

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 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.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 87,02 mg di lattosio (come monoidrato) e 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) nei pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con un peso di almeno 30 kg (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica per il genotipo del virus dell'epatite C (*hepatitis C virus*, 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  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  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 negli adulti, 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 data istruzione 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 è richiesto alcun aggiustamento 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 è richiesto alcun aggiustamento 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 è richiesto alcun aggiustamento 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*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di ZEPATIER nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con un peso di almeno 30 kg (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

La sicurezza e l'efficacia di ZEPATIER nei bambini sotto i 12 anni di età non sono state stabilite.

### 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 (*organic anion transporting polypeptide 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 correlata 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 (*upper limit of normal*, 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 (*international normalised ratio*, 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 con infezione da questi genotipi.

### Ritattamento

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 HCV/HBV (virus dell'epatite B)

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati segnalati durante o dopo il trattamento con agenti antivirali ad azione diretta. Il test di accertamento dell'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento. I pazienti con co-infezione HBV/HCV sono a rischio di riattivazione di HBV e devono quindi essere controllati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

### Uso nei pazienti diabetici

I pazienti diabetici possono presentare un miglioramento nel controllo del glucosio, che potenzialmente può causare ipoglicemia sintomatica, dopo l'inizio del trattamento per il virus dell'epatite C con un antivirale ad azione diretta (*direct acting antiviral*, DAA). I livelli di glucosio dei pazienti diabetici che iniziano la terapia con un antivirale ad azione diretta devono essere attentamente monitorati, in particolare nei primi 3 mesi, e il medicinale antidiabetico deve essere sostituito qualora necessario. Il medico che ha in cura il paziente diabetico deve essere informato nel momento in cui viene iniziata la terapia con un DAA.

### Popolazione pediatrica

ZEPATIER non è indicato per l'uso in bambini sotto i 12 anni di età.

### Eccipienti

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

ZEPATIER contiene 69,85 mg di sodio per compressa, equivalente a 3,5 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

## 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 induttori del CYP3A o della P-gp con ZEPATIER 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 sia un potenziale substrato della proteina di resistenza del cancro al seno (*breast cancer resistance protein*, 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*.

### Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR), poiché potrebbero verificarsi alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con ZEPATIER.

### Impatto della terapia con un DAA sui medicinali metabolizzati dal fegato

La debole inibizione del CYP3A di grazoprevir può aumentare i livelli di substrati del CYP3A. Inoltre, le concentrazioni plasmatiche di medicinali che sono substrati del CYP3A possono essere diminuite migliorando la funzione epatica durante la terapia con un DAA, in relazione alla clearance dell'HCV. Pertanto, durante la terapia possono essere richiesti un attento monitoraggio e un possibile aggiustamento della dose dei substrati del CYP3A con un ristretto indice terapeutico (ad es., inibitori della calcineurina), poiché i livelli plasmatici di tali medicinali possono variare (vedere Tabella 2).

## 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 nell'esposizione.

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**

<b>Medicinale 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>
<b>MEDICINALI CHE RIDUCONO L'ACIDITÀ</b>		
<i>Antagonisti dei recettori H2</i>		
Famotidina (20 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)/ grazoprevir (100 mg in dose singola)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C <sub>max</sub> 1,11 (0,98; 1,26) C <sub>24</sub> 1,03 (0,91; 1,17)  ↔ Grazoprevir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C <sub>max</sub> 0,89 (0,71; 1,11) C <sub>24</sub> 1,12 (0,97; 1,30)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<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 AUC 1,05 (0,93; 1,18) C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,14) C <sub>24</sub> 1,03 (0,92; 1,17)  ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C <sub>max</sub> 1,10 (0,89; 1,37) 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. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Elbasvir ↔ 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 AUC 1,11 (1,02; 1,22) C <sub>max</sub> 1,47 (1,25; 1,73)  (inibizione della P-gp)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
Dabigatran etexilato	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Dabigatran  (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>Medicinale 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>
Antagonisti della vitamina K	Interazione non studiata.	Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con ZEPATIER.
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Carbamazepina Fenitoina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (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 AUC 1,80 (1,41; 2,29) C <sub>max</sub> 1,29 (1,00; 1,66) 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 AUC 3,02 (2,42; 3,76) C <sub>max</sub> 1,13 (0,77; 1,67)  (inibizione del CYP3A)	
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
Rifampicina		
(600 mg ev in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C <sub>max</sub> 1,41 (1,18; 1,68) C <sub>24</sub> 1,31 (1,12; 1,53)	La co-somministrazione è controindicata.
(600 mg ev in dose singola)/ grazoprevir (200 mg in dose singola)	↑ Grazoprevir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C <sub>max</sub> 10,94 (8,92; 13,43) C <sub>24</sub> 1,77 (1,40; 2,24)  (inibizione dell'OATP1B)	
(600 mg per os in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)	↔ Elbasvir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C <sub>max</sub> 1,29 (1,06; 1,58) C <sub>24</sub> 1,21 (1,03; 1,43)	
(600 mg per os in dose singola)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↑ Grazoprevir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C <sub>max</sub> 6,52 (5,16; 8,24) C <sub>24</sub> 1,31 (1,12; 1,53)  (inibizione dell'OATP1B)	
(600 mg per os una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↔ Grazoprevir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C <sub>max</sub> 1,16 (0,82; 1,65) C <sub>24</sub> 0,10 (0,07; 0,13)  (inibizione dell'OATP1B e induzione del CYP3A)	



<b>Medicinale 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>
<b>ANTIASMATICI</b>		
Montelukast (10 mg in dose singola)/ grazoprevir (200 mg in dose singola)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81; 1,06) 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. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (induzione del CYP3A o della P-gp)	La co-somministrazione è controindicata.
<b>AGENTI ANTIVIRALI PER HCV</b>		
Sofosbuvir (400 mg di sofosbuvir in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↔ Sofosbuvir AUC 2,43 (2,12; 2,79) C <sub>max</sub> 2,27 (1,72; 2,99)  ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05; 1,21) C <sub>max</sub> 0,87 (0,78; 0,96) 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 ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (induzione del CYP3A o della P-gp)	La co-somministrazione è controindicata.
<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 AUC 0,93 (0,82; 1,05) C <sub>max</sub> 0,88 (0,77; 1,00) C <sub>24</sub> 0,92 (0,18; 1,05)  ↔ Tenofovir AUC 1,34 (1,23; 1,47) C <sub>max</sub> 1,47 (1,32; 1,63) 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 AUC 0,86 (0,55; 1,12) C <sub>max</sub> 0,78 (0,51; 1,18) C <sub>24</sub> 0,89 (0,78; 1,01)  ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,09; 1,28) C <sub>max</sub> 1,14 (1,04; 1,25) 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 AUC 1,27 (1,20; 1,35) C <sub>max</sub> 1,14 (0,95; 1,36) C <sub>24</sub> 1,23 (1,09; 1,40)	

Medicinale 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
Lamivudina Abacavir Entecavir	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudina ↔ Abacavir ↔ 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)  ↔ Emtricitabina AUC 1,07 (1,03; 1,10) C <sub>max</sub> 0,96 (0,90; 1,02) C <sub>24</sub> 1,19 (1,13; 1,25)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>AGENTI ANTIVIRALI PER HIV: INIBITORI DELLA PROTEASI</b>		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg una volta al giorno)/ ritonavir (100 mg una volta al giorno)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)	↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C <sub>max</sub> 4,15 (3,46; 4,97) C <sub>24</sub> 6,45 (5,51; 7,54)  (combinazione di meccanismi che comprendono l'inibizione del CYP3A)  ↔ Atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C <sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) C <sub>24</sub> 1,15 (1,02; 1,29)	La co-somministrazione è controindicata.
(300 mg una volta al giorno)/ ritonavir (100 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C <sub>max</sub> 6,24 (4,42; 8,81) C <sub>24</sub> 11,64 (7,96; 17,02)  (combinazione dell'inibizione di OATP1B e CYP3A)  ↔ Atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C <sub>max</sub> 1,12 (1,01; 1,24) 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 AUC 1,66 (1,35; 2,05) C <sub>max</sub> 1,67 (1,36; 2,05) C <sub>24</sub> 1,82 (1,39; 2,39)  ↔ Darunavir AUC 0,95 (0,86; 1,06) C <sub>max</sub> 0,95 (0,85; 1,05) C <sub>12</sub> 0,94 (0,85; 1,05)	La co-somministrazione è controindicata.

Medicinale 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
(600 mg due volte al giorno)/ ritonavir (100 mg due volte al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C <sub>max</sub> 5,27 (4,04; 6,86) C <sub>24</sub> 8,05 (6,33; 10,24)  (combinazione dell'inibizione di OATP1B e CYP3A)  ↔ Darunavir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C <sub>max</sub> 1,10 (0,96; 1,25) C <sub>12</sub> 1,00 (0,85; 1,18)	
<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 AUC 3,71 (3,05; 4,53) C <sub>max</sub> 2,87 (2,29; 3,58) C <sub>24</sub> 4,58 (3,72; 5,64)  (combinazione di meccanismi che comprendono l'inibizione del CYP3A)  ↔ Lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,13) C <sub>12</sub> 1,07 (0,97; 1,18)	La co-somministrazione è controindicata.
(400 mg due volte al giorno)/ ritonavir (100 mg due volte al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↑ Grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C <sub>max</sub> 7,31 (5,65; 9,45) C <sub>24</sub> 21,70 (12,99; 36,25)  (combinazione dell'inibizione di OATP1B e CYP3A)  ↔ Lopinavir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C <sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,08) C <sub>12</sub> 0,97 (0,81; 1,15)	
Saquinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Grazoprevir  (combinazione di meccanismi che comprendono l'inibizione del CYP3A)	La co-somministrazione è controindicata.
<b>AGENTI ANTIVIRALI PER HIV: INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRITTASI INVERSA DELL'HIV</b>		
<b>Efavirenz</b>		
(600 mg una volta al giorno)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)	↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C <sub>max</sub> 0,55 (0,41; 0,73) C <sub>24</sub> 0,41 (0,28; 0,59)  (induzione del CYP3A o della P-gp)  ↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C <sub>max</sub> 0,74 (0,67; 0,82) C <sub>24</sub> 0,91 (0,87; 0,96)	La co-somministrazione è controindicata.

Medicinale 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
(600 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↓ Grazoprevir AUC 0,17 (0,13, 0,24) C <sub>max</sub> 0,13 (0,09, 0,19) C <sub>24</sub> 0,31 (0,25, 0,38)  (induzione del CYP3A o della P-gp)  ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96, 1,05) C <sub>max</sub> 1,03 (0,99, 1,08) C <sub>24</sub> 0,93 (0,88, 0,98)	
Etravirina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (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 AUC 1,07 (1,00; 1,15) C <sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,16) C <sub>24</sub> 1,04 (0,98; 1,11)  ↔ Grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) C <sub>24</sub> 1,00 (0,93; 1,07)  ↔ Rilpivirina AUC 1,13 (1,07; 1,20) C <sub>max</sub> 1,07 (0,97; 1,17) 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 AUC 0,98 (0,93; 1,04) C <sub>max</sub> 0,97 (0,89; 1,05) C <sub>24</sub> 0,98 (0,93; 1,03)  ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C <sub>max</sub> 0,64 (0,44; 0,93) C <sub>24</sub> 0,86 (0,79; 0,93)  ↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C <sub>max</sub> 1,22 (1,05; 1,40) C <sub>24</sub> 1,14 (0,95; 1,36)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
Raltegravir (400 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)	↔ Elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,29) C <sub>24</sub> 0,80 (0,55; 1,16)  ↔ Raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C <sub>max</sub> 1,09 (0,83; 1,44) C <sub>12</sub> 0,99 (0,80; 1,22)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale 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
(400 mg due volte al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↔ Grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C <sub>max</sub> 0,85 (0,62; 1,16) C <sub>24</sub> 0,90 (0,82; 0,99)  ↔ Raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C <sub>max</sub> 1,46 (0,78; 2,73) C <sub>12</sub> 1,47 (1,08; 2,00)	
<b>AGENTI ANTIVIRALI PER HIV: ALTRI</b>		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (combinazione a dose fissa)		
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)	↑ Elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C <sub>max</sub> 1,91 (1,77; 2,05) C <sub>24</sub> 2,38 (2,19; 2,60)  (inibizione di CYP3A e OATP1B)  ↑ Grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C <sub>max</sub> 4,59 (3,70; 5,69) C <sub>24</sub> 2,78 (2,48; 3,11)  (inibizione di CYP3A e OATP1B)  ↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C <sub>max</sub> 1,02 (0,93; 1,11) C <sub>24</sub> 1,31 (1,11; 1,55)  ↔ Cobicistat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C <sub>max</sub> 1,39 (1,29; 1,50)  ↔ Emtricitabina AUC 1,07 (1,03; 1,10) C <sub>max</sub> 0,96 (0,90; 1,02) C <sub>24</sub> 1,19 (1,13; 1,25)  ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C <sub>max</sub> 1,25 (1,14; 1,37) C <sub>24</sub> 1,20 (1,15; 1,26)	La co-somministrazione con ZEPATIER è controindicata.
<b>INIBITORI DELL'HMG-CoA REDUTTASI</b>		
Atorvastatina		
(20 mg in dose singola)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↑ Atorvastatina AUC 3,00 (2,42; 3,72) C <sub>max</sub> 5,66 (3,39; 9,45)  (principalmente a causa di inibizione della BCRP intestinale)  ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C <sub>max</sub> 1,26 (0,83; 1,90) C <sub>24</sub> 1,11 (1,00; 1,23)	La dose di atorvastatina non deve eccedere una dose giornaliera di 20 mg quando co-somministrata con ZEPATIER.

Medicinale 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
(10 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↑ Atorvastatina AUC 1,94 (1,63; 2,33) C <sub>max</sub> 4,34 (3,10; 6,07) C <sub>24</sub> 0,21 (0,17; 0,26)	
<b>Rosuvastatina</b>		
(10 mg in dose singola)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↑ Rosuvastatina AUC 1,59 (1,33; 1,89) C <sub>max</sub> 4,25 (3,25; 5,56) C <sub>24</sub> 0,80 (0,70; 0,91)  (inibizione della BCRP intestinale)  ↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C <sub>max</sub> 1,13 (0,77; 1,65) C <sub>24</sub> 0,93 (0,84; 1,03)	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)	↑ Rosuvastatina AUC 2,26 (1,89; 2,69) C <sub>max</sub> 5,49 (4,29; 7,04) C <sub>24</sub> 0,98 (0,84; 1,13)  (inibizione della BCRP intestinale)  ↔ Elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C <sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,26) C <sub>24</sub> 0,96 (0,86; 1,08)  ↔ Grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C <sub>max</sub> 0,97 (0,63; 1,50) C <sub>24</sub> 0,95 (0,87; 1,04)	
Fluvastatina Lovastatina Simvastatina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Fluvastatina (principalmente a causa di inibizione della BCRP intestinale)  ↑ Lovastatina (inibizione del CYP3A)  ↑ Simvastatina (principalmente a causa di inibizione della BCRP intestinale e di inibizione del CYP3A)	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)	↔ Pitavastatina AUC 1,11 (0,91; 1,34) C <sub>max</sub> 1,27 (1,07; 1,52)  ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C <sub>max</sub> 0,72 (0,57; 0,92) C <sub>24</sub> 0,91 (0,82; 1,01)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale 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)	↔ Pravastatina AUC 1,33 (1,09; 1,64) C <sub>max</sub> 1,28 (1,05; 1,55)  ↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C <sub>max</sub> 0,97 (0,89; 1,05) C <sub>24</sub> 0,97 (0,92; 1,02)  ↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C <sub>max</sub> 1,42 (1,00; 2,03) C <sub>24</sub> 1,07 (0,99; 1,16)	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)	↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C <sub>max</sub> 1,95 (1,84; 2,07) C <sub>24</sub> 2,21 (1,98; 2,47)  ↑ Grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C <sub>max</sub> 17,00 (12,94; 22,34) C <sub>24</sub> 3,39 (2,82; 4,09)  (dovuti in parte all'inibizione di OATP1B e di CYP3A)  ↔ Ciclosporina AUC 0,96 (0,90; 1,02) C <sub>max</sub> 0,90 (0,85; 0,97) C <sub>12</sub> 1,00 (0,92; 1,08)	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)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C <sub>max</sub> 1,07 (0,98; 1,16) C <sub>24</sub> 1,05 (0,97; 1,14)  ↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C <sub>max</sub> 0,58 (0,42; 0,82) C <sub>24</sub> 0,97 (0,89; 1,06)  ↔ Acido micofenolico AUC 0,95 (0,87; 1,03) C <sub>max</sub> 0,85 (0,67; 1,07)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale 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 AUC 1,17 (1,11; 1,24) C<sub>max</sub> 1,25 (1,16; 1,35) C<sub>24</sub> 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C<sub>max</sub> 1,34 (1,10; 1,62) C<sub>24</sub> 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ Prednisone AUC 1,08 (1,00; 1,17) C<sub>max</sub> 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ Prednisolone AUC 1,08 (1,01; 1,16) 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 AUC 0,97 (0,90; 1,06) C<sub>max</sub> 0,99 (0,88; 1,10) C<sub>24</sub> 0,92 (0,83; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C<sub>max</sub> 1,07 (0,83; 1,37) C<sub>24</sub> 0,94 (0,87; 1,02)</p> <p>↑ Tacrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C<sub>max</sub> 0,60 (0,52; 0,69) 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 funzione renale e degli eventi avversi associati a tacrolimus all'inizio della co-somministrazione. Durante la terapia possono essere richiesti un attento monitoraggio e un possibile aggiustamento della dose di tacrolimus, poiché i livelli di tacrolimus possono diminuire in relazione alla clearance dell'HCV.
<b>INIBITORE DELLA CHINASI</b>		
Sunitinib	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetto atteso:</i> ↑ sunitinib</p> <p>(probabilmente a causa di inibizione della BCRP intestinale)</p>	La co-somministrazione di ZEPATIER con sunitinib può aumentare le concentrazioni di sunitinib determinando un aumento del rischio di eventi avversi associati a sunitinib. Usare con cautela; può essere richiesto un aggiustamento della dose di sunitinib.
<b>TERAPIA SOSTITUTIVA CON OPIOIDI</b>		
Buprenorfina/naloxone		
(8 mg/2 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C<sub>max</sub> 1,13 (0,87; 1,46) C<sub>24</sub> 1,22 (0,99; 1,51)</p> <p>↔ Buprenorfina AUC 0,98 (0,89; 1,08) C<sub>max</sub> 0,94 (0,82; 1,08) C<sub>24</sub> 0,98 (0,88; 1,09)</p> <p>↔ Naloxone AUC 0,88 (0,76; 1,02) C<sub>max</sub> 0,85 (0,66; 1,09)</p>	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.



<b>Medicinale 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>
(8-24 mg/2-6 mg una volta al giorno)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C <sub>max</sub> 0,76 (0,40; 1,44) C <sub>24</sub> 0,69 (0,54; 0,88)  ↔ Buprenorfina AUC 0,98 (0,81; 1,19) C <sub>max</sub> 0,90 (0,76; 1,07)	
<b>Metadone</b>		
(20-120 mg una volta al giorno)/ elbasvir (50 mg una volta al giorno)	↔ R-metadone AUC 1,03 (0,92; 1,15) C <sub>max</sub> 1,07 (0,95; 1,20) C <sub>24</sub> 1,10 (0,96; 1,26)  ↔ S-metadone AUC 1,09 (0,94; 1,26) C <sub>max</sub> 1,09 (0,95; 1,25) 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 AUC 1,09 (1,02; 1,17) C <sub>max</sub> 1,03 (0,96; 1,11)  ↔ S-metadone AUC 1,23 (1,12; 1,35) 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 AUC 1,01 (0,97; 1,05) C <sub>max</sub> 1,10 (1,05; 1,16)  ↔ LNG AUC 1,14 (1,04; 1,24) 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 AUC 1,10 (1,05; 1,14) C <sub>max</sub> 1,05 (0,98; 1,12)  ↔ LNG AUC 1,23 (1,15; 1,32) 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 AUC 0,92 (0,75; 1,14) C <sub>max</sub> 0,86 (0,71; 1,04) C <sub>24</sub> 0,87 (0,70; 1,09)  ↔ Grazoprevir AUC 0,79 (0,68; 0,91) C <sub>max</sub> 0,57 (0,40; 0,83) C <sub>24</sub> 0,77 (0,61; 0,99)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Medicinale 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
Sevelamer carbonato (2.400 mg in dose singola)/ elbasvir (50 mg in dose singola)/ grazoprevir (100 mg in dose singola)	↔ Elbasvir AUC 1,13 (0,94; 1,37) C <sub>max</sub> 1,07 (0,88; 1,29) C <sub>24</sub> 1,22 (1,02; 1,45)  ↔ Grazoprevir AUC 0,82 (0,68; 0,99) C <sub>max</sub> 0,53 (0,37; 0,76) C <sub>24</sub> 0,84 (0,71; 0,99)	
<b>SEDATIVI</b>		
Midazolam (2 mg in dose singola)/ grazoprevir (200 mg una volta al giorno)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C <sub>max</sub> 1,15 (1,01; 1,31)	Non è richiesto alcun aggiustamento della dose.
<b>STIMOLANTI</b>		
Modafinil	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (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 di 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. Gli 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 di usare 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 2 e 3 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 le 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**

Parametri di laboratorio	ZEPATIER* N = 834 n (%)
<b>ALT (UI/L)</b>	
5,1-10,0 × ULN <sup>†</sup> (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

<sup>†</sup>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'8<sup>a</sup> 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

La valutazione della sicurezza di ZEPATIER nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni è basata sui dati provenienti da uno studio clinico di Fase 2b, in aperto, nel quale sono stati arruolati 22 pazienti trattati con ZEPATIER per 12 settimane. Le reazioni avverse osservate sono state compatibili con quelle osservate negli studi clinici di ZEPATIER negli adulti.

## 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 alta 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 severità 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, antivirali ad azione diretta, antivirali per il trattamento delle infezioni da HCV, codice ATC: J05AP54.

#### 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 IC<sub>50</sub> 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**

	Elbasvir	Grazoprevir
<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 2 e 3 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 2 e di fase 3**

Bersaglio	Sostituzioni aminoacidiche emergenti	Genotipo 1a N = 37 % (n)	Genotipo 1b N = 8 % (n)	Genotipo 4 N = 5 % (n)
NS5A	Una qualsiasi delle seguenti sostituzioni nell'NS5A: M/L28A/G/T/S* Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81% (30)	88% (7)	100% (5)
	M/L28A/G/T/S	19% (7)	13% (1)	60% (3)
	Q30H/K/Y	14% (5)	--	--
	Q30R	46% (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V†	11% (4)	25% (2)	40% (2)
	H/P58D‡	5% (3)	--	20% (1)
	Y93H/N/S	14% (5)	63% (5)	20% (1)
NS3	Una qualsiasi delle seguenti sostituzioni nell'NS3: V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78% (29)	25% (2)	40% (2)
	V36L/M	11% (4)	--	--
	Y56F/H	14% (5)	13% (1)	--
	V107I	3% (1)	13% (1)	--
	R155I/K	5% (2)	--	--
	A156T	27% (10)	13% (1)	20% (1)
	A156G/V/M	8% (3)	--	60% (3)
	V158A	5% (2)	--	--
	D168A	35% (13)	--	20% (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	14% (5)	--	20% (1)
	V170I	--	--	20% (1)

\*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 2 e 3 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 M28T/A, Q30E/H/R/G/K/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: SVR12 nei soggetti con infezione GT1a, GT1b o GT4 con esperienza di trattamento con presenza di polimorfismi di NS5A o di NS3 al basale**

	SVR12 per regime di trattamento			
	ZEPATIER, 12°settimane		ZEPATIER + RBV, 16°settimane	
Popolazione di pazienti	Soggetti senza polimorfismi di NS5A al basale,* % (n/N)	Soggetti con polimorfismi di NS5A al basale,* % (n/N)	Soggetti senza polimorfismi di NS5A al basale,* % (n/N)	Soggetti con polimorfismi di NS5A al basale,* % (n/N)
<b>GT1a<sup>†</sup></b>	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
<b>GT1b<sup>‡</sup></b>	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Soggetti senza polimorfismi di NS3 al basale, <sup>¶</sup> % (n/N)	Soggetti con polimorfismi di NS3 al basale, <sup>¶</sup> % (n/N)		
<b>GT4 (con esperienza di trattamento)<sup>#</sup></b>	86% (25/29)	100% (7/7)		
<p>*Polimorfismi di NS5A (che conferiscono a elbasvir una perdita di potenza &gt; 5 volte) inclusi M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D e Y93C/H/N</p> <p><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)</p> <p><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)</p> <p><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</p> <p><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)</p>				

### 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 in adulti e 1 studio clinico pediatrico su circa 2.000 soggetti (vedere Tabella 8).

**Tabella 8: Studi condotti con ZEPATIER**

Studio	Popolazione	Bracci dello studio e durata (numero di soggetti trattati)	Ulteriori dettagli sullo studio
C-EDGE TN (in doppio cieco)	GT 1, 4, 6 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 [ <i>immediate treatment group</i> , ITG]) o placebo per 12 settimane seguito da trattamento in aperto con EBR/GZR per 12 settimane (gruppo di trattamento differito [ <i>deferred treatment group</i> , DTG]).
C-EDGE COINFECTION (in aperto)	GT 1, 4, 6 TN con o senza cirrosi 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 TN o TE con o senza cirrosi Malattia renale cronica ( <i>Chronic Kidney Disease</i> , 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).
C-WORTHY (in aperto)	GT 1, 3 TN con o senza cirrosi TE <i>non responder</i> con o senza cirrosi 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 <i>non responder</i> a peg-IFN + RBV sono stati randomizzati al trattamento con EBR + GZR con o senza RBV per 8, 12 o 18 settimane.</p>

Studio	Popolazione	Bracci dello studio e durata (numero di soggetti trattati)	Ulteriori dettagli sullo studio
C-SCAPE (in aperto)	GT 4, 6 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 (in aperto)	GT 1, 4, 6 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 (in aperto)	GT 1 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.
C-EDGE COSTAR (doppio cieco)	GT 1, 4, 6 TN con o senza cirrosi Terapia con 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 farmacologico delle urine.
MK-5172A-079 (in aperto)	GT 1, 4 soggetti pediatrici TN o TE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR per 12 settimane (N=22)</li> </ul>	Studio in aperto, non randomizzato, a braccio singolo su soggetti pediatrici naïve al trattamento o con esperienza di trattamento, inclusi 22 soggetti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, con infezione da epatite C cronica (CHC) di GT 1 o 4 senza cirrosi che hanno ricevuto EBR/GZR per 12 settimane.

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 intolleranti 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 (SVR12).

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>**

Caratteristiche al basale	SVR
	<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 *	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.

\*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 12 settimane N=519	EBR con GZR + RBV 16 settimane N=58
SVR complessiva	93% (483/519)	95% (55/58)
Risultati nei soggetti senza SVR		
Fallimento virologico durante il trattamento*	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.

\*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 SVR12 o che presentavano i criteri di fallimento virologico.

<sup>§</sup>Polimorfismi GT1a NS5A: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/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 12 settimane N=65	EBR con GZR + RBV 16 settimane 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'efficacia di ZEPATIER è stata valutata in uno studio clinico in aperto condotto su 22 soggetti pediatrici di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che hanno ricevuto ZEPATIER per 12 settimane. I soggetti con infezione da HCV GT1a con una o più sostituzioni associate a resistenza di NS5A al basale sono stati esclusi dalla partecipazione allo studio.

In questo studio, i soggetti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni naïve al trattamento o con esperienza di trattamento con CHC di genotipo 1 o 4, senza cirrosi, sono stati trattati con ZEPATIER per 12 settimane. L'età mediana era di 13,5 anni (range: da 12 a 17); il 50 % era di sesso femminile; il 95 % era di razza bianca; il range del peso era da 28,1 kg a 96,5 kg; il 95,5% aveva genotipo 1 e il 4,5 % aveva genotipo 4; il 63,6% era costituito da soggetti naïve al trattamento, il 36,4 % costituito da soggetti con esperienza di trattamento; il 45,5 % aveva livelli di HCV RNA al basale superiori a 800.000 UI/mL. La percentuale complessiva di SVR12 è stata del 100% (22/22). La sicurezza, la farmacocinetica e l'efficacia osservate in questo studio sono state comparabili a quelle osservate negli studi su adulti.

## **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<sub>max</sub> 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). Si stima che la biodisponibilità assoluta di elbasvir sia del 32 %. La biodisponibilità assoluta di grazoprevir era compresa nel range 15 – 27 % dopo una dose singola da 200 mg, e nel range 20 – 40 % dopo dosi multiple da 200 mg.

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 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 ( $eGFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) 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 funzione renale nella norma ( $eGFR > 80 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). 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 funzione 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 2 e 3 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*

Le farmacocinetiche di elbasvir e grazoprevir sono state valutate in 22 soggetti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni che hanno ricevuto una dose giornaliera di ZEPATIER (50 mg elbasvir/100 mg grazoprevir). Le esposizioni a elbasvir e grazoprevir nei soggetti pediatrici sono state comparabili a quelle osservate negli adulti.

Nei soggetti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni, la media geometrica dell'AUC<sub>0-24</sub> e della C<sub>max</sub> allo stato stazionario per elbasvir 50 mg è stata, rispettivamente, di 2.410 nM•h e 190 nM e la media geometrica dell'AUC<sub>0-24</sub> e della C<sub>max</sub> allo stato stazionario per grazoprevir 100 mg è stata, rispettivamente, di 1.450 nM•h e 246 nM.

### *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 preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo con grazoprevir o elbasvir. Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. 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  
Copolidone  
Ipromellosa  
Cellulosa microcristallina  
Mannitolo (E421)  
Lattosio monoidrato  
Croscarmellosa sodica  
Sodio cloruro

Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

Rivestimento con film

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**

3 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 B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Paesi Bassi

**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: 22 luglio 2016  
Data del rinnovo più recente: 06 maggio 2021

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **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

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei 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).