1,17)<br/>C<sub>max</sub> 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ Prednisolone<br/>AUC 1,08 (1,01; 1,16)<br/>C<sub>max</sub> 1,04 (0,99; 1,09)</p> | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.   |
| Tacrolimus (2 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)  | <p>↔ Elbasvir<br/>AUC 0,97 (0,90; 1,06)<br/>C<sub>max</sub> 0,99 (0,88; 1,10)<br/>C<sub>24</sub> 0,92 (0,83; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir<br/>AUC 1,12 (0,97; 1,30)<br/>C<sub>max</sub> 1,07 (0,83; 1,37)<br/>C<sub>24</sub> 0,94 (0,87; 1,02)</p> <p>↑ Tacrolimus<br/>AUC 1,43 (1,24; 1,64)<br/>C<sub>max</sub> 0,60 (0,52; 0,69)<br/>C<sub>12</sub> 1,70 (1,49; 1,94)</p> <p>(inibizione del CYP3A)</p>                    | Si raccomanda il monitoraggio frequente delle concentrazioni di tacrolimus nel sangue intero, delle alterazioni della funzionalità renale e degli eventi avversi associati a tacrolimus all'inizio della co-somministrazione. |
| <b>TERAPIA SOSTITUTIVA CON OPIOIDI</b>   |  |   |
| Buprenorfina/naloxone  |  |   |
| (8 mg/2 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)  | <p>↔ Elbasvir<br/>AUC 1,22 (0,98; 1,52)<br/>C<sub>max</sub> 1,13 (0,87; 1,46)<br/>C<sub>24</sub> 1,22 (0,99; 1,51)</p> <p>↔ Buprenorfina<br/>AUC 0,98 (0,89; 1,08)<br/>C<sub>max</sub> 0,94 (0,82; 1,08)<br/>C<sub>24</sub> 0,98 (0,88; 1,09)</p> <p>↔ Naloxone<br/>AUC 0,88 (0,76; 1,02)<br/>C<sub>max</sub> 0,85 (0,66; 1,09)</p>  | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.   |
| (8-24 mg/2-6 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)                                     | <p>↔ Grazoprevir<br/>AUC 0,80 (0,53; 1,22)<br/>C<sub>max</sub> 0,76 (0,40; 1,44)<br/>C<sub>24</sub> 0,69 (0,54; 0,88)</p> <p>↔ Buprenorfina<br/>AUC 0,98 (0,81; 1,19)<br/>C<sub>max</sub> 0,90 (0,76; 1,07)</p>  |   |



| Medicinali per aree terapeutiche   | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> o C <sub>24</sub> (probabile meccanismo d'interazione)   | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER |
|--|--|--|
| <b>Metadone</b>  |  |  |
| (20-120 mg una volta al giorno)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)  | ↔ R-metadone<br>AUC 1,03 (0,92; 1,15)<br>C <sub>max</sub> 1,07 (0,95; 1,20)<br>C <sub>24</sub> 1,10 (0,96; 1,26)<br><br>↔ S-metadone<br>AUC 1,09 (0,94; 1,26)<br>C <sub>max</sub> 1,09 (0,95; 1,25)<br>C <sub>24</sub> 1,20 (0,98; 1,47) | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                |
| (20-150 mg una volta al giorno)/grazoprevir (200 mg una volta al giorno)   | ↔ R-metadone<br>AUC 1,09 (1,02; 1,17)<br>C <sub>max</sub> 1,03 (0,96; 1,11)<br><br>↔ S-metadone<br>AUC 1,23 (1,12; 1,35)<br>C <sub>max</sub> 1,15 (1,07; 1,25)   |  |
| <b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>  |  |  |
| Etinil estradiolo (EE) / Levonorgestrel (LNG)  |  |  |
| (0,03 mg EE/0,15 mg LNG in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)   | ↔ EE<br>AUC 1,01 (0,97; 1,05)<br>C <sub>max</sub> 1,10 (1,05; 1,16)<br><br>↔ LNG<br>AUC 1,14 (1,04; 1,24)<br>C <sub>max</sub> 1,02 (0,95; 1,08)  | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                |
| (0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG in dose singola)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)                                    | ↔ EE<br>AUC 1,10 (1,05; 1,14)<br>C <sub>max</sub> 1,05 (0,98; 1,12)<br><br>↔ LNG<br>AUC 1,23 (1,15; 1,32)<br>C <sub>max</sub> 0,93 (0,84; 1,03)  |  |
| <b>LEGANTI DEI FOSFATI</b>   |  |  |
| Acetato di calcio (2.668 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)/ grazoprevir (100 mg in dose singola)   | ↔ Elbasvir<br>AUC 0,92 (0,75; 1,14)<br>C <sub>max</sub> 0,86 (0,71; 1,04)<br>C <sub>24</sub> 0,87 (0,70; 1,09)<br><br>↔ Grazoprevir<br>AUC 0,79 (0,68; 0,91)<br>C <sub>max</sub> 0,57 (0,40; 0,83)<br>C <sub>24</sub> 0,77 (0,61; 0,99)  | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                |
| Sevelamer carbonato (2.400 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)/ grazoprevir (100 mg in dose singola) | ↔ Elbasvir<br>AUC 1,13 (0,94; 1,37)<br>C <sub>max</sub> 1,07 (0,88; 1,29)<br>C <sub>24</sub> 1,22 (1,02; 1,45)<br><br>↔ Grazoprevir<br>AUC 0,82 (0,68; 0,99)<br>C <sub>max</sub> 0,53 (0,37; 0,76)<br>C <sub>24</sub> 0,84 (0,71; 0,99)  |  |

| Medicinali per aree terapeutiche   | Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90 %) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> o C <sub>24</sub> (probabile meccanismo d'interazione) | Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con ZEPATIER |
|--|--|--|
| <b>SEDATIVI</b>  |  |  |
| Midazolam (2 mg in dose singola)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno) | ↔ Midazolam<br>AUC 1,34 (1,29; 1,39)<br>C <sub>max</sub> 1,15 (1,01; 1,31)   | Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.                |
| <b>STIMOLANTI</b>  |  |  |
| Modafinil  | Interazione non studiata.<br><i>Effetto atteso:</i><br>↓ Elbasvir<br>↓ Grazoprevir<br><br>(induzione del CYP3A o della P-gp)   | La co-somministrazione è controindicata.                       |

### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Se ZEPATIER viene co-somministrato con ribavirina, le informazioni relative a ribavirina riguardo alla contraccezione, test di gravidanza, gravidanza, allattamento e fertilità valgono anche per il regime di associazione (fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto del medicinale co-somministrato per maggiori informazioni).

#### Donne in età fertile/contraccezione nell'uomo e nella donna

Quando ZEPATIER viene utilizzato in associazione con ribavirina, le donne in età fertile o i loro partner di sesso maschile devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace durante il trattamento e per un periodo di tempo dopo la fine del trattamento.

#### Gravidanza

Non ci sono studi adeguati e ben controllati con ZEPATIER in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi riguardo alla tossicità riproduttiva. Poiché gli studi sulla riproduzione negli animali non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, ZEPATIER deve essere usato soltanto se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

#### Allattamento

Non è noto se elbasvir o grazoprevir e i relativi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati di farmacocinetica disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di elbasvir e grazoprevir nel latte. Occorre decidere se interrompere l'allattamento oppure interrompere/evitare la terapia con ZEPATIER prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di elbasvir e grazoprevir sulla fertilità nell'uomo. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi di elbasvir o grazoprevir sulla fertilità con esposizioni a elbasvir e grazoprevir superiori alle esposizioni nell'uomo alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non è probabile che ZEPATIER (somministrato da solo o in associazione con ribavirina) abbia un effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti devono essere informati del fatto che è stato riportato affaticamento durante il trattamento con ZEPATIER (vedere paragrafo 4.8).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di ZEPATIER è stata valutata sulla base di 3 studi controllati con placebo e di 7 studi clinici di fase II e III non controllati condotti su circa 2.000 soggetti con infezione da epatite C cronica con malattia epatica compensata (con o senza cirrosi).

Negli studi clinici, le reazioni avverse riportate più comunemente (superiore al 10 %) sono state affaticamento e cefalea. Meno dell'1 % dei soggetti trattati con ZEPATIER con o senza ribavirina ha avuto reazioni avverse gravi (dolore addominale, attacco ischemico transitorio e anemia). Meno dell'1 % dei soggetti trattati con ZEPATIER con o senza ribavirina ha interrotto in maniera permanente il trattamento a causa di reazioni avverse. La frequenza delle reazioni avverse gravi e quella delle interruzioni dovute a reazioni avverse nei soggetti con cirrosi compensata sono state comparabili con quelle osservate nei soggetti senza cirrosi.

Quando elbasvir/grazoprevir è stato studiato con ribavirina, le reazioni avverse più frequenti alla terapia di associazione elbasvir/grazoprevir + ribavirina sono state compatibili con il profilo di sicurezza noto della ribavirina.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in pazienti che assumevano ZEPATIER senza ribavirina per 12 settimane. Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 3: Reazioni avverse identificate con ZEPATIER\***

| Frequenza  | Reazioni avverse   |  |
|--|--|--|
| <i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>                              |  |  |
| Comune   | diminuzione dell'appetito  |  |
| <i>Disturbi psichiatrici:</i>  |  |  |
| Comune   | insonnia, ansia, depressione   |  |
| <i>Patologie del sistema nervoso:</i>  |  |  |
| Molto comune   | cefalea  |  |
| Comune   | capogiro   |  |
| <i>Patologie gastrointestinali:</i>  |  |  |
| Comune   | nausea, diarrea, stipsi, dolore nella zona superiore dell'addome, dolore addominale, bocca secca, vomito |  |
| <i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>                          |  |  |
| Comune   | prurito, alopecia  |  |
| <i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>        |  |  |
| Comune   | artralgia, mialgia   |  |
| <i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i> |  |  |
| Molto comune   | affaticamento  |  |
| Comune   | astenia, irritabilità  |  |

\*In base a dati aggregati di pazienti trattati con ZEPATIER per 12 settimane senza ribavirina

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Anomalie di laboratorio*

Le variazioni nei parametri di laboratorio selezionati sono descritte nella Tabella 4.

**Tabella 4: Anomalie di laboratorio selezionate emerse con il trattamento**

| <b>Parametri di laboratorio</b>  | <b>ZEPATIER*<br/>N = 834<br/>n (%)</b> |
|----------------------------------|--|
| <b>ALT (UI/L)</b>                |  |
| 5,1-10,0 × ULN† (Grado 3)        | 6 (0,7%)                               |
| >10,0 × ULN (Grado 4)            | 6 (0,7%)                               |
| <b>Bilirubina totale (mg/dL)</b> |  |
| 2,6-5,0 × ULN (Grado 3)          | 3 (0,4%)                               |
| >5,0 × ULN (Grado 4)             | 0                                      |

\*In base a dati aggregati di pazienti trattati con ZEPATIER per 12 settimane senza ribavirina

†ULN: limite superiore del valore normale in base al test di laboratorio.

### Aumenti tardivi dell'ALT sierica

Durante gli studi clinici con ZEPATIER con o senza ribavirina, indipendentemente dalla durata del trattamento, meno dell'1 % (13/1.690) dei soggetti ha manifestato aumenti dell'ALT rispetto ai livelli normali superiori a 5 volte l'ULN, generalmente all'8ª settimana di trattamento o successivamente (tempo medio di esordio 10 settimane, range 6-12 settimane). Questi aumenti tardivi dell'ALT sono stati tipicamente asintomatici. La maggior parte degli aumenti tardivi dell'ALT si è risolta nel corso della terapia con ZEPATIER o dopo il completamento della terapia (vedere paragrafo 4.4). La frequenza degli aumenti tardivi dell'ALT è stata maggiore nei soggetti con una più alta concentrazione plasmatica di grazoprevir (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2). L'incidenza degli aumenti tardivi dell'ALT non è stata influenzata dalla durata del trattamento. La cirrosi non è stata un fattore di rischio per l'aumento tardivo dei livelli di ALT. Meno dell'1% di soggetti trattati con ZEPATIER con o senza ribavirina ha manifestato aumenti dell'ALT > 2,5 – 5 volte l'ULN durante il trattamento; non ci sono state interruzioni del trattamento a causa di questi aumenti dell'ALT.

### Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

L'esperienza relativa a sovradosaggio con ZEPATIER nell'uomo è limitata. La dose più alta di elbasvir è stata di 200 mg una volta al giorno per 10 giorni e una dose singola da 800 mg. La dose più elevata di grazoprevir è stata di 1.000 mg una volta al giorno per 10 giorni e una dose singola da 1.600 mg. In questi studi su volontari sani le reazioni avverse sono state simili per frequenza e gravità a quelle riportate nei gruppi placebo.

In caso di sovradosaggio si raccomanda di tenere il paziente sotto monitoraggio per la comparsa di eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire un trattamento sintomatico appropriato.

L'emodialisi non rimuove elbasvir o grazoprevir. Non è attesa una rimozione di elbasvir e grazoprevir attraverso dialisi peritoneale.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico; antivirale ad azione diretta, codice ATC: J05AX68

#### Meccanismo d'azione

ZEPATIER combina due agenti antivirali ad azione diretta dotati di meccanismi d'azione distinti e di profili di resistenza non sovrapponibili allo scopo di agire sull'HCV a più livelli durante il ciclo di vita del virus.

Elbasvir è un inibitore dell'HCV NS5A, che è essenziale per la replicazione dell'RNA virale e l'assemblaggio del virione.

Grazoprevir è un inibitore della proteasi HCV NS3/4A che è necessaria per il clivaggio proteolitico della poliproteina codificata dall'HCV (nelle forme mature delle proteine NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) ed essenziale per la replicazione virale. In un saggio biochimico, grazoprevir ha inibito l'attività proteolitica degli enzimi proteasi NS3/4A ricombinanti dei genotipi HCV 1a, 1b, 3 e 4a con valori IC50 compresi tra 4 e 690 pM.

#### Attività antivirale

I valori di EC<sub>50</sub> di elbasvir e grazoprevir nei confronti di repliconi interi o chimerici codificanti l'NS5A o sequenze NS3 da sequenze di riferimento e isolati clinici sono riportati nella Tabella 5.

**Tabella 5: Attività di elbasvir e grazoprevir in sequenze di riferimento GT1a, GT1b e GT4 e in isolati clinici in cellule contenenti repliconi**

|  | <b>Elbasvir</b>                                     | <b>Grazoprevir</b>             |
|--|---|--------------------------------|
| <b>Riferimento</b>                                   | <b>EC<sub>50</sub> nM</b>                           |                                |
| GT1a (H77)   | 0,004   | 0,4                            |
| GT1b (con 1)   | 0,003   | 0,5                            |
| GT4 (ED43)   | 0,0003  | 0,3                            |
| <b>Isolati clinici</b>                               | <b>Valore mediano di EC<sub>50</sub> (range) nM</b> |                                |
| GT1a   | 0,005 (0,003 – 0,009) <sup>a</sup>                  | 0,8 (0,4 – 5,1) <sup>d</sup>   |
| GT1b   | 0,009 (0,005 – 0,01) <sup>b</sup>                   | 0,3 (0,2 – 5,9) <sup>e</sup>   |
| GT4  | 0,0007 (0,0002 – 34) <sup>c</sup>                   | 0,2 (0,11 – 0,33) <sup>a</sup> |
| Numero di isolati testati: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9 |   |                                |

#### Resistenza

##### *In coltura cellulare*

Repliconi HCV con ridotta sensibilità a elbasvir e grazoprevir sono stati selezionati in colture cellulari per i genotipi 1a, 1b e 4.

Per elbasvir, nei repliconi HCV di genotipo 1a, singole sostituzioni Q30D/E/H/R, L31M/V e Y93C/H/N nell'NS5A hanno ridotto l'attività antivirale di elbasvir da 6 a 2.000 volte. Nei repliconi di genotipo 1b, singole sostituzioni L31F e Y93H nell'NS5A hanno ridotto l'attività antivirale di elbasvir di 17 volte. Nei repliconi di genotipo 4, singole sostituzioni L30S, M31V e Y93H nell'NS5A hanno

ridotto l'attività antivirale di elbasvir da 3 a 23 volte. In generale, nei repliconi HCV di genotipo 1a, 1b o 4, le combinazioni di sostituzioni associate a resistenza a elbasvir hanno ridotto ulteriormente l'attività antivirale di elbasvir.

Per grazoprevir, nei repliconi HCV di genotipo 1a, singole sostituzioni D168A/E/G/S/V nell'NS3 hanno ridotto l'attività antivirale di grazoprevir da 2 a 81 volte. Nei repliconi di genotipo 1b, singole sostituzioni F43S, A156S/T/V e D168A/G/V nell'NS3 hanno ridotto l'attività antivirale di grazoprevir da 3 a 375 volte. Nei repliconi di genotipo 4, singole sostituzioni D168A/V nell'NS3 hanno ridotto l'attività antivirale di grazoprevir da 110 a 320 volte. In generale, nei repliconi HCV di genotipo 1a, 1b o 4, le combinazioni di sostituzioni associate a resistenza a grazoprevir hanno ridotto ulteriormente l'attività antivirale di grazoprevir.

#### *Negli studi clinici*

In un'analisi aggregata su soggetti trattati con regimi a base di elbasvir/grazoprevir o elbasvir + grazoprevir con o senza ribavirina in studi clinici di fase II e III sono state condotte analisi di resistenza per 50 soggetti che avevano avuto un fallimento virologico e per i quali erano disponibili dati di sequenza (6 soggetti con fallimento virologico in corso di trattamento, 44 con recidiva post-trattamento).

Le sostituzioni emerse con il trattamento e osservate nelle popolazioni virali di questi soggetti sulla base dei genotipi sono illustrate nella Tabella 6. Le sostituzioni emerse con il trattamento sono state rilevate in entrambi i bersagli farmacologici per l'HCV in 23/37 (62 %) soggetti con genotipo 1a, 1/8 (13 %) soggetti con genotipo 1b e 2/5 (40 %) soggetti con genotipo 4.

**Tabella 6: Sostituzioni aminoacidiche emerse con il trattamento nell'analisi aggregata di regimi contenenti ZEPATIER con e senza ribavirina in studi clinici di fase II e di fase III**

| Bersaglio | Sostituzioni aminoacidiche emergenti  | Genotipo 1a<br>N = 37<br>% (n) | Genotipo 1b<br>N = 8<br>% (n) | Genotipo 4<br>N = 5<br>% (n) |  |
|-----------|---|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--|
| NS5A      | Una qualsiasi delle seguenti sostituzioni nell'NS5A:<br>M/L28A/G/T/S* Q30H/K/R/Y,<br>L/M31F/M/I/V, H/P58D,<br>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 <sup>†</sup>   | 11% (4)                        | 25% (2)                       | 40% (2)                      |  |
|           | H/P58D <sup>‡</sup>   | 5% (3)                         | --                            | 20% (1)                      |  |
|           | Y93H/N/S  | 14% (5)                        | 63% (5)                       | 20% (1)                      |  |
| NS3       | Una qualsiasi delle seguenti sostituzioni nell'NS3: V36L/M,<br>Y56F/H, V107I, R155I/K,<br>A156G/M/T/V, V158A,<br>D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I | 78% (29)                       | 25% (2)                       | 40% (2)                      |  |
|           | V36L/M  | 11% (4)                        | --                            | --                           |  |
|           | Y56F/H  | 14% (5)                        | 13% (1)                       | --                           |  |
|           | V107I   | 3% (1)                         | 13% (1)                       | --                           |  |
|           | R155I/K   | 5% (2)                         | --                            | --                           |  |

| Bersaglio | Sostituzioni aminoacidiche emergenti | Genotipo 1a<br>N = 37<br>% (n) | Genotipo 1b<br>N = 8<br>% (n) | Genotipo 4<br>N = 5<br>% (n) |  |
|-----------|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--|
|           | 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)                      |  |

\*Le sequenze di riferimento per NS5A a livello dell'aminoacido 28 sono M (genotipo 1a) e L (genotipo 1b e genotipo 4a e 4d).

†Le sequenze di riferimento per NS5A a livello dell'aminoacido 31 sono L (genotipo 1a e genotipo 1b) e M (genotipo 4a e 4d).

‡Le sequenze di riferimento per NS5A a livello dell'aminoacido 58 sono H (genotipo 1a) e P (genotipo 1b e genotipo 4a e 4d).

### Resistenza crociata

Elbasvir è attivo *in vitro* contro le seguenti sostituzioni nell'NS5A: M28V e Q30L per il genotipo 1a, L28M/V, R30Q, L31V, Y93C per il genotipo 1b e M31V per il genotipo 4, che conferiscono resistenza ad altri inibitori di NS5A. In generale, altre sostituzioni nell'NS5A che conferiscono resistenza agli inibitori di NS5A possono anche conferire resistenza a elbasvir. Le sostituzioni nell'NS5A che conferiscono resistenza a elbasvir possono ridurre l'attività antivirale di altri inibitori di NS5A.

Grazoprevir è attivo *in vitro* contro le seguenti sostituzioni nell'NS3 per il genotipo 1a che conferiscono resistenza ad altri inibitori della proteasi 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 è attivo *in vitro* contro le seguenti sostituzioni nell'NS3 per il genotipo 1b che conferiscono resistenza ad altri inibitori della proteasi 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. Alcune sostituzioni nell'NS3 a livello di A156 e D168 conferiscono una diminuita attività antivirale a grazoprevir come ad altri inibitori della proteasi NS3/4A.

Le sostituzioni associate a resistenza agli inibitori di NS5B non influiscono sull'attività di elbasvir o grazoprevir.

### Persistenza delle sostituzioni associate a resistenza

La persistenza delle sostituzioni aminoacidiche nell'NS5A e nell'NS3 emerse con il trattamento con elbasvir e grazoprevir, rispettivamente, è stata valutata nell'ambito di studi di fase II e III in soggetti con infezione di genotipo 1 i cui virus avevano una sostituzione associata a resistenza emersa con il trattamento a livello del bersaglio farmacologico e per i quali si disponeva di dati almeno fino alla settimana 24 post-trattamento usando il sequenziamento di popolazione (o Sanger).

Le popolazioni virali con sostituzioni nell'NS5A associate a resistenza emerse con il trattamento sono state generalmente più persistenti rispetto alle sostituzioni nell'NS3 associate a resistenza. Nei soggetti con infezione di genotipo 1a, le sostituzioni nell'NS5A associate a resistenza persistevano a livelli rilevabili alla settimana 12 di follow-up nel 95% (35/37) dei soggetti e nel 100% (9/9) dei soggetti per i quali erano disponibili dati alla settimana 24 di follow-up. Nei soggetti con infezione di genotipo 1b, le sostituzioni nell'NS5A associate a resistenza persistevano a livelli rilevabili nel 100% (7/7) dei soggetti alla settimana 12 di follow-up e nel 100% (3/3) dei soggetti per i quali erano disponibili dati alla settimana 24 di follow-up.

Nei soggetti con infezione di genotipo 1a, le sostituzioni nell'NS3 associate a resistenza persistevano a livelli rilevabili alla settimana 24 di follow-up nel 31% (4/13) dei soggetti. Nei soggetti con infezione di genotipo 1b, le sostituzioni nell'NS3 associate a resistenza persistevano a livelli rilevabili alla settimana 24 di follow-up nel 50% (1/2) dei soggetti.

A causa del numero limitato di soggetti con infezione di genotipo 4 con sostituzioni nell'NS5A e nell'NS3 associate a resistenza emerse con il trattamento, in questo genotipo non è stato possibile stabilire le tendenze di persistenza delle sostituzioni emerse con il trattamento.

L'impatto clinico a lungo termine dell'emergenza o della persistenza di virus contenenti sostituzioni associate a resistenza a ZEPATIER non è noto.

#### Effetto dei polimorfismi di HCV al basale sulla risposta al trattamento

In analisi aggregate su soggetti che avevano ottenuto una SVR12 o che presentavano i criteri di fallimento virologico, sono state valutate la prevalenza e l'impatto di polimorfismi di NS5A (inclusi L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D e Y93C/H/N) e di polimorfismi di NS3 (sostituzioni nelle posizioni 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 e 175) che conferiscono una riduzione superiore a 5 volte dell'attività antivirale *in vitro* rispettivamente di elbasvir e grazoprevir. Le differenze osservate nella risposta al trattamento per regime di trattamento in specifiche popolazioni di pazienti in presenza o in assenza di polimorfismi di NS5A o di NS3 al basale sono riassunte nella Tabella 7.

**Tabella 7: SVR nei soggetti con infezione GT1a, GT1b o GT4 con esperienza di trattamento con presenza di polimorfismi di NS5A o di NS3 al basale**

|  | SVR <sup>o</sup> 12 per regime di trattamento                                |  |   |   |
|--|--|--|---|---|
|  | ZEPATIER, 12 <sup>o</sup> settimane  |  | ZEPATIER + RBV, 16 <sup>o</sup> settimane                 |   |
| Popolazione di pazienti                                | Soggetti senza polimorfismi di NS5A al basale,<br>% (n/N)                    | Soggetti con polimorfismi di NS5A al basale,<br>% (n/N)                    | Soggetti senza polimorfismi di NS5A al basale,<br>% (n/N) | Soggetti con polimorfismi di NS5A al basale,<br>% (n/N) |
| <b>GT1a<sup>†</sup></b>                                | 97%<br>(464/476)   | 53%<br>(16/30)   | 100%<br>(51/51)   | 100%<br>(4/4)   |
| <b>GT1b<sup>‡</sup></b>                                | 99%<br>(259/260)   | 92%<br>(36/39)   |   |   |
|  | <b>Soggetti senza polimorfismi di NS3 al basale,<sup>¶</sup><br/>% (n/N)</b> | <b>Soggetti con polimorfismi di NS3 al basale,<sup>¶</sup><br/>% (n/N)</b> |   |   |
| <b>GT4 (con esperienza di trattamento)<sup>#</sup></b> | 86%<br>(25/29)   | 100%<br>(7/7)  |   |   |

\*Polimorfismi di NS5A (che conferiscono a elbasvir una perdita di potenza > 5 volte) inclusi L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D e Y93C/H/N

<sup>†</sup>La prevalenza complessiva di soggetti con infezione GT1a con polimorfismi di NS5A al basale nelle analisi aggregate è stata del 7% (55/825)

<sup>‡</sup>La prevalenza complessiva di soggetti con infezione GT1b con polimorfismi di NS5A al basale nelle analisi aggregate è stata del 14% (74/540)

<sup>¶</sup>I polimorfismi di NS3 considerati sono stati la sostituzione aminoacidica di qualsiasi tipo nelle posizioni 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 e 175

<sup>#</sup>La prevalenza complessiva di soggetti con infezione GT4 con polimorfismi di NS3 al basale nelle analisi aggregate è stata del 19% (7/36)



## Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di elbasvir/grazoprevir (co-somministrati come una combinazione a dose fissa; EBR/GZR) o elbasvir + grazoprevir (co-somministrati come agenti singoli; EBR + GZR) sono state valutate in 8 studi clinici su circa 2.000 soggetti (vedere Tabella 8).

**Tabella 8: Studi condotti con ZEPATIER**

| <b>Studio</b>                  | <b>Popolazione</b>   | <b>Bracci dello studio e durata (numero di soggetti trattati)</b>   | <b>Ulteriori dettagli sullo studio</b>  |
|--------------------------------|--|---|---|
| C-EDGE TN (in doppio cieco)    | GT 1, 4, 6<br>TN con o senza cirrosi   | <ul style="list-style-type: none"><li>• EBR/GZR* per 12 settimane (N=316)</li><li>• Placebo per 12 settimane (N=105)</li></ul>    | Studio controllato con placebo in cui i soggetti sono stati randomizzati secondo un rapporto 3:1 a: EBR/GZR per 12 settimane (gruppo di trattamento immediato [ITG]) o placebo per 12 settimane seguito da trattamento in aperto con EBR/GZR per 12 settimane (gruppo di trattamento differito [DTG]).  |
| C-EDGE COINFECTION (in aperto) | GT 1, 4, 6<br>TN con o senza cirrosi<br>Co-infezione da HCV/HIV-1                            | <ul style="list-style-type: none"><li>• EBR/GZR per 12 settimane (N=218)</li></ul>  |   |
| C-SURFER (in doppio cieco)     | GT 1<br>TN o TE con o senza cirrosi<br>Malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD) | <ul style="list-style-type: none"><li>• EBR* + GZR* per 12 settimane (N=122)</li><li>• Placebo per 12 settimane (N=113)</li></ul> | Studio controllato con placebo su soggetti con CKD di stadio 4 (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) o di stadio 5 (eGFR < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ), inclusi soggetti in emodialisi. I soggetti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 a uno dei seguenti gruppi di trattamento: EBR + GZR per 12 settimane (ITG) o placebo per 12 settimane seguito da trattamento in aperto con EBR/GZR per 12 settimane (DTG). Inoltre, 11 soggetti hanno ricevuto EBR + GZR in aperto per 12 settimane (braccio PK intensivo). |

| <b>Studio</b>            | <b>Popolazione</b>  | <b>Bracci dello studio e durata (numero di soggetti trattati)</b>   | <b>Ulteriori dettagli sullo studio</b>   |
|--------------------------|---|---|--|
| C-WORTHY<br>(in aperto)  | GT 1, 3<br>TN con o senza cirrosi<br>TE non responder con o senza cirrosi<br>TN con co-infezione da HCV/HIV-1 senza cirrosi | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* per 8, 12 o 18 settimane (N=31, 136 e 63, rispettivamente)</li> <li>• EBR* + GZR* + RBV† per 8, 12 o 18 settimane (N=60, 152 e 65, rispettivamente)</li> </ul> | <p>Studio a bracci multipli, a stadi multipli.</p> <p>I soggetti con infezione di GT 1b senza cirrosi sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 al trattamento con EBR + GZR con o senza RBV per 8 settimane.</p> <p>I soggetti TN con infezione di GT 3 senza cirrosi sono stati randomizzati al trattamento con EBR + GZR con RBV per 12 o 18 settimane.</p> <p>I soggetti TN con infezione di GT 1 con o senza cirrosi (con o senza co-infezione da HCV/HIV-1) o che erano non responder a peg-IFN + RBV sono stati randomizzati al trattamento con EBR + GZR con o senza RBV per 8, 12 o 18 settimane.</p> |
| C-SCAPE<br>(in aperto)   | GT 4, 6<br>TN senza cirrosi   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* per 12 settimane (N=14)</li> <li>• EBR* + GZR* + RBV† per 12 settimane (N=14)</li> </ul>   | I soggetti sono stati randomizzati ai bracci dello studio secondo un rapporto 1:1.   |
| C-EDGE TE<br>(in aperto) | GT 1, 4, 6<br>TE con o senza cirrosi e con o senza co-infezione da HCV/HIV-1  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR per 12 o 16 settimane (N=105 e 105, rispettivamente)</li> <li>• EBR/GZR + RBV† per 12 o 16 settimane (N=104 e 106, rispettivamente)</li> </ul>                     | I soggetti sono stati randomizzati ai bracci dello studio secondo un rapporto 1:1:1:1.   |
| C-SALVAGE<br>(in aperto) | GT 1<br>TE con regime contenente inibitore della proteasi dell'HCV‡ con o senza cirrosi                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* + RBV† per 12 settimane (N=79)</li> </ul>  | I soggetti con esperienza di fallimento di terapia pregressa con boceprevir, simeprevir o telaprevir in associazione con peg-IFN + RBV sono stati trattati con EBR + GZR con RBV per 12 settimane.   |

| Studio                             | Popolazione   | Bracci dello studio e durata (numero di soggetti trattati)   | Ulteriori dettagli sullo studio  |
|------------------------------------|---|--|--|
| C-EDGE<br>COSTAR<br>(doppio cieco) | GT 1, 4, 6<br>TN con o senza<br>cirrosi<br>Terapia con<br>agonisti oppiacei | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR per 12 settimane (N=201)</li> <li>• Placebo per 12 settimane (N=100)</li> </ul> | Studio controllato con placebo in cui i soggetti sono stati randomizzati secondo un rapporto 2:1 al trattamento con EBR/GZR per 12 settimane (ITG) o con placebo per 12 settimane, seguito da trattamento in aperto con EBR/GZR per 12 settimane (DTG). I soggetti non sono stati esclusi o hanno interrotto lo studio in base ad un risultato positivo allo screening urinario per i farmaci. |

GT = genotipo

TN = naïve al trattamento

TE = con esperienza di trattamento (fallimento di trattamento precedente con interferone [IFN] o peginterferone alfa [peg-IFN] con o senza ribavirina (RBV) o intolleranza a terapia pregressa)

\*EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = co-somministrati come una combinazione a dose fissa;

EBR + GZR = co-somministrati come agenti singoli separati

† RBV è stata somministrata a una dose quotidiana totale di 800-1.400 mg in base al peso (vedere paragrafo 4.2)

‡ Fallimento di trattamento precedente con boceprevir, telaprevir o simeprevir in associazione a peg-IFN + RBV

L'endpoint primario in tutti gli studi consisteva nella risposta virologica sostenuta (*sustained virologic response*, SVR), intesa come valori di HCV RNA al di sotto del limite inferiore di quantificazione (LLOQ: HCV RNA di 15 UI/mL eccetto negli studi C-WORTHY e C-SCAPE [HCV RNA di 25 UI/mL]) a 12 settimane dopo la fine del trattamento (SVR 12).

Negli altri soggetti con infezione di genotipo 1b/1, l'età mediana era di 55 anni (range: da 22 a 82); il 61 % era di sesso maschile; il 60 % era di razza bianca; il 20 % era di razza nera o afroamericana; il 6 % era di razza ispanica o latina; l'82 % era costituito da soggetti naïve al trattamento; il 18 % era costituito da soggetti con esperienza di trattamento; l'indice di massa corporea medio era di 26 kg/m<sup>2</sup>; il 64 % aveva livelli di HCV RNA al basale superiori a 800.000 UI/mL; il 22% era affetto da cirrosi; il 71 % aveva alleli IL28B non C/C (CT o TT); il 18% aveva una co-infezione da HCV/HIV-1.

I risultati del trattamento nei soggetti con infezione di genotipo 1b trattati con elbasvir/grazoprevir per 12 settimane sono riportati nella Tabella 9.

**Tabella 9: SVR in soggetti<sup>†</sup> con infezione di genotipo 1b<sup>‡</sup>**

| <b>Caratteristiche al basale</b>                          | <b>SVR</b>                                  |
|---|---|
|   | <b>EBR con GZR per 12 settimane (N=312)</b> |
| SVR complessiva   | 96% (301/312)                               |
| Risultati nei soggetti senza SVR                          |   |
| Fallimento virologico durante il trattamento <sup>*</sup> | 0% (0/312)                                  |
| Recidiva  | 1% (4/312)                                  |
| Altro <sup>‡</sup>  | 2% (7/312)                                  |
| SVR in base allo stato cirrotico                          |   |
| Non-cirrotico   | 95% (232/243)                               |
| Cirrotico   | 100% (69/69)                                |

<sup>†</sup>Include quattro soggetti con infezione di genotipo 1 di sottotipi diversi da 1a o 1b.

<sup>‡</sup>Include soggetti degli studi C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY e C-SURFER.

<sup>\*</sup>Include soggetti con breakthrough virologico.

<sup>‡</sup>Altro include i soggetti che hanno interrotto per evento avverso, i soggetti persi al follow-up o i soggetti ritirati.

Nei soggetti con infezione di genotipo 1a, l'età mediana era di 54 anni (range: da 19 a 76); il 71 % era di sesso maschile; il 71 % era di razza bianca; il 22 % era di razza nera o afroamericana; il 9 % era di razza ispanica o latina; il 74 % era costituito da soggetti naïve al trattamento; il 26% era costituito da soggetti con esperienza di trattamento; l'indice di massa corporea medio era di 27 kg/m<sup>2</sup>; il 75 % aveva livelli di HCV RNA al basale superiori a 800.000 UI/mL; il 23% era affetto da cirrosi; il 72 % aveva alleli IL28B non C/C (CT o TT); il 30 % aveva una co-infezione da HCV/HIV-1.

I risultati del trattamento nei soggetti con infezione di genotipo 1a trattati con elbasvir/grazoprevir per 12 settimane o elbasvir/grazoprevir con ribavirina per 16 settimane sono riportati nella Tabella 10.

**Tabella 10: SVR in soggetti<sup>¶</sup> con infezione di genotipo 1a**

| Caratteristiche al basale   | SVR                                  |   |
|---|--------------------------------------|---|
|   | EBR con GZR<br>12 settimane<br>N=519 | EBR con GZR + RBV<br>16 settimane<br>N=58 |
| SVR complessiva   | 93% (483/519)                        | 95% (55/58)                               |
| Risultati nei soggetti senza SVR  |                                      |   |
| Fallimento virologico durante il trattamento <sup>*</sup>                                 | 1% (3/519)                           | 0% (0/58)                                 |
| Recidiva  | 4% (23/519)                          | 0% (0/58)                                 |
| Altro <sup>‡</sup>  | 2% (10/519)                          | 5% (3/58)                                 |
| SVR in base allo stato cirrotico  |                                      |   |
| Non-cirrotico   | 93% (379/408)                        | 92% (33/36)                               |
| Cirrotico   | 94% (104/111)                        | 100% (22/22)                              |
| SVR per presenza al basale di polimorfismi di NS5A associati a resistenza <sup>†, §</sup> |                                      |   |
| Assente   | 97% (464/476)                        | 100% (51/51)                              |
| Presente  | 53% (16/30)                          | 100% (4/4)                                |
| SVR per HCV RNA al basale   |                                      |   |
| ≤ 800.000 UI/mL   | 98% (135/138)                        | 100% (9/9)                                |
| > 800.000 UI/mL   | 91% (348/381)                        | 94% (46/49)                               |

<sup>¶</sup>Include soggetti degli studi C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY e C-SURFER.

<sup>\*</sup>Include soggetti con breakthrough virologico.

<sup>‡</sup>Altro include i soggetti che hanno interrotto per evento avverso, i soggetti persi al follow-up o i soggetti ritirati.

<sup>†</sup>Include soggetti con dati di sequenziamento al basale e che avevano ottenuto una SVR 12 o che presentavano i criteri di fallimento virologico.

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

Nei soggetti con infezione di genotipo 4, l'età mediana era di 51 anni (range: da 28 a 75); il 66 % era di sesso maschile; l'88 % era di razza bianca; l'8 % era di razza nera o afroamericana; l'11 % era di razza ispanica o latina; il 77 % era costituito da soggetti naïve al trattamento; il 23 % era costituito da soggetti con esperienza di trattamento; l'indice di massa corporea medio era di 25 kg/m<sup>2</sup>; il 56 % aveva livelli di HCV RNA al basale superiori a 800.000 UI/mL; il 22 % era affetto da cirrosi; il 73 % aveva alleli IL28B non C/C (CT o TT); il 40 % aveva una co-infezione da HCV/HIV-1.

I risultati del trattamento nei soggetti con infezione di genotipo 4 trattati con elbasvir/grazoprevir per 12 settimane o elbasvir/grazoprevir con ribavirina per 16 settimane sono riportati nella Tabella 11.

**Tabella 11: SVR in soggetti<sup>¶</sup> con infezione di genotipo 4**

| Caratteristiche al basale                     | SVR                                 |  |
|---|-------------------------------------|--|
|   | EBR con GZR<br>12 settimane<br>N=65 | EBR con GZR + RBV<br>16 settimane<br>N=8 |
| SVR complessiva                               | 94% (61/65)                         | 100% (8/8)                               |
| Risultati nei soggetti senza SVR              |                                     |  |
| Fallimento virologico durante il trattamento* | 0% (0/65)                           | 0% (0/8)                                 |
| Recidiva <sup>†</sup>                         | 3% (2/65)                           | 0% (0/8)                                 |
| Altro <sup>‡</sup>                            | 3% (2/65)                           | 0% (0/8)                                 |
| SVR in base allo stato cirrotico              |                                     |  |
| Non-cirrotico <sup>§</sup>                    | 96% (51/53)                         | 100% (4/4)                               |
| Cirrotico                                     | 83% (10/12)                         | 100% (4/4)                               |
| SVR per HCV RNA al basale                     |                                     |  |
| ≤ 800.000 UI/mL <sup>‡</sup>                  | 93% (27/29)                         | 100% (3/3)                               |
| > 800.000 UI/mL <sup>†</sup>                  | 94% (34/36)                         | 100% (5/5)                               |

<sup>¶</sup>Include soggetti degli studi C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE e C-SCAPE.

\*Include soggetti con breakthrough virologico.

<sup>†</sup>Entrambi i soggetti con recidiva avevano al basale livelli di HCV RNA > 800.000 UI/mL.

<sup>‡</sup>Entrambi i soggetti che non avevano ottenuto una SVR per ragioni diverse dal fallimento virologico avevano al basale livelli di HCV RNA ≤ 800.000 UI/mL.

<sup>§</sup>Include 1 soggetto con stato cirrotico “non noto” nel C-SCAPE.

#### *Studio clinico in soggetti con malattia renale cronica in stadio avanzato con infezione da CHC di genotipo 1*

Nello studio C-SURFER, una SVR complessiva è stata ottenuta nel 94 % (115/122) dei soggetti trattati con EBR + GZR per 12 settimane.

#### Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con ZEPATIER in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell’epatite C cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

A seguito della somministrazione di elbasvir/grazoprevir a soggetti con infezione da HCV, le concentrazioni plasmatiche di picco di elbasvir sono raggiunte a un  $T_{max}$  mediano di 3 ore (range da 3 a 6 ore); le concentrazioni plasmatiche di picco di grazoprevir sono raggiunte a un  $T_{max}$  mediano di 2 ore (range da 30 minuti a 3 ore).

Rispetto a quanto osservato in condizioni di digiuno, la somministrazione di una dose singola di elbasvir/grazoprevir con un pasto ad elevato contenuto lipidico (900 kcal, 500 kcal da lipidi) in soggetti sani ha determinato una riduzione dell’ $AUC_{0-inf}$  e della  $C_{max}$  di elbasvir rispettivamente dell’11 % e del 15 % circa, e un aumento dell’ $AUC_{0-inf}$  e della  $C_{max}$  di grazoprevir rispettivamente di circa 1,5 volte e 2,8 volte. Tali differenze nell’esposizione a elbasvir e a grazoprevir non sono clinicamente rilevanti, pertanto elbasvir/grazoprevir può essere assunto con o senza cibo.

La farmacocinetica di elbasvir è simile nei soggetti sani e nei soggetti con infezione da HCV. Nei soggetti con infezione da HCV, le esposizioni a grazoprevir per via orale sono approssimativamente 2 volte superiori rispetto a quelle che si hanno nei soggetti sani. Sulla base di modelli di farmacocinetica di popolazione in soggetti non cirrotici con infezione da HCV, la media geometrica dell' $AUC_{0-24}$  e della  $C_{max}$  allo stato stazionario per elbasvir 50 mg è stata rispettivamente di 2.180 nM•h e 137 nM e la media geometrica dell' $AUC_{0-24}$  e della  $C_{max}$  allo stato stazionario per grazoprevir 100 mg è stata rispettivamente di 1.860 nM•h e 220 nM. A seguito della somministrazione di elbasvir/grazoprevir una volta al giorno a soggetti con infezione da HCV, elbasvir e grazoprevir hanno raggiunto lo stato stazionario approssimativamente entro 6 giorni.

### Distribuzione

Elbasvir e grazoprevir sono legati in modo considerevole (> 99,9 % e per il 98,8 % rispettivamente) alle proteine plasmatiche umane. Elbasvir e grazoprevir si legano entrambi all'albumina sierica umana e all' $\alpha$ 1-glicoproteina acida. Il legame alle proteine plasmatiche non è alterato in maniera significativa nei pazienti con compromissione epatica o renale.

### Eliminazione

La media geometrica dell'emivita terminale apparente (media geometrica percentuale del coefficiente di variazione) è di circa 24 (24 %) ore con 50 mg di elbasvir e di circa 31 (34 %) ore con 100 mg di grazoprevir nei soggetti con infezione da HCV.

### Metabolismo

Elbasvir e grazoprevir sono parzialmente eliminati mediante metabolismo ossidativo, principalmente tramite il CYP3A. Non sono stati rilevati metaboliti circolanti di elbasvir o grazoprevir nel plasma umano.

### Escrezione

La principale via di eliminazione di elbasvir e grazoprevir è quella fecale; la quasi totalità (> 90 %) della dose radiomarcata è stata rinvenuta nelle feci rispetto a < 1 % nelle urine.

### Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di elbasvir è risultata approssimativamente proporzionale alla dose nel range 5-100 mg in monosomministrazione giornaliera. La farmacocinetica di grazoprevir è aumentata in maniera più che proporzionale alla dose nel range 10-800 mg in monosomministrazione giornaliera nei soggetti con infezione da HCV.

### Farmacocinetica in popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

In soggetti senza infezione da HCV con compromissione renale severa ( $eGFR < 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) che non erano in dialisi, i valori dell' $AUC$  di elbasvir e grazoprevir erano aumentati rispettivamente dell'86 % e del 65 % rispetto ai soggetti senza infezione da HCV con una funzionalità renale nella norma ( $eGFR > 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Nei soggetti senza infezione da HCV con compromissione renale severa dialisi-dipendente, i valori dell' $AUC$  di elbasvir e grazoprevir erano immutati rispetto ai soggetti con una funzionalità renale nella norma. Le concentrazioni di elbasvir non erano quantificabili nei campioni di dializzato. Meno dello 0,5 % di grazoprevir è stato rinvenuto nel dializzato durante una sessione di dialisi di 4 ore.

Nell'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su pazienti con infezione da HCV, le  $AUC$  di elbasvir e grazoprevir sono risultate più elevate nei pazienti dipendenti da dialisi nella misura del 25 % e del 10 %, rispettivamente, e nei pazienti non dipendenti da dialisi con compromissione renale severa

nella misura del 46 % e del 40 %, rispettivamente, rispetto all'AUC di elbasvir e grazoprevir nei pazienti senza compromissione renale severa.

#### *Compromissione epatica*

In soggetti senza infezione da HCV con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A [CP-A], punteggio 5-6), l'AUC<sub>0-inf</sub> di elbasvir era ridotta del 40 % e l'AUC<sub>0-24</sub> di grazoprevir allo stato stazionario risultava aumentata del 70 % rispetto ai soggetti sani abbinati.

In soggetti senza infezione da HCV con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B [CP-B], punteggio 7-9) e con compromissione epatica severa (Child-Pugh C [CP-C], punteggio 10-15), l'AUC di elbasvir era ridotta rispettivamente del 28 % e del 12 %, mentre l'AUC<sub>0-24</sub> di grazoprevir allo stato stazionario risultava aumentata rispettivamente di 5 volte e di 12 volte rispetto ai soggetti sani abbinati (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Le analisi di farmacocinetica di popolazione sui pazienti con infezione da HCV negli studi di fase II e III hanno dimostrato che l'AUC<sub>0-24</sub> di grazoprevir allo stato stazionario aumentava del 65 % circa nei pazienti con infezione da HCV con cirrosi compensata (tutti con CP-A) rispetto ai pazienti con infezione da HCV non cirrotici, mentre l'AUC di elbasvir allo stato stazionario era simile (vedere paragrafo 4.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di elbasvir/grazoprevir nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

#### *Anziani*

Nelle analisi di farmacocinetica di popolazione si stima che le AUC di elbasvir e grazoprevir siano più elevate rispettivamente nella misura del 16% e del 45% nei soggetti di età  $\geq 65$  anni rispetto ai soggetti di età inferiore a 65 anni. Tali variazioni non sono clinicamente rilevanti; pertanto, non è raccomandato un aggiustamento della dose di elbasvir/grazoprevir in base all'età (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Sesso*

Nelle analisi di farmacocinetica di popolazione si stima che le AUC di elbasvir e grazoprevir siano più elevate rispettivamente nella misura del 50% e del 30% nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile. Tali variazioni non sono clinicamente rilevanti; pertanto, non è raccomandato un aggiustamento della dose di elbasvir/grazoprevir in base al sesso (vedere paragrafo 4.4).

#### *Peso/BMI*

Nelle analisi di farmacocinetica di popolazione, il peso non ha influito sulla farmacocinetica di elbasvir. Si stima che l'AUC di grazoprevir sia più elevata nella misura del 15 % in un soggetto di 53 kg rispetto a un soggetto di 77 kg. Tale variazione non risulta clinicamente rilevante per grazoprevir. Non è pertanto raccomandato un aggiustamento della dose di elbasvir/grazoprevir sulla base del peso/BMI (vedere paragrafo 4.4).

#### *Razza/etnia*

Nelle analisi di farmacocinetica di popolazione, si stima che le AUC di elbasvir e grazoprevir siano più elevate rispettivamente nella misura del 15 % e del 50 % nei soggetti asiatici rispetto a quelli di razza bianca. Le stime relative all'esposizione a elbasvir e grazoprevir sulla base della farmacocinetica di popolazione sono risultate comparabili nei soggetti di razza bianca e nei soggetti di razza nera/afroamericana. Tali variazioni non sono clinicamente rilevanti; pertanto, non è raccomandato un aggiustamento della dose di elbasvir/grazoprevir in base alla razza/etnia (vedere paragrafo 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non clinici rivelano l'assenza di rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità per la riproduzione e lo sviluppo con grazoprevir o elbasvir. In studi non clinici sono stati osservati effetti soltanto con



esposizioni considerate sufficientemente al di sopra dell'esposizione massima nell'uomo, indice di una rilevanza esigua per l'impiego clinico. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con grazoprevir ed elbasvir.

#### Sviluppo embriofetale e sviluppo post-natale

##### *Elbasvir*

Elbasvir è stato somministrato a ratti e conigli senza riscontrare effetti avversi sullo sviluppo embriofetale o post-natale fino alle dosi più elevate testate (rispettivamente circa 9 volte e 17 volte l'esposizione umana in ratti e conigli). È stato dimostrato che elbasvir attraversa la placenta nei ratti e nei conigli. Elbasvir era escreto nel latte dei ratti che allattavano a concentrazioni pari a 4 volte le concentrazioni plasmatiche materne.

##### *Grazoprevir*

Grazoprevir è stato somministrato a ratti e conigli senza riscontrare effetti avversi sullo sviluppo embriofetale o post-natale fino alle dosi più elevate testate (rispettivamente circa 79 volte e 39 volte l'esposizione umana in ratti e conigli). È stato dimostrato che grazoprevir attraversa la placenta nei ratti e nei conigli. Grazoprevir era escreto nel latte dei ratti che allattavano a concentrazioni < 1 volta le concentrazioni plasmatiche materne.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Sodio laurilsolfato  
Vitamina E polietilenglicole succinato  
Copovidone  
Ipromellosa  
Cellulosa microcristallina  
Mannitolo  
Lattosio monoidrato  
Croscarmellosa sodica  
Sodio cloruro  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa  
Biossido di titanio  
Triacetina  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro nero (E172)  
Cera carnauba

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale fino al momento dell'uso per proteggere il medicinale dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono confezionate in una scatola contenente due (2) cartoncini pieghevoli, ciascuno contenente due (2) blister in alluminio da 7 compresse, per un totale di 28 compresse.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Regno Unito

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1119/001

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A.    PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
      LOTTI**
  
- B.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
      UTILIZZO**
  
- C.    ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
      DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN  
      COMMERCIO**
  
- D.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
      L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **Imballaggio esterno**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZEPATIER 50 mg/100 mg compresse rivestite con film  
elbasvir/grazoprevir

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di elbasvir e 100 mg di grazoprevir.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio e sodio.  
Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film  
28 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1119/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZEPATIER

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:



## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**Raccoglitore a portafoglio interno**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZEPATIER 50 mg/100 mg compresse rivestite con film  
elbasvir/grazoprevir

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di elbasvir e 100 mg di grazoprevir.

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio e sodio.  
Leggere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film  
14 compresse rivestite con film

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

LUN  
MAR  
MER  
GIO  
VEN  
SAB  
DOM

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

MSD + logo

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/16/1119/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ZEPATIER

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER INCOLLATO NEL RACCOGLITORE A PORTAFOGLIO INTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZEPATIER  
elbasvir/grazoprevir  
elbasvirum/grazoprevirum

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Logo MSD

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### ZEPATIER 50 mg/100 mg compresse rivestite con film elbasvir/grazoprevir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è ZEPATIER e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ZEPATIER
3. Come prendere ZEPATIER
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ZEPATIER
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è ZEPATIER e a cosa serve**

##### **Cos'è ZEPATIER**

ZEPATIER è un medicinale antivirale che contiene i principi attivi elbasvir e grazoprevir.

##### **A cosa serve ZEPATIER**

ZEPATIER è usato per il trattamento a lungo termine dell'infezione da epatite C in adulti di età pari o superiore ai 18 anni.

##### **Come funziona ZEPATIER**

L'epatite C è un virus che infetta il fegato. I principi attivi contenuti nel medicinale agiscono insieme bloccando due diverse proteine necessarie al virus dell'epatite C per la crescita e la riproduzione. Ciò consente l'eliminazione definitiva dell'infezione dall'organismo.

ZEPATIER viene talvolta assunto insieme a un altro medicinale, la ribavirina.

È molto importante leggere anche i fogli illustrativi degli altri medicinali che assumerà insieme a ZEPATIER. Se ha qualsiasi dubbio sui medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere ZEPATIER**

##### **Non prenda ZEPATIER se:**

- è allergico a elbasvir, a grazoprevir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- ha problemi al fegato moderati o gravi
- sta assumendo uno dei seguenti medicinali:
  - rifampicina, usata per il trattamento della tubercolosi

- inibitori della proteasi dell'HIV come atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir o tipranavir
- efavirenz o etravirina per l'HIV
- elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide per l'HIV
- ciclosporina per evitare il rigetto di un trapianto d'organo o per trattare gravi malattie infiammatorie di occhi, rene, articolazioni o pelle
- bosentan per l'ipertensione arteriosa polmonare
- carbamazepina o fenitoina, principalmente usate per l'epilessia e le crisi convulsive
- modafinil per aiutare le persone che hanno difficoltà a rimanere sveglie
- erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*, un medicinale a base di erbe) per la depressione o altri problemi.

Se sta assumendo ZEPATIER insieme a ribavirina, si assicuri di leggere il paragrafo “Non prenda” del foglio illustrativo della ribavirina. Se ha qualsiasi dubbio sulle informazioni contenute nel foglio illustrativo si rivolga al medico o al farmacista.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere ZEPATIER se:

- ha mai preso qualsiasi tipo di medicinale per l'epatite C
- ha problemi al fegato diversi dall'epatite C
- ha avuto un trapianto di fegato
- ha una qualsiasi altra condizione medica.

### **Esami del sangue**

Il medico la sottoporrà a degli esami del sangue prima, durante e dopo il trattamento con ZEPATIER. In questo modo il medico potrà:

- decidere se deve assumere ZEPATIER e per quanto tempo
- decidere quali altri medicinali deve assumere insieme a ZEPATIER e per quanto tempo
- controllare la comparsa di effetti indesiderati
- controllare se il trattamento ha funzionato e lei non ha più l'epatite C
- controllare il funzionamento del fegato – informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti segni indicativi di problemi al fegato: perdita dell'appetito, nausea o vomito, sensazione di stanchezza o debolezza, ingiallimento della pelle o degli occhi, alterazioni del colore delle feci. Il medico potrà decidere di sottoporla a degli esami del sangue per verificare il funzionamento del fegato in caso di comparsa di uno di questi sintomi.

### **Bambini e adolescenti**

ZEPATIER non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Questo perché ZEPATIER non è stato studiato in questa fascia di età.

### **Altri medicinali e ZEPATIER**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Sono compresi i medicinali a base di erbe e i medicinali ottenuti senza una prescrizione medica. Tenga una lista dei medicinali usati e la mostri al medico e al farmacista nel momento in cui le viene dato un nuovo medicinale.

Ci sono alcuni medicinali che **non deve prendere** con ZEPATIER. Vedere l'elenco sotto “Non prenda ZEPATIER se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali”.

### **Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**

- ketoconazolo orale per le infezioni fungine
- tacrolimus per prevenire il rigetto di un trapianto d'organo
- dabigatran per prevenire la formazione di coaguli nel sangue
- rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina o lovastatina, per abbassare i livelli di colesterolo nel sangue.

Il medico potrebbe dover modificare i medicinali o modificare la dose dei medicinali.

Se uno dei casi descritti sopra la riguarda (o se ha dei dubbi), si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere ZEPATIER.

### **Gravidanza e contraccezione**

Gli effetti di ZEPATIER durante la gravidanza non sono noti. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

### **ZEPATIER con ribavirina**

- Se sta assumendo ZEPATIER insieme a ribavirina deve evitare una gravidanza. Ribavirina può essere molto dannosa per il bambino non ancora nato. Ciò significa che lei e il suo partner dovete prendere delle precauzioni particolari durante l'attività sessuale se vi è una qualsiasi possibilità che si verifichi una gravidanza.
- Lei o il suo partner dovete usare un metodo di contraccezione efficace durante il trattamento con ZEPATIER insieme a ribavirina e per un certo periodo di tempo dopo la fine del trattamento. Consultate il medico sui diversi metodi di contraccezione che sono adatti a lei.
- Se lei o la sua partner inizia una gravidanza durante l'assunzione di ZEPATIER insieme a ribavirina o nei mesi successivi, informi immediatamente il medico.
- È molto importante che lei legga con particolare attenzione le informazioni riguardanti gravidanza e contraccezione riportate nel foglio illustrativo di ribavirina. È importante che le informazioni siano lette sia dall'uomo che dalla donna.

### **Allattamento**

Si rivolga al medico prima di assumere ZEPATIER se sta allattando con latte materno. Non è noto se i due medicinali contenuti in ZEPATIER passino nel latte materno.

Se sta assumendo ZEPATIER insieme a ribavirina, si assicuri di leggere anche i paragrafi relativi a Gravidanza e Allattamento riportati nel foglio illustrativo di questo altro medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si metta alla guida e non utilizzi macchinari se, dopo avere assunto il medicinale, si sente stanco.

### **ZEPATIER contiene lattosio e sodio**

ZEPATIER contiene lattosio monoidrato. Se è intollerante al lattosio o il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, contatti prima di prendere questo medicinale. ZEPATIER contiene sodio. Se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sodio, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere ZEPATIER**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consultate il medico o il farmacista. Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere ZEPATIER se in passato ha assunto qualsiasi medicinale per l'epatite C o se ha una qualsiasi altra condizione medica.

### **Quanto prenderne**

La dose raccomandata è di **una compressa una volta al giorno** con o senza cibo. Il medico le dirà per quante settimane dovrà prendere ZEPATIER.

Deglutisca la compressa intera con o senza cibo. Non mastichi, frantumi o divida la compressa. Informi il medico o il farmacista se ha problemi a deglutire compresse.

### **Se prende più ZEPATIER di quanto deve**

Se prende più ZEPATIER di quanto deve, si rivolga immediatamente a un medico. Porti con sé la confezione del medicinale in modo da poter mostrare al medico che cosa ha assunto.

### **Se dimentica di prendere ZEPATIER**

È importante non dimenticare di assumere alcuna dose di questo medicinale. Se dovesse dimenticare di assumere una dose, calcoli quanto tempo è trascorso dal momento in cui avrebbe dovuto prendere ZEPATIER:

- se sono trascorse meno di 16 ore dal momento in cui avrebbe dovuto prendere la dose, prenda la dose dimenticata non appena possibile. Dopodiché prenda la dose successiva al solito orario.
- Se sono trascorse più di 16 ore dal momento in cui avrebbe dovuto prendere la dose, non prenda la dose dimenticata. Attenda e prenda la dose successiva al solito orario.
- Non prenda una dose doppia (due dosi insieme) per compensare la dimenticanza di una dose.

### **Non interrompa il trattamento con ZEPATIER**

Non interrompa il trattamento con questo medicinale a meno che non sia il medico a dirglielo. È molto importante che il ciclo di trattamento venga interamente completato. Questo darà al medicinale la migliore possibilità di trattare l'infezione da epatite C.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati che possono verificarsi con questo medicinale:

Informi il medico o il farmacista se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati.

**Molto comune:** può interessare più di 1 persona su 10

- sensazione di forte stanchezza (affaticamento)
- mal di testa

**Comune:** può interessare fino a 1 persona su 10

- sensazione di malessere (nausea)
- sensazione di debolezza o di mancanza di energia (astenia)
- prurito
- diarrea
- difficoltà a dormire (insonnia)
- dolore o fastidio alle articolazioni, articolazioni gonfie
- stitichezza
- sensazione di capogiro
- perdita di appetito
- sensazione di irritabilità
- dolori muscolari
- dolore allo stomaco
- insolita perdita di capelli o assottigliamento dei capelli
- sensazione di nervosismo (ansia)
- depressione
- bocca secca
- vomito

**Non comune:** può interessare fino a 1 persona su 100

- anomalie nelle analisi di laboratorio della funzionalità del fegato



### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare ZEPATIER**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister di confezionamento dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale fino al momento dell’uso per proteggere il medicinale dall’umidità.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene ZEPATIER**

- **I principi attivi sono:** elbasvir e grazoprevir. Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di elbasvir e 100 mg di grazoprevir.
- **Gli altri componenti sono:**  
*Nucleo della compressa:*  
Sodio laurilsolfato, vitamina E polietilenglicole succinato, copovidone, ipromellosa, cellulosa microcristallina, mannitolo, lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica, sodio cloruro, silice colloidale anidra, magnesio stearato.  
*Film di rivestimento:*  
Lattosio monoidrato, ipromellosa, biossido di titanio, triacetina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172), cera carnauba.

### **Descrizione dell’aspetto di ZEPATIER e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film sono beige, ovali, con impresso “770” su un lato e lisce sull’altro. La compressa è lunga 21 mm e larga 10 mm.

Le compresse sono confezionate in una scatola contenente due cartoncini pieghevoli, ciascuno contenente due blister in alluminio da 7 compresse. Ogni scatola contiene in totale 28 compresse.

### **Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Regno Unito

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**BE/LU**

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

**BG**

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

**CZ**

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

**DK**

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

**DE**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**EE**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**EL**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**ES**

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

**FR**

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

**HR**

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

**LT**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**HU**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**MT**

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

**NL**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 99 99 000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**NO**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**AT**

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

**PL**

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

**PT**

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

**RO**

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

**SI**

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

**IE**  
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**IS**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**IT**  
MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

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

**LV**  
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**SK**  
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

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

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

**UK**  
Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.