

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de elbasvir y 100 mg de grazoprevir.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 87,02 mg de lactosa (como monohidrato) y 69,85 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido ovalado de color beige, de dimensiones 21 mm x 10 mm, grabado con la inscripción “770” en una cara y liso en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ZEPATIER está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en pacientes adultos y pediátricos de 12 años en adelante que pesen al menos 30 kg (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Para consultar la actividad específica según el genotipo del virus de la hepatitis C (VHC) ver las secciones 4.4 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con ZEPATIER debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con HCC.

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido al día.

Las pautas posológicas y las duraciones del tratamiento se proporcionan a continuación en la Tabla 1 (ver las secciones 4.4 y 5.1):

Tabla 1: Pautas posológicas recomendadas de ZEPATIER para el tratamiento de la infección por Hepatitis C crónica en pacientes con o sin cirrosis compensada (sólo Child-Pugh A)

Genotipo del VHC	Tratamiento y duración
1a	<p>ZEPATIER durante 12 semanas</p> <p>Para minimizar el riesgo de fracaso al tratamiento, se debe considerar administrar ZEPATIER durante 16 semanas más ribavirina^A en pacientes con concentración basal de ARN-VHC > 800.000 UI/ml y/o presencia de polimorfismos específicos en NS5A que causan una reducción en la actividad de elbasvir de al menos 5 veces (ver sección 5.1).</p>
1b	<p>ZEPATIER durante 12 semanas</p>
4	<p>ZEPATIER durante 12 semanas</p> <p>Para minimizar el riesgo de fracaso al tratamiento, se debe considerar administrar ZEPATIER durante 16 semanas más ribavirina^A en pacientes con concentración basal de ARN-VHC > 800.000 UI/ml (ver sección 5.1).</p>

^A En los estudios clínicos en adultos, la dosis de ribavirina estaba basada en el peso (<66 kg = 800 mg/día, de 66 a 80 kg = 1.000 mg/día, de 81 a 105 kg = 1.200 mg/día, > 105 kg = 1.400 mg/día) dosis administradas con alimentos en dos tomas separadas.

Para obtener instrucciones específicas de dosificación de ribavirina, incluyendo modificación de la dosis, consultar la ficha técnica de ribavirina.

Se debe informar a los pacientes que si se produce vómito dentro de las 4 horas posteriores a la administración de la dosis, pueden tomar un comprimido adicional hasta 8 horas antes de la administración de la siguiente dosis. Si el vómito se produce con posterioridad a las 4 horas de la administración de la dosis, no es necesaria una dosis adicional.

Si se omite una dosis de ZEPATIER, el paciente debe tomar la dosis lo antes posible, siempre que sea dentro de las 16 horas posteriores a la hora habitual en la que se toma ZEPATIER. La siguiente dosis de ZEPATIER se tomará a la hora habitual. Si han pasado más de 16 horas desde la hora habitual en que se suele tomar ZEPATIER, se debe informar al paciente que NO tome la dosis olvidada y que espere a tomar la siguiente dosis a su hora habitual. Se debe informar a los pacientes que no tomen una dosis doble.

Pacientes de edad avanzada

No se necesita ajustar la dosis de ZEPATIER en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal y enfermedad renal terminal (ERT)

No se necesita ajustar la dosis de ZEPATIER en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (incluidos pacientes que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal) (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se necesita ajustar la dosis de ZEPATIER en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). ZEPATIER está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) (ver las secciones 4.3 y 5.2).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ZEPATIER en pacientes que han recibido un trasplante hepático.

Población pediátrica

No es necesario ajustar la dosis de ZEPATIER en pacientes pediátricos de 12 años en adelante que pesen al menos 30 kg (ver las secciones 5.1 y 5.2).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ZEPATIER en niños menores de 12 años.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros y se pueden tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C) (ver las secciones 4.2 y 5.2).

La administración simultánea con inhibidores del polipéptido 1B transportador de aniones orgánicos (OATP1B, por sus siglas en inglés), tales como rifampicina, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat o ciclosporina (ver las secciones 4.4 y 4.5).

La administración simultánea con inductores del citocromo P450 3A (CYP3A) o de la glicoproteína-P (gp-P), tales como efavirenz, fenitoína, carbamazepina, bosentan, etravirina, modafinilo o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver las secciones 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Elevaciones de ALT

La tasa de elevaciones tardías de ALT durante el tratamiento está directamente relacionada con la exposición plasmática a grazoprevir. Durante los estudios clínicos con ZEPATIER, con o sin ribavirina, menos del 1% de los pacientes experimentó elevaciones de ALT desde unos niveles normales hasta más de 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (ver sección 4.8). Las tasas más altas de elevaciones tardías de ALT ocurrieron en mujeres (2% [11/652]), población asiática (2% [4/165]) y en pacientes de edad ≥ 65 años (2% [3/187]) (ver las secciones 4.8 y 5.2). En general, estas elevaciones tardías de ALT ocurrieron en la semana 8 de tratamiento o posteriormente.

Se debe realizar un análisis de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, en la semana 8 de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Para los pacientes que reciban 16 semanas de tratamiento, se debe realizar un análisis de la función hepática adicional en la semana 12 de tratamiento.

- Se debe informar a los pacientes que consulten de inmediato a su médico si comienzan a notar fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas y vómitos, ictericia o heces descoloridas.
- Se debe valorar la suspensión del tratamiento con ZEPATIER si los niveles de ALT se mantienen de forma persistente por encima de 10 veces el LSN.
- Se debe suspender el tratamiento con ZEPATIER si la elevación de ALT viene acompañada de signos o síntomas de inflamación hepática o un aumento de la bilirrubina conjugada, de la fosfatasa alcalina o del cociente internacional normalizado (INR).

Actividad específica según el genotipo

No se ha demostrado la eficacia de ZEPATIER en los genotipos 2, 3, 5 y 6 del VHC. No se recomienda el uso de ZEPATIER en los pacientes infectados con estos genotipos.

Retratamiento

No se ha demostrado la eficacia de ZEPATIER en pacientes previamente expuestos a ZEPATIER o a medicamentos con componentes de las mismas clases que los de ZEPATIER (inhibidores de NS5A o inhibidores de la NS3/4A diferentes a telaprevir, simeprevir, boceprevir) (ver sección 5.1).

Interacciones con medicamentos

Está contraindicada la administración simultánea de ZEPATIER e inhibidores de OATP1B ya que puede incrementar significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir.

Está contraindicada la administración simultánea de ZEPATIER e inductores de CYP3A o de gp-P ya que puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir y puede producir una disminución del efecto terapéutico de ZEPATIER (ver las secciones 4.3, 4.5 y 5.2).

No se recomienda la administración simultánea de ZEPATIER e inhibidores potentes de CYP3A ya que incrementa las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir (ver sección 4.5).

Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD). Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Uso en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con AAD contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inicien el tratamiento AAD se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará la medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con AAD.

Población pediátrica

No está indicado el uso de ZEPATIER en niños menores de 12 años.

Excipientes

ZEPATIER contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

ZEPATIER contiene 69,85 mg de sodio por comprimido equivalente a 3,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a ZEPATIER

Grazoprevir es un sustrato de los transportadores de medicamentos OATP1B. Está contraindicada la administración simultánea de ZEPATIER con medicamentos que inhiben los transportadores OATP1B ya que puede producir un aumento significativo de la concentración plasmática de grazoprevir (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Elbasvir y grazoprevir son sustratos de CYP3A y de gp-P. Está contraindicada la administración simultánea de inductores de CYP3A o de gp-P con ZEPATIER ya que puede disminuir las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir, lo que puede producir una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER (ver las secciones 4.3 y 4.4).

No se recomienda la administración simultánea de ZEPATIER con inhibidores potentes de CYP3A ya que aumenta las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir (ver Tabla 2 y sección 4.4). Se espera que el efecto de la administración simultánea de ZEPATIER con inhibidores de gp-P en las concentraciones plasmáticas de ZEPATIER sea mínimo.

No se puede excluir la posibilidad de que grazoprevir sea un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés).

Posibilidad de que ZEPATIER afecte a otros medicamentos

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores del transportador de medicamentos BCRP a nivel intestinal en humanos y pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de BCRP administrados de forma simultánea. Elbasvir no es un inhibidor de CYP3A *in vitro* y grazoprevir es un inhibidor débil de CYP3A en humanos. La administración simultánea con grazoprevir no dio lugar a aumentos clínicamente relevantes en las exposiciones de los sustratos de CYP3A. Por lo tanto, no se necesita ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A cuando se administran simultáneamente con ZEPATIER.

Elbasvir produce una inhibición mínima de gp-P intestinal en humanos y no da lugar a incrementos clínicamente relevantes en las concentraciones de digoxina (un sustrato de gp-P), con un aumento del 11% en el AUC plasmático. Según los datos *in vitro*, grazoprevir no es un inhibidor de gp-P. Elbasvir y grazoprevir no son inhibidores de OATP1B en humanos. Según los datos *in vitro*, no se esperan interacciones clínicamente significativas con ZEPATIER como inhibidor de otras enzimas de CYP, UGT1A1, esterasas (CES1, CES2 y CatA), OAT1, OAT3 y OCT2. Según los datos *in vitro*, no se puede excluir la posibilidad de que grazoprevir inhiba la bomba de exportación de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés). Según los datos *in vitro*, es poco probable que la administración de dosis múltiples de elbasvir o grazoprevir induzca el metabolismo de los medicamentos que son metabolizados por isoformas de CYP.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con ZEPATIER, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR.

Efecto del tratamiento con AAD sobre los medicamentos que se metabolizan en el hígado

La inhibición débil de CYP3A por grazoprevir puede aumentar los niveles de los sustratos de CYP3A. Además, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de CYP3A por la mejora de la función hepática durante la terapia AAD, asociada con la eliminación del VHC. Por lo tanto, se puede requerir una estrecha vigilancia y un posible ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A con un índice terapéutico estrecho (p. ej, inhibidores de la calcineurina) durante el tratamiento, ya que pueden disminuir los niveles del medicamento (ver Tabla 2).

Interacciones entre ZEPATIER y otros medicamentos

La Tabla 2 proporciona un listado de las interacciones evaluadas o potenciales con otros medicamentos. Una flecha hacia arriba "↑" o hacia abajo "↓" representa un cambio en la exposición que requiere un seguimiento o un ajuste de la dosis de ese medicamento o que la administración simultánea no está recomendada o está contraindicada. Una flecha horizontal "↔" representa una ausencia de cambio clínicamente relevante.

Las interacciones con otros medicamentos descritas se fundamentan en los resultados obtenidos de estudios realizados con ZEPATIER o con elbasvir (EBR) o grazoprevir (GZR) por separado, o son interacciones previstas con otros medicamentos que pueden tener lugar con elbasvir o grazoprevir. La tabla no incluye a todas ellas.

Tabla 2: Interacciones y recomendaciones de dosis con otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C_{max}, C₁₂ o C₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
MEDICAMENTOS REDUCTORES DE LA ACIDEZ		
<i>Antagonistas del receptor H2</i>		
Famotidina (20 mg en dosis única)/ elbasvir (50 mg en dosis única)/ grazoprevir (100 mg en dosis única)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C _{max} 1,11 (0,98; 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91; 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C _{max} 0,89 (0,71; 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97; 1,30)	No se requiere ajuste de dosis.
<i>Inhibidores de la bomba de protones</i>		
Pantoprazol (40 mg una vez al día)/ elbasvir (50 mg en dosis única)/ grazoprevir (100 mg en dosis única)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,93; 1,18) C _{max} 1,02 (0,92; 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92; 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C _{max} 1,10 (0,89; 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02; 1,34)	No se requiere ajuste de dosis.
<i>Antiácidos</i>		
Hidróxido de aluminio o de magnesio; carbonato cálcico	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	No se requiere ajuste de dosis.
ANTIARRÍTMICOS		
Digoxina (0,25 mg en dosis única)/ elbasvir (50 mg una vez al día)	↔ Digoxina AUC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (inhibición de gp-P)	No se requiere ajuste de dosis.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatran etexilato	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↑ Dabigatran (inhibición de gp-P)	Las concentraciones de dabigatran se pueden incrementar cuando se administra de forma simultánea con elbasvir, con posible incremento del riesgo de hemorragia. Se recomienda vigilancia clínica y de las pruebas de laboratorio.
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.	Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con ZEPATIER.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C _{max} , C ₁₂ o C ₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina Fenitoína	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (inducción de CYP3A o gp-P)	Está contraindicada la administración simultánea.
ANTIFÚNGICOS		
Ketoconazol		
(400 mg una vez al día por vía oral)/ elbasvir (50 mg en dosis única)	↔ Elbasvir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60)	No se recomienda la administración simultánea.
(400 mg una vez al día por vía oral)/ grazoprevir (100 mg en dosis única)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (inhibición de CYP3A)	
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina		
(600 mg IV en dosis única)/ elbasvir (50 mg en dosis única)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53)	Está contraindicada la administración simultánea.
(600 mg IV en dosis única)/ grazoprevir (200 mg en dosis única)	↑Grazoprevir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C _{max} 10,94 (8,92; 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40; 2,24) (inhibición de OATPB1)	
(600 mg por vía oral en dosis única)/ elbasvir (50 mg en dosis única)	↔ Elbasvir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C _{max} 1,29 (1,06; 1,58) C ₂₄ 1,21 (1,03; 1,43)	
(600 mg por vía oral en dosis única)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	↑Grazoprevir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C _{max} 6,52 (5,16; 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53) (inhibición de OATPB1)	
(600 mg por vía oral una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	↔ Grazoprevir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C _{max} 1,16 (0,82; 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07; 0,13) (inhibición de OATPB1 e inducción de CYP3A)	
MEDICAMENTOS PARA EL ASMA		
Montelukast (10 mg en dosis única)/ grazoprevir (200 mg en dosis única)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	No se requiere ajuste de dosis.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C _{max} , C ₁₂ o C ₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
ANTAGONISTAS DE LA ENDOTELINA		
Bosentan	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (inducción de CYP3A o gp-P)	Está contraindicada la administración simultánea.
ANTIVIRALES PARA EL VHC		
Sofosbuvir (400 mg de sofosbuvir en dosis única)/ elbasvir (50 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	↔ Sofosbuvir AUC 2,43 (2,12; 2,79) C _{max} 2,27 (1,72; 2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05; 1,21) C _{max} 0,87 (0,78; 0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43; 1,63)	No se requiere ajuste de dosis.
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (inducción de CYP3A o gp-P)	Está contraindicada la administración simultánea.
ANTIVIRALES PARA AL VHB Y EL VIH: INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS/NUCLEÓTIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA		
Tenofovir disoproxil fumarato		
(300 mg una vez al día)/ elbasvir (50 mg una vez al día)	↔ Elbasvir AUC 0,93 (0,82; 1,05) C _{max} 0,88 (0,77; 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18; 1,05) ↔ Tenofovir AUC 1,34 (1,23; 1,47) C _{max} 1,47 (1,32; 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18; 1,41)	No se requiere ajuste de dosis.
(300 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	↔ Grazoprevir AUC 0,86 (0,55; 1,12) C _{max} 0,78 (0,51; 1,18) C ₂₄ 0,89 (0,78; 1,01) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,09; 1,28) C _{max} 1,14 (1,04; 1,25) C ₂₄ 1,24 (1,10; 1,39)	
(300 mg una vez al día)/ elbasvir (50 mg una vez al día)/ grazoprevir (100 mg una vez al día)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C _{max} , C ₁₂ o C ₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
Lamivudina Abacavir Entecavir	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudina ↔ Abacavir ↔ Entecavir	No se requiere ajuste de dosis.
Emtricitabina (200 mg una vez al día)	Interacción estudiada con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (asociación en dosis fijas) ↔ Emtricitabina AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	No se requiere ajuste de dosis.
ANTIVIRALES PARA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg una vez al día)/ritonavir (100 mg una vez al día) / elbasvir (50 mg una vez al día)	↑Elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51; 7,54) (combinación de mecanismos incluyendo inhibición de CYP3A) ↔ Atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02; 1,29)	Está contraindicada la administración simultánea.
(300 mg una vez al día)/ritonavir (100 mg una vez al día) / grazoprevir (200 mg una vez al día)	↑Grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C _{max} 6,24 (4,42; 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96; 17,02) (combinación de la inhibición de OATP1B y de CYP3A) ↔ Atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C _{max} 1,12 (1,01; 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13; 2,34)	
Darunavir/ritonavir		
(600 mg dos veces al día)/ ritonavir (100 mg dos veces al día) / elbasvir (50 mg una vez al día)	↔ Elbasvir AUC 1,66 (1,35; 2,05) C _{max} 1,67 (1,36; 2,05) C ₂₄ 1,82 (1,39; 2,39) ↔ Darunavir AUC 0,95 (0,86; 1,06) C _{max} 0,95 (0,85; 1,05) C ₁₂ 0,94 (0,85; 1,05)	Está contraindicada la administración simultánea.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C _{max} , C ₁₂ o C ₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
(600 mg dos veces al día)/ ritonavir (100 mg dos veces al día) / grazoprevir (200 mg una vez al día)	↑Grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C _{max} 5,27 (4,04; 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33; 10,24) (combinación de la inhibición de OATP1B y de CYP3A) ↔ Darunavir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) C ₁₂ 1,00 (0,85; 1,18)	
Lopinavir/Ritonavir		
(400 mg dos veces al día)/ ritonavir (100 mg dos veces al día) / elbasvir (50 mg una vez al día)	↑Elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C _{max} 2,87 (2,29; 3,58) C ₂₄ 4,58 (3,72; 5,64) (combinación de mecanismos incluyendo inhibición de CYP3A) ↔ Lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) C ₁₂ 1,07 (0,97; 1,18)	Está contraindicada la administración simultánea.
(400 mg dos veces al día)/ ritonavir (100 mg dos veces al día) / grazoprevir (200 mg una vez al día)	↑Grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C _{max} 7,31 (5,65; 9,45) C ₂₄ 21,70 (12,99; 36,25) (combinación de la inhibición de OATP1B y de CYP3A) ↔ Lopinavir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C _{max} 0,97 (0,88; 1,08) C ₁₂ 0,97 (0,81; 1,15)	
Saquinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↑Grazoprevir (combinación de mecanismos incluyendo inhibición de CYP3A)	Está contraindicada la administración simultánea.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C _{max} , C ₁₂ o C ₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
ANTIVIRALES PARA EL VIH: INHIBIDORES NO-NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA DEL VIH		
Efavirenz		
(600 mg una vez al día)/ elbasvir (50 mg una vez al día)	↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C _{max} 0,55 (0,41; 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28; 0,59) (inducción de CYP3A o gp-P) ↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C _{max} 0,74 (0,67; 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87; 0,96)	Está contraindicada la administración simultánea.
(600 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	↓ Grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (inducción de CYP3A o gp-P) ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirina	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (inducción de CYP3A o gp-P)	Está contraindicada la administración simultánea.
Rilpivirina (25 mg una vez al día)/ elbasvir (50 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C _{max} 1,07 (0,99; 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98; 1,11) ↔ Grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93; 1,07) ↔ Rilpivirina AUC 1,13 (1,07; 1,20) C _{max} 1,07 (0,97; 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)	No se requiere ajuste de dosis.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C _{max} , C ₁₂ o C ₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
ANTIVIRALES PARA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSFERENCIA DE LAS HEBRAS DE LA INTEGRASA		
Dolutegravir (50 mg en dosis única)/ elbasvir (50 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,98 (0,93; 1,03)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C_{max} 0,64 (0,44; 0,93) C₂₄ 0,86 (0,79; 0,93)</p> <p>↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C_{max} 1,22 (1,05; 1,40) C₂₄ 1,14 (0,95; 1,36)</p>	No se requiere ajuste de dosis.
Raltegravir		
(400 mg en dosis única)/ elbasvir (50 mg en dosis única)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C_{max} 0,89 (0,61; 1,29) C₂₄ 0,80 (0,55; 1,16)</p> <p>↔ Raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C_{max} 1,09 (0,83; 1,44) C₁₂ 0,99 (0,80; 1,22)</p>	No se requiere ajuste de dosis.
(400 mg dos veces al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	<p>↔ Grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C_{max} 0,85 (0,62; 1,16) C₂₄ 0,90 (0,82; 0,99)</p> <p>↔ Raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C_{max} 1,46 (0,78; 2,73) C₁₂ 1,47 (1,08; 2,00)</p>	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C _{max} , C ₁₂ o C ₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
OTROS ANTIVIRALES PARA EL VIH		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (asociación en dosis fijas)		
elvitegravir (150 mg una vez al día)/ cobicistat (150 mg una vez al día)/ emtricitabina (200 mg una vez al día)/ tenofovir disoproxil fumarato (300 mg una vez al día)/ elbasvir (50 mg una vez al día)/ grazoprevir (100 mg una vez al día)	<p>↑ Elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C_{max} 1,91 (1,77; 2,05) C₂₄ 2,38 (2,19; 2,60)</p> <p>(inhibición de CYP3A y OATP1B)</p> <p>↑ Grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C_{max} 4,59 (3,70; 5,69) C₂₄ 2,78 (2,48; 3,11)</p> <p>(inhibición del CYP3A y OATP1B)</p> <p>↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C_{max} 1,02 (0,93; 1,11) C₂₄ 1,31 (1,11; 1,55)</p> <p>↔ Cobicistat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C_{max} 1,39 (1,29; 1,50)</p> <p>↔ Emtricitabina AUC 1,07 (1,03; 1,10) C_{max} 0,96 (0,90; 1,02) C₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)</p> <p>↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C_{max} 1,25 (1,14; 1,37) C₂₄ 1,20 (1,15; 1,26)</p>	Está contraindicada la administración simultánea con ZEPATIER.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Atorvastatina		
(20 mg en dosis única)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	<p>↑ Atorvastatina AUC 3,00 (2,42; 3,72) C_{max} 5,66 (3,39; 9,45)</p> <p>(principalmente debido a inhibición de BCRP intestinal)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C_{max} 1,26 (0,83; 1,90) C₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)</p>	La dosis de atorvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg cuando se administra de forma simultánea con ZEPATIER.
(10 mg en dosis única)/ elbasvir (50 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	<p>↑ Atorvastatina AUC 1,94 (1,63; 2,33) C_{max} 4,34 (3,10; 6,07) C₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)</p>	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C _{max} , C ₁₂ o C ₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
Rosuvastatina		
(10 mg en dosis única)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	↑Rosuvastatina AUC 1,59 (1,33; 1,89) C _{max} 4,25 (3,25; 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70; 0,91) (inhibición de BCRP intestinal) ↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C _{max} 1,13 (0,77; 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)	La dosis de rosuvastatina no debe superar una dosis diaria de 10 mg cuando se administra de forma simultánea con ZEPATIER.
(10 mg en dosis única)/ elbasvir (50 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	↑Rosuvastatina AUC 2,26 (1,89; 2,69) C _{max} 5,49 (4,29; 7,04) C ₂₄ 0,98 (0,84; 1,13) (inhibición de BCRP intestinal) ↔ Elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C _{max} 1,11 (0,99; 1,26) C ₂₄ 0,96 (0,86; 1,08) ↔ Grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C _{max} 0,97 (0,63; 1,50) C ₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)	
Fluvastatina Lovastatina Simvastatina	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↑Fluvastatina (principalmente debido a inhibición de BCRP intestinal) ↑Lovastatina (inhibición de CYP3A) ↑Simvastatina (principalmente debido a inhibición de BCRP intestinal e inhibición de CYP3A)	La dosis de fluvastatina, lovastatina o simvastatina no debe superar una dosis diaria de 20 mg cuando se administran de forma simultánea con ZEPATIER.
Pitavastatina (1 mg en dosis única)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	↔ Pitavastatina AUC 1,11 (0,91; 1,34) C _{max} 1,27 (1,07; 1,52) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C _{max} 0,72 (0,57; 0,92) C ₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)	No se requiere ajuste de dosis.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C _{max} , C ₁₂ o C ₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
Pravastatina (40 mg en dosis única)/ elbasvir (50 una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	<p>↔ Pravastatina AUC 1,33 (1,09; 1,64) C_{max} 1,28 (1,05; 1,55)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,97 (0,92; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C_{max} 1,42 (1,00; 2,03) C₂₄ 1,07 (0,99; 1,16)</p>	No se requiere ajuste de dosis.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina (400 mg en dosis única)/ elbasvir (50 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C_{max} 1,95 (1,84; 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98; 2,47)</p> <p>↑Grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C_{max} 17,00 (12,94; 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82; 4,09)</p> <p>(debido en parte a la inhibición de OATP1B y CYP3A)</p> <p>↔ Ciclosporina AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,90 (0,85; 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)</p>	Está contraindicada la administración simultánea.
Micofenolato de mofetilo (1.000 mg en dosis única)/ elbasvir (50 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C_{max} 1,07 (0,98; 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97; 1,14)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C_{max} 0,58 (0,42; 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89; 1,06)</p> <p>↔ Ácido micofenólico AUC 0,95 (0,87; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67; 1,07)</p>	No se requiere ajuste de dosis.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C _{max} , C ₁₂ o C ₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
Prednisona (40 mg en dosis única)/ elbasvir (50 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16; 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10; 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ Prednisona AUC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ Prednisolona AUC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)</p>	No se requiere ajuste de dosis.
Tacrolimus (2 mg en dosis única) / elbasvir (50 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88; 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83; 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87; 1,02)</p> <p>↑ Tacrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52; 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49; 1,94)</p> <p>(inhibición de CYP3A)</p>	Se recomienda la vigilancia frecuente de las concentraciones totales de tacrolimus en sangre completa, los cambios en la función renal y los eventos adversos asociados a tacrolimus al inicio de la administración simultánea. Se puede requerir una estrecha vigilancia y un posible ajuste de la dosis de tacrolimus durante el tratamiento, ya que pueden disminuir los niveles de tacrolimus en relación con la eliminación del VHC.
INHIBIDOR DE LA QUINASA		
Sunitinib	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↑ sunitinib (posiblemente debido a inhibición de BCRP intestinal)	La administración simultánea de ZEPATIER con sunitinib puede aumentar las concentraciones de sunitinib llegando a producir un aumento del riesgo de acontecimientos adversos asociados a sunitinib. Se debe usar con precaución; puede ser necesario ajustar la dosis de sunitinib.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C _{max} , C ₁₂ o C ₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
TERAPIA DE SUSTITUCIÓN DE OPIÁCEOS		
Buprenorfina/naloxona		
(8 mg/2 mg en dosis única)/ elbasvir (50 mg en dosis única)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C_{max} 1,13 (0,87; 1,46) C₂₄ 1,22 (0,99; 1,51)</p> <p>↔ Buprenorfina AUC 0,98 (0,89; 1,08) C_{max} 0,94 (0,82; 1,08) C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09)</p> <p>↔ Naloxona AUC 0,88 (0,76; 1,02) C_{max} 0,85 (0,66; 1,09)</p>	No se requiere ajuste de dosis.
(8-24 mg/2-6 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	<p>↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C_{max} 0,76 (0,40; 1,44) C₂₄ 0,69 (0,54; 0,88)</p> <p>↔ Buprenorfina AUC 0,98 (0,81; 1,19) C_{max} 0,90 (0,76; 1,07)</p>	
Metadona		
(20-120 mg una vez al día)/ elbasvir (50 mg una vez al día)	<p>↔ R-Metadona AUC 1,03 (0,92; 1,15) C_{max} 1,07 (0,95; 1,20) C₂₄ 1,10 (0,96; 1,26)</p> <p>↔ S-Metadona AUC 1,09 (0,94; 1,26) C_{max} 1,09 (0,95; 1,25) C₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)</p>	No se requiere ajuste de dosis.
(20-150 mg una vez al día)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	<p>↔ R-Metadona AUC 1,09 (1,02; 1,17) C_{max} 1,03 (0,96; 1,11)</p> <p>↔ S-Metadona AUC 1,23 (1,12; 1,35) C_{max} 1,15 (1,07; 1,25)</p>	
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Etinilestradiol (EE) / Levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg de EE/ 0,15 mg de LNG en dosis única)/ elbasvir (50 mg una vez al día)	<p>↔ EE AUC 1,01 (0,97; 1,05) C_{max} 1,10 (1,05; 1,16)</p> <p>↔ LNG AUC 1,14 (1,04; 1,24) C_{max} 1,02 (0,95; 1,08)</p>	No se requiere ajuste de dosis.

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente medio (intervalo de confianza del 90%) para AUC, C _{max} , C ₁₂ o C ₂₄ (mecanismo probable de interacción)	Recomendaciones relativas a la administración simultánea con ZEPATIER
(0,03 mg de EE/ 0,15 mg de LNG en dosis única)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	↔ EE AUC 1,10 (1,05; 1,14) C _{max} 1,05 (0,98; 1,12) ↔ LNG AUC 1,23 (1,15; 1,32) C _{max} 0,93 (0,84; 1,03)	
QUELANTES DEL FÓSFORO		
Acetato de calcio (2.668 mg en dosis única)/ elbasvir (50 mg en dosis única)/ grazoprevir (100 mg en dosis única)	↔ Elbasvir AUC 0,92 (0,75; 1,14) C _{max} 0,86 (0,71; 1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70; 1,09) ↔ Grazoprevir AUC 0,79 (0,68; 0,91) C _{max} 0,57 (0,40; 0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61; 0,99)	No se requiere ajuste de dosis.
Carbonato de sevelámero (2.400 mg en dosis única)/ elbasvir (50 mg en dosis única)/ grazoprevir (100 mg en dosis única)	↔ Elbasvir AUC 1,13 (0,94; 1,37) C _{max} 1,07 (0,88; 1,29) C ₂₄ 1,22 (1,02; 1,45) ↔ Grazoprevir AUC 0,82 (0,68; 0,99) C _{max} 0,53 (0,37; 0,76) C ₂₄ 0,84 (0,71; 0,99)	
SEDANTES		
Midazolam (2 mg en dosis única)/ grazoprevir (200 mg una vez al día)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	No se requiere ajuste de dosis.
ESTIMULANTES		
Modafinilo	Interacción no estudiada. <i>Previsto:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (inducción de CYP3A o gp-P)	Está contraindicada la administración simultánea.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Si se administra ZEPATIER de forma simultánea con ribavirina, la información sobre ribavirina respecto a anticoncepción, prueba de embarazo, embarazo, lactancia y fertilidad también es aplicable a este tratamiento de combinación (consultar la ficha técnica del medicamento administrado simultáneamente para obtener información adicional).

Mujeres en edad fértil/anticoncepción masculina y femenina

Cuando ZEPATIER se utiliza en combinación con ribavirina, las mujeres en edad fértil o sus parejas masculinas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante un cierto periodo de tiempo después de haber concluido el tratamiento.

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con ZEPATIER en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales, en términos de toxicidad para la reproducción. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, sólo se debe usar ZEPATIER si el posible beneficio justifica el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si elbasvir o grazoprevir y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que elbasvir y grazoprevir se excretan en la leche. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con ZEPATIER tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de elbasvir y grazoprevir sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de elbasvir o grazoprevir sobre la fertilidad a exposiciones de elbasvir y grazoprevir mayores que la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es probable que ZEPATIER (administrado solo o en combinación con ribavirina) tenga efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes que se han notificado casos de fatiga durante el tratamiento con ZEPATIER (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de ZEPATIER fue evaluada mediante 3 estudios controlados con placebo y 7 estudios clínicos de fase 2 y 3 no controlados en aproximadamente 2.000 pacientes con infección por hepatitis C crónica con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos (más del 10%) fueron fatiga y cefalea. Menos del 1% de los pacientes tratados con ZEPATIER, con o sin ribavirina, tuvieron reacciones adversas graves (dolor abdominal, accidente isquémico transitorio y anemia). Menos del 1% de los pacientes tratados con ZEPATIER, con o sin ribavirina, suspendieron el tratamiento definitivamente por reacciones adversas. La frecuencia de las reacciones adversas graves y las interrupciones del tratamiento debido a las reacciones adversas en pacientes con cirrosis compensada fueron comparables a las observadas en pacientes sin cirrosis.

Cuando se estudió elbasvir/grazoprevir con ribavirina, las reacciones adversas más frecuentes para el tratamiento de combinación de elbasvir/grazoprevir + ribavirina fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de ribavirina.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas en los pacientes que tomaron ZEPATIER sin ribavirina durante 12 semanas. Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la

clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas con ZEPATIER*

Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición:</i>	
Frecuentes	apetito disminuido
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
Frecuentes	insomnio, ansiedad, depresión
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes	cefalea
Frecuentes	mareo
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
Frecuentes	náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor en la zona superior del abdomen, dolor abdominal, boca seca, vómitos
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	prurito, alopecia
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:</i>	
Frecuentes	artralgia, mialgia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
Muy frecuentes	fatiga
Frecuentes	astenia, irritabilidad

*Procedentes de datos agrupados de pacientes tratados con ZEPATIER durante 12 semanas sin ribavirina

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anomalías de laboratorio

Los cambios en los parámetros de laboratorio seleccionados se describen en la Tabla 4.

Tabla 4: Anomalías de laboratorio seleccionadas surgidas durante el tratamiento

Parámetros de Laboratorio	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALT (UI/l)	
5,1-10,0 × LSN [†] (Grado 3)	6 (0,7%)
>10,0 × LSN (Grado 4)	6 (0,7%)
Bilirrubina Total (mg/dl)	
2,6-5,0 × LSN (Grado 3)	3 (0,4%)
>5,0 × LSN (Grado 4)	0

* Procedentes de datos agrupados de pacientes tratados con ZEPATIER durante 12 semanas sin ribavirina

†LSN: Límite superior de la normalidad de acuerdo con las pruebas de laboratorio.

Elevaciones tardías de ALT sérica

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER, con o sin ribavirina, con independencia de la duración del tratamiento, menos del 1% (13/1.690) de los pacientes experimentó elevaciones de ALT desde valores normales hasta superar 5 veces el LSN, generalmente en la semana 8 de tratamiento o posteriormente (momento de inicio medio de 10 semanas, intervalo de 6-12 semanas). Estas elevaciones tardías de ALT fueron habitualmente asintomáticas. La mayoría de las elevaciones tardías de ALT se resolvieron en el transcurso o a la finalización del tratamiento con ZEPATIER (ver sección 4.4). La frecuencia de las elevaciones tardías de ALT fue mayor en pacientes con una concentración plasmática de grazoprevir más alta (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.2). La incidencia de las elevaciones tardías de ALT no se vio afectada por la duración del tratamiento. La cirrosis no fue un factor de riesgo para las elevaciones tardías de ALT. Menos del 1% de los pacientes tratados con

ZEPATIER, con o sin ribavirina, experimentaron elevaciones de ALT > 2,5 – 5 veces el LSN durante el tratamiento; no hubo interrupciones del tratamiento debido a estas elevaciones de ALT.

Población pediátrica

La evaluación de la seguridad de ZEPATIER en pacientes pediátricos de 12 años en adelante se basa en los datos procedentes de un ensayo clínico abierto de fase 2b que incluyó a 22 pacientes que fueron tratados con ZEPATIER durante 12 semanas. Las reacciones adversas observadas fueron consistentes con las observadas en ensayos clínicos de ZEPATIER en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia de sobredosis en humanos con ZEPATIER es limitada. La dosis más alta de elbasvir fue de 200 mg una vez al día durante 10 días y una dosis única de 800 mg. La dosis más alta de grazoprevir fue de 1.000 mg una vez al día durante 10 días y una dosis única de 1.600 mg. En estos estudios con voluntarios sanos las reacciones adversas fueron similares en frecuencia y gravedad a las notificadas en los grupos con placebo.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas y establecer el tratamiento sintomático adecuado.

La hemodiálisis no elimina elbasvir o grazoprevir. No se espera que elbasvir y grazoprevir sean eliminados por diálisis peritoneal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa, antivirales para el tratamiento de infecciones de VHC, código ATC: J05AP54.

Mecanismo de acción

ZEPATIER combina dos antivirales de acción directa con distintos mecanismos de acción y perfiles de resistencia que no se solapan entre sí y que se dirigen contra el VHC en las múltiples etapas del ciclo de vida del virus.

Elbasvir es un inhibidor de NS5A del VHC, que es esencial para la replicación del ARN del virus y para el ensamblaje de los viriones.

Grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC que es necesaria para la división proteolítica de la poliproteína codificada del VHC (en formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) y es esencial para la replicación del virus. En un ensayo bioquímico, grazoprevir inhibió la actividad proteolítica de las enzimas proteasas NS3/4A recombinantes de los genotipos 1a, 1b, 3 y 4a del VHC, con unos valores de IC₅₀ entre 4 y 690 pM.

Actividad antiviral

Los valores de EC₅₀ de elbasvir y grazoprevir frente a los replicones quiméricos de longitud completa que codifican secuencias de NS5A o NS3 a partir de secuencias de referencia y aislados clínicos se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Actividades de elbasvir y grazoprevir en secuencias de referencia de GT1a, GT1b y GT4 y aislados clínicos en células con replicón

	Elbasvir	Grazoprevir
Referencia	EC₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Aislados clínicos	Mediana de EC₅₀ (intervalo) nM	
GT1a	0,005 (0,003 – 0,009) ^a	0,8 (0,4 – 5,1) ^d
GT1b	0,009 (0,005 – 0,01) ^b	0,3 (0,2 – 5,9) ^e
GT4	0,0007 (0,0002 – 34) ^c	0,2 (0,11 – 0,33) ^a
Número de aislados analizados: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Resistencia

En cultivo celular

Se seleccionaron replicones del VHC con susceptibilidad reducida a elbasvir y grazoprevir en cultivo celular para los genotipos 1a, 1b y 4.

En el caso de elbasvir, en los replicones del VHC de genotipo 1a, las sustituciones individuales Q30D/E/H/R, L31M/V y Y93C/H/N en NS5A disminuyeron la actividad antiviral de elbasvir entre 6 y 2.000 veces. En los replicones del genotipo 1b, las sustituciones individuales L31F y Y93H en NS5A disminuyeron la actividad antiviral de elbasvir unas 17 veces. En los replicones del genotipo 4, las sustituciones individuales L30S, M31V y Y93H en NS5A disminuyeron la actividad antiviral de elbasvir entre 3 y 23 veces. En general, en los genotipos 1a, 1b, o 4 del VHC, las combinaciones de sustituciones asociadas a la resistencia a elbasvir disminuyeron aún más la actividad antiviral de elbasvir.

En el caso de grazoprevir, en los replicones del VHC de genotipo 1a, las sustituciones individuales D168A/E/G/S/V en NS3 disminuyeron la actividad antiviral de grazoprevir entre 2 y 81 veces. En los replicones del genotipo 1b, las sustituciones individuales F43S, A156S/T/V y D168A/G/V en NS3 disminuyeron la actividad antiviral de grazoprevir entre 3 y 375 veces. En replicones del genotipo 4, las sustituciones individuales D168A/V en NS3 disminuyeron la actividad antiviral de grazoprevir entre 110 y 320 veces. En general, en los replicones de los genotipos 1a, 1b o 4 del VHC, las combinaciones de sustituciones asociadas a la resistencia a grazoprevir disminuyeron aún más la actividad antiviral de grazoprevir.

En ensayos clínicos

En un análisis agrupado de pacientes tratados con pautas posológicas que contenían elbasvir/grazoprevir o elbasvir + grazoprevir, con o sin ribavirina, en estudios clínicos de fase 2 y 3, se realizaron análisis de resistencia en 50 pacientes que experimentaron fracaso virológico y que contaban con los datos de las secuencias (6 con fracaso virológico durante el tratamiento y 44 con recidiva tras finalizar el tratamiento).

En la Tabla 6 se muestran las sustituciones surgidas durante el tratamiento observadas en las poblaciones virales de estos pacientes en función de los genotipos. Se detectaron sustituciones surgidas durante el tratamiento en ambas dianas farmacológicas del VHC, en 23/37 (62%) pacientes con genotipo 1a, en 1/8 (13%) pacientes con genotipo 1b y en 2/5 (40%) pacientes con genotipo 4.

Tabla 6: Sustituciones de aminoácidos surgidas durante el tratamiento incluidas en el análisis agrupado de las pautas posológicas de ZEPATIER con y sin ribavirina en los estudios clínicos de fase 2 y fase 3

Diana	Sustituciones de aminoácidos surgidas	Genotipo 1a N = 37 % (n)	Genotipo 1b N = 8 % (n)	Genotipo 4 N = 5 % (n)
NS5A	Cualquiera de las siguientes sustituciones en 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	Cualquiera de las siguientes sustituciones en 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)

*Las secuencias de referencia para NS5A en el aminoácido 28 son M (genotipo 1a) y L (genotipo 1b, genotipo 4a y 4d).

†Las secuencias de referencia para NS5A en el aminoácido 31 son L (genotipo 1a y genotipo 1b) y M (genotipo 4a y 4d).

‡Las secuencias de referencia para NS5A en el aminoácido 58 son H (genotipo 1a) y P (genotipo 1b, genotipo 4a y 4d).

Resistencia cruzada

Elbasvir es activo *in vitro* contra las sustituciones M28V y Q30L en NS5A del genotipo 1a, las sustituciones L28M/V, R30Q, L31V y Y93C del genotipo 1b y la sustitución M31V del genotipo 4, que confieren resistencia a otros inhibidores de NS5A. En general, otras sustituciones en NS5A que confieren resistencia a inhibidores de NS5A también pueden conferir resistencia a elbasvir. Las sustituciones en NS5A que confieren resistencia a elbasvir pueden reducir la actividad antiviral de otros inhibidores de NS5A.

Grazoprevir es activo *in vitro* contra las siguientes sustituciones en NS3 del genotipo 1a que confieren resistencia a otros inhibidores de la proteasa NS3/4A: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S e I170T/V. Grazoprevir es activo *in vitro* contra las siguientes sustituciones en NS3 en el genotipo 1b que confieren resistencia a otros inhibidores de la proteasa 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 y V170A/I/T. Algunas sustituciones en NS3 sobre A156 y D168 confieren una actividad antiviral reducida a grazoprevir así como a otros inhibidores de la proteasa NS3/4A.

Las sustituciones asociadas a resistencia a los inhibidores de NS5B no afectan la actividad de elbasvir o grazoprevir.

Persistencia de las sustituciones asociadas a resistencia

La persistencia de sustituciones de aminoácidos surgidas durante el tratamiento con elbasvir y grazoprevir en NS5A y NS3 respectivamente, fue evaluada en estudios de fase 2 y 3 en pacientes infectados por el genotipo 1 cuyo virus tuvo una sustitución asociada a resistencia surgida durante el tratamiento en la diana del medicamento y con datos disponibles hasta al menos 24 semanas después del tratamiento utilizando secuenciación poblacional (o de Sanger).

Las poblaciones virales con sustituciones en NS5A asociadas a resistencia surgidas durante el tratamiento fueron generalmente más persistentes que aquellas con sustituciones asociadas a resistencia en NS3. Entre los pacientes infectados por el genotipo 1a, las sustituciones en NS5A asociadas a resistencia persistieron en niveles detectables a la semana de seguimiento 12 en el 95% (35/37) de los pacientes y en el 100% (9/9) de los pacientes con datos en la semana de seguimiento 24. Entre los pacientes infectados por el genotipo 1b, las sustituciones en NS5A asociadas a resistencia persistieron en niveles detectables en el 100% (7/7) de los pacientes a la semana de seguimiento 12 y en el 100% (3/3) de los pacientes con datos en la semana de seguimiento 24.

Dentro de los pacientes infectados por el genotipo 1a, las sustituciones en NS3 asociadas a resistencia persistieron en niveles detectables a la semana de seguimiento 24 en el 31% (4/13) de los pacientes. Dentro de los pacientes infectados por el genotipo 1b, las sustituciones en NS3 asociadas a resistencia persistieron en niveles detectables a la semana de seguimiento 24 en el 50% (1/2) de los pacientes.

Debido al limitado número de pacientes infectados con el genotipo 4 con sustituciones en NS5A y NS3 asociadas a resistencia surgidas durante el tratamiento, no se pudieron establecer tendencias en la persistencia de las sustituciones surgidas durante el tratamiento en este genotipo.

Se desconoce el impacto clínico a largo plazo de la aparición o persistencia de virus que contienen sustituciones asociadas a resistencia a ZEPATIER.

Efecto de los polimorfismos basales del VHC sobre la respuesta al tratamiento

En análisis agrupados de pacientes que alcanzaron RVS12 o cumplieron criterios de fracaso virológico, se evaluaron la prevalencia y el impacto de los polimorfismos en NS5A (incluyendo M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D y Y93C/H/N) y de los polimorfismos en NS3 (sustituciones en las posiciones 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 y 175) que confieren una reducción superior a 5 veces de la actividad antiviral *in vitro* de elbasvir y grazoprevir respectivamente. Las diferencias de respuesta al tratamiento observadas según las pautas posológicas de tratamiento en poblaciones específicas de pacientes en presencia o ausencia de polimorfismos basales en NS5A o NS3 se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7: RVS en pacientes infectados con GT1a, GT1b o en pacientes con GT4 tratados previamente con polimorfismos basales en NS5A o NS3

	RVS12 según las pautas posológicas de tratamiento			
	ZEPATIER, 12 semanas		ZEPATIER + RBV, 16 semanas	
Población de pacientes	Pacientes sin polimorfismos basales en NS5A* % (n/N)	Pacientes con polimorfismos basales en NS5A* % (n/N)	Pacientes sin polimorfismos basales en NS5A* % (n/N)	Pacientes con polimorfismos basales en NS5A* % (n/N)
GT1a [†]	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
GT1b [‡]	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Pacientes sin polimorfismos basales en NS3 [¶] % (n/N)	Pacientes con polimorfismos basales en NS3 [¶] % (n/N)		
GT4 (tratados previamente) [#]	86% (25/29)	100% (7/7)		

*Polimorfismos en NS5A (que confieren a elbasvir un pérdida de eficacia > 5 veces) incluidos M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D y Y93C/H/N
[†]En el análisis agrupado, la prevalencia global de pacientes infectados por GT1a con polimorfismos basales en NS5A fue del 7% (55/825)
[‡]En el análisis agrupado, la prevalencia global de pacientes infectados por GT1b con polimorfismos basales en NS5A fue de 14% (74/540)
[¶]Los polimorfismos en NS3 considerados fueron cualquier sustitución de aminoácidos en las posiciones 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 y 175
[#]En el análisis agrupado, la prevalencia global de pacientes infectados por GT4 con polimorfismos basales en NS3 fue del 19% (7/36)

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de elbasvir/grazoprevir (administrados simultáneamente como una asociación en dosis fijas; EBR/GZR) o elbasvir + grazoprevir (administrados simultáneamente como medicamentos individuales; EBR + GZR) fueron evaluadas en 8 estudios clínicos en adultos y 1 estudio clínico en pacientes pediátricos en aproximadamente 2.000 pacientes (ver Tabla 8).

Tabla 8: Estudios realizados con ZEPATIER

Estudio	Población	Grupos y duración del estudio (número de pacientes tratados)	Detalles adicionales del estudio
C-EDGE TN (doble ciego)	GT 1, 4, 6 TN con o sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR* durante 12 semanas (N=316) Placebo durante 12 semanas (N=105) 	Estudio controlado con placebo en el que los pacientes se aleatorizaron en una proporción 3:1 a: EBR/GZR durante 12 semanas (grupo de tratamiento inmediato (GTI)) o placebo durante 12 semanas seguidas por tratamiento en abierto con EBR/GZR durante 12 semanas (grupo de tratamiento aplazado (GTA)).

Estudio	Población	Grupos y duración del estudio (número de pacientes tratados)	Detalles adicionales del estudio
C-EDGE COINFECTION (abierto)	GT 1, 4, 6 TN con o sin cirrosis, Coinfección por VHC/VIH-1	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR durante 12 semanas (N=218) 	
C-SURFER (doble ciego)	GT 1 TN o TE con o sin cirrosis, enfermedad renal crónica	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* durante 12 semanas (N=122) • Placebo durante 12 semanas (N=113) 	Estudio controlado con placebo en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en fase 4 (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m ²) o fase 5 (TFGe<15 ml/min/1,73 m ²), incluyendo pacientes en hemodiálisis. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento: EBR + GZR durante 12 semanas (GTI) o placebo durante 12 semanas seguidas de un tratamiento en abierto con EBR/GZR durante 12 semanas (GTA). Además, 11 pacientes recibieron EBR + GZR en abierto durante 12 semanas (grupo de farmacocinética intensiva).
C-WORTHY (abierto)	GT 1, 3 TN con o sin cirrosis, TE con ausencia total de respuesta con o sin cirrosis, TN con coinfección por VHC/VIH-1 sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* durante 8, 12 o 18 semanas (N=31, 136 y 63, respectivamente) • EBR* + GZR* + RBV† durante 8, 12 o 18 semanas (N=60, 152 y 65, respectivamente) 	<p>Estudio con múltiples grupos, con varias fases.</p> <p>Pacientes con infección por GT 1b sin cirrosis fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a EBR + GZR con o sin RBV durante 8 semanas.</p> <p>Pacientes TN con infección por GT 3 sin cirrosis fueron aleatorizados a EBR + GZR con RBV durante 12 o 18 semanas.</p> <p>Pacientes TN con infección por GT 1 con o sin cirrosis, (con o sin coinfección por el VHC y el VIH-1) o que no habían respondido a peg-IFN + RBV, fueron aleatorizados a EBR + GZR con o sin RBV durante 8, 12 o 18 semanas.</p>

Estudio	Población	Grupos y duración del estudio (número de pacientes tratados)	Detalles adicionales del estudio
C-SCAPE (abierto)	GT 4, 6 TN sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* durante 12 semanas (N=14) • EBR* + GZR* + RBV† durante 12 semanas (N=14) 	Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 en los grupos del estudio.
C-EDGE TE (abierto)	GT 1, 4, 6 TE con o sin cirrosis, con o sin coinfección por VHC/VIH-1	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR durante 12 o 16 semanas (N=105 y 105, respectivamente) • EBR/GZR + RBV† durante 12 o 16 semanas (N=104 y 106, respectivamente) 	Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1:1 en los grupos del estudio.
C-SALVAGE (abierto)	GT 1TE en tratamiento con un inhibidor de la proteasa del VHC‡ con o sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* + RBV† durante 12 semanas (N=79) 	Los pacientes que habían fracasado a un tratamiento previo con boceprevir, simeprevir o telaprevir en combinación con peg-IFN + RBV recibieron EBR + GZR con RBV durante 12 semanas
C-EDGE COSTAR (doble ciego)	GT 1, 4, 6 TN con o sin cirrosis, Tratamiento con agonistas opiáceos	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR durante 12 semanas (N=201) • Placebo durante 12 semanas (N=100) 	Estudio controlado con placebo en el que los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a EBR/GZR durante 12 semanas (GTI) o a placebo durante 12 semanas seguidas por tratamiento en abierto con EBR/GZR durante 12 semanas (GTA). Los pacientes no fueron excluidos o retirados del estudio por identificación positiva de drogas en orina.
MK-5172A-079 (abierto)	GT 1, 4 TN o TE pacientes pediátricos	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR durante 12 semanas (N=22) 	Estudio abierto, de un solo grupo, no aleatorizado, en pacientes pediátricos no tratados o tratados previamente, que incluye a 22 pacientes desde 12 años a menos de 18 años, con infección por hepatitis C crónica (HCC) GT 1 o 4 sin cirrosis que recibieron EBR/GZR durante 12 semanas.

GT = Genotipo

TN = Pacientes no tratados previamente

TE = Pacientes tratados previamente (en los que fracasó el tratamiento anterior con interferón [IFN] o peginterferón alfa [peg-IFN] con o sin ribavirina (RBV) o no toleraron el tratamiento previo)

*EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = administrados simultáneamente como una asociación en dosis fijas; EBR + GZR = administrados simultáneamente como medicamentos individuales por separado

†RBV se administró a una dosis diaria total de entre 800 mg y 1.400 mg basada en el peso (ver sección 4.2)

‡Fracaso del tratamiento anterior con boceprevir, telaprevir o simeprevir en combinación con peg-IFN + RBV

La respuesta virológica sostenida (RVS) fue el criterio de valoración primario en todos los estudios y se definió como un ARN-VHC menor que el límite inferior de cuantificación (LIdC: 15 UI/ml de ARN-VHC excepto en C-WORTHY y C-SCAPE [25 UI/ml de ARN-VHC]) a las 12 semanas después de la finalización del tratamiento (RVS12).

Entre los pacientes infectados por el genotipo 1b u otro subtipo del genotipo 1, la mediana de edad era de 55 años (intervalo: 22 a 82); 61% eran varones; 60% eran de raza blanca; 20% eran de raza negra o afroamericanos; 6% eran hispanos o latinos; 82% eran pacientes no tratados previamente; 18% eran pacientes tratados previamente; el índice de masa corporal medio era de 26 kg/m²; 64% tenía unas concentraciones basales de ARN-VHC superiores a 800.000 UI/ml; 22% tenía cirrosis; 71% no portaba los alelos C/C de IL28B (CT o TT) y el 18% tenía coinfección por VHC/VIH-1.

Los resultados del tratamiento en pacientes infectados por el genotipo 1b tratados con elbasvir/grazoprevir durante 12 semanas se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9: RVS en pacientes[¶] infectados por el genotipo 1b[†]

Características basales	RVS
	EBR con GZR durante 12 semanas (N=312)
RVS global	96% (301/312)
Resultado en pacientes sin RVS	
Fracaso virológico durante el tratamiento *	0% (0/312)
Recidiva	1% (4/312)
Otro [‡]	2% (7/312)
RVS por estado de cirrosis	
No cirrótico	95% (232/243)
Cirrótico	100% (69/69)

[†]Incluye cuatro pacientes infectados con subtipos del genotipo 1 diferentes a 1a o 1b.

[¶]Incluye pacientes de C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY y C-SURFER.

*Incluye pacientes con recaída virológica.

[‡]Otro, incluye pacientes que suspendieron el tratamiento por un acontecimiento adverso, perdidos en el seguimiento o retirada del paciente.

Entre los pacientes infectados por el genotipo 1a, la mediana de edad era de 54 años (intervalo: 19 a 76); 71% eran varones; 71% eran de raza blanca; 22% eran de raza negra o afroamericanos; 9% eran hispanos o latinos; 74% eran pacientes no tratados previamente; 26% eran pacientes tratados previamente; el índice de masa corporal medio era 27 kg/m²; 75% tenía unas concentraciones basales de ARN-VHC superiores a 800.000 UI/ml; 23% tenía cirrosis; 72% no portaba los alelos C/C de IL28B (CT o TT) y el 30% tenía coinfección por VHC/VIH-1.

Los resultados del tratamiento en pacientes infectados por el genotipo 1a tratados con elbasvir/grazoprevir durante 12 semanas o elbasvir/grazoprevir con ribavirina durante 16 semanas se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10: RVS en pacientes[†] infectados por el genotipo 1a

Características basales	RVS	
	EBR con GZR 12 semanas N=519	EBR con GZR + RBV 16 semanas N=58
RVS global	93% (483/519)	95% (55/58)
Resultado en pacientes sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento *	1% (3/519)	0% (0/58)
Recidiva	4% (23/519)	0% (0/58)
Otro [‡]	2% (10/519)	5% (3/58)
RVS por estado de cirrosis		
No cirrótico	93% (379/408)	92% (33/36)
Cirrótico	94% (104/111)	100% (22/22)
RVS por la presencia de polimorfismo basal en NS5A asociado a resistencia ^{†, §}		
Ausente	97% (464/476)	100% (51/51)
Presente	53% (16/30)	100% (4/4)
RVS por ARN-VHC basal		
≤ 800.000 UI/ml	98% (135/138)	100% (9/9)
> 800.000 UI/ml	91% (348/381)	94% (46/49)

[†]Incluye pacientes de C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY y C-SURFER.

* Incluye pacientes con recaída virológica.

[‡] Otro, incluye pacientes que suspendieron el tratamiento por un acontecimiento adverso, perdidos en el seguimiento o retirada del paciente.

[†]Incluye pacientes con datos de secuenciación basal y que alcanzaron RVS12 o que cumplieron criterios de fracaso virológico.

[§]Polimorfismo en NS5A en GT1a: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D y Y93C/H/N.

Entre los pacientes infectados por el genotipo 4, la mediana de edad era de 51 años (intervalo: 28 a 75); 66% eran varones; 88% eran de raza blanca; 8% eran de raza negra o afroamericanos; 11% eran hispanos o latinos; 77% eran pacientes no tratados previamente; 23% eran pacientes tratados previamente; el índice de masa corporal medio era 25 kg/m²; 56% tenía unas concentraciones basales de ARN-VHC superiores a 800.000 UI/ml; 22% tenía cirrosis; 73% no portaba los alelos C/C de IL28B (CT o TT) y el 40% tenía coinfección por VHC/VIH-1.

Los resultados del tratamiento en pacientes infectados por el genotipo 4 tratados con elbasvir/grazoprevir durante 12 semanas o elbasvir/grazoprevir con ribavirina durante 16 semanas se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: RVS en pacientes[¶] infectados por el genotipo 4

Características basales	RVS	
	EBR con GZR 12 semanas N=65	EBR con GZR + RBV 16 semanas N=8
RVS global	94% (61/65)	100% (8/8)
Resultado en pacientes sin RVS		
Fracaso virológico durante el tratamiento *	0% (0/65)	0% (0/8)
Recidiva [†]	3% (2/65)	0% (0/8)
Otro [‡]	3% (2/65)	0% (0/8)
RVS por estado de cirrosis		
No cirrótico [§]	96% (51/53)	100% (4/4)
Cirrótico	83% (10/12)	100% (4/4)
RVS por ARN-VHC basal		
≤800.000 UI/ml [‡]	93% (27/29)	100% (3/3)
>800.000 UI/ml [†]	94% (34/36)	100% (5/5)

[¶]Incluye pacientes de C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE y C-SCAPE.

*Incluye pacientes con recaída virológica.

[†]Ambos pacientes con recidiva tuvieron un ARN-VHC basal > 800.000 UI/ml

[‡]Los dos pacientes que no alcanzaron una RVS por razones diferentes al fracaso virológico tuvieron un ARN-VHC basal ≤ 800.000 UI/ml.

[§]Incluye un paciente con estado de cirrosis “desconocido” en el estudio C-SCAPE.

Estudio clínico en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada con infección por HCC de genotipo 1

En el estudio C-SURFER, la RVS global se alcanzó en el 94% (115/122) de los pacientes que recibían EBR + GZR durante 12 semanas.

Población pediátrica

La eficacia de ZEPATIER se evaluó en un estudio clínico abierto en 22 pacientes pediátricos desde 12 años a menos de 18 años que recibieron ZEPATIER durante 12 semanas. Los pacientes infectados con VHC GT1a con una o más sustituciones basales asociadas a resistencia en NS5A fueron excluidos de participar en el estudio.

En este estudio, los pacientes desde 12 años a menos de 18 años, no tratados o tratados previamente, con HCC de genotipo 1 o 4, sin cirrosis, fueron tratados con ZEPATIER durante 12 semanas. La mediana de edad fue de 13,5 años (intervalo: 12 a 17); el 50 % eran mujeres; el 95 % eran blancos; el intervalo de peso fue de 28,1 kg a 96,5 kg; el 95,5 % tenía el genotipo 1 y el 4,5 % el genotipo 4; el 63,6 % no tratados previamente, el 36,4 % tratados previamente; el 45,5 % tenía concentraciones basales de ARN-VHC superiores a 800.000 UI/ml. La tasa global de RVS12 fue del 100 % (22/22). La seguridad, farmacocinética y eficacia observadas en este estudio fueron comparables a las observadas en adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de elbasvir/grazoprevir a pacientes infectados por VHC, las concentraciones plasmáticas máximas de elbasvir tienen lugar a una mediana de T_{max} de 3 horas (intervalo de 3 a 6 horas); las concentraciones plasmáticas máximas de grazoprevir tienen lugar a una mediana de T_{max} de 2 horas (intervalo de 30 minutos a 3 horas). Para elbasvir, se estima que la biodisponibilidad absoluta es del 32%. Para grazoprevir, la biodisponibilidad absoluta después de una dosis única de 200 mg osciló entre el 15 - 27% y después de múltiples dosis de 200 mg osciló entre el 20 - 40%.

Respecto a las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de elbasvir/grazoprevir con una comida rica en grasas (900 kcal, 500 kcal de grasa) a individuos sanos dio lugar a disminuciones de AUC_{0-inf} y C_{max} de elbasvir de aproximadamente el 11% y el 15% respectivamente y aumentos de AUC_{0-inf} y C_{max} de grazoprevir de aproximadamente de 1,5 y 2,8 veces respectivamente. Estas diferencias en la exposición de elbasvir y grazoprevir no son clínicamente relevantes; por lo tanto, elbasvir/grazoprevir se pueden tomar con independencia de la ingesta de alimentos.

Las farmacocinéticas de elbasvir son similares en individuos sanos y en pacientes infectados por VHC. Las exposiciones orales de grazoprevir son aproximadamente 2 veces mayores en pacientes infectados por el VHC que en individuos sanos. Según el modelo de farmacocinética poblacional en pacientes infectados por el VHC no cirróticos, las medias geométricas de AUC_{0-24} y C_{max} en estado estacionario de elbasvir a dosis de 50 mg fueron 2.180 nM•h y 137 nM respectivamente y para grazoprevir, las medias geométricas de AUC_{0-24} y C_{max} en estado estacionario a dosis de 100 mg fueron 1.860 nM•h y 220 nM respectivamente. Tras la administración de elbasvir/grazoprevir una vez al día a pacientes infectados por el VHC, elbasvir y grazoprevir alcanzaron el estado estacionario en unos 6 días.

Distribución

Elbasvir y grazoprevir se unen en su mayor parte (> 99,9% y 98,8%, respectivamente) a proteínas plasmáticas humanas. Tanto elbasvir como grazoprevir se unen a la albúmina sérica humana y a la $\alpha 1$ -glucoproteína ácida. La unión a proteínas plasmáticas no se altera significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Eliminación

La media geométrica de la semivida terminal aparente (media geométrica del coeficiente de variación en %) es de aproximadamente 24 (24%) horas a dosis de 50 mg de elbasvir y aproximadamente 31 (34%) horas a una dosis de 100 mg de grazoprevir en pacientes infectados por VHC.

Metabolismo

Elbasvir y grazoprevir se eliminan parcialmente mediante el metabolismo oxidativo, principalmente a través del CYP3A. No se han detectado metabolitos circulantes ni de elbasvir ni de grazoprevir en el plasma humano.

Excreción

La principal vía de eliminación de elbasvir y grazoprevir es a través de las heces, recuperándose casi toda la dosis radiomarcada (>90%) en las heces, en comparación con <1% en orina.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de elbasvir fue aproximadamente proporcional a la dosis dentro del intervalo de 5-100 mg una vez al día. La farmacocinética de grazoprevir aumentó, más de lo que debía haberlo hecho en proporción a la dosis, dentro del intervalo de 10-800 mg una vez al día en pacientes infectados por VHC.

Farmacocinéticas en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes no infectados por VHC con insuficiencia renal grave ($TFGe < 30$ ml/min/1,73 m²) que no estaban en diálisis, los valores del AUC de elbasvir y grazoprevir aumentaron un 86% y un 65% respectivamente, comparado con los pacientes no infectados por VHC con una función renal normal ($TFGe > 80$ ml/min/1,73 m²). En pacientes no infectados por VHC con insuficiencia renal grave dependientes de diálisis, los valores del AUC de elbasvir y grazoprevir permanecieron inalterados en comparación con los pacientes con función renal normal. Las concentraciones de elbasvir no fueron

cuantificables en las muestras de dializado. Menos del 0,5% de grazoprevir se recuperó en el dializado durante una sesión de diálisis de 4 horas.

En el análisis farmacocinético poblacional en pacientes infectados por VHC, las AUC de elbasvir y grazoprevir fueron un 25% y un 10% mayores respectivamente en pacientes dependientes de diálisis y un 46% y un 40% mayores respectivamente en pacientes no dependientes de diálisis con insuficiencia renal grave en comparación con el AUC de elbasvir y grazoprevir en pacientes sin insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

En pacientes no infectados por VHC con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A [CP-A], puntuación de 5-6), el AUC_{0-inf} de elbasvir disminuyó en un 40% y el AUC_{0-24} en estado estacionario de grazoprevir aumentó en un 70% en comparación con los individuos sanos equivalentes.

En pacientes no infectados por VHC con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B [CP-B], puntuación de 7-9) e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C [CP-C], puntuación de 10-15) el AUC de elbasvir disminuyó en un 28% y un 12% respectivamente, mientras que el AUC_{0-24} en estado estacionario de grazoprevir aumentó 5 veces y 12 veces respectivamente en comparación con los individuos sanos equivalentes (ver las secciones 4.2 y 4.3).

Los análisis de farmacocinética poblacional de pacientes infectados por el VHC en estudios de fase 2 y 3 demostraron que el AUC_{0-24} en estado estacionario de grazoprevir aumentó aproximadamente un 65% en los pacientes infectados por VHC con cirrosis compensada (todos con CP-A) en comparación con los pacientes infectados por VHC no cirróticos, mientras que el AUC de elbasvir en estado estacionario fue similar (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Se ha evaluado la farmacocinética de elbasvir y grazoprevir en 22 pacientes pediátricos de 12 años en adelante que recibieron una dosis diaria de ZEPATIER (50 mg de elbasvir/100 mg de grazoprevir). Las exposiciones a elbasvir y grazoprevir en pacientes pediátricos fueron comparables a las observadas en adultos.

En pacientes pediátricos de 12 años en adelante, la media geométrica del AUC_{0-24} y la C_{max} de elbasvir en estado estacionario a dosis de 50 mg fueron 2.410 nM•h y 190 nM, respectivamente, y la media geométrica del AUC_{0-24} y C_{max} de grazoprevir en estado estacionario a dosis de 100 mg fueron 1.450 nM•h y 246 nM, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

En análisis de farmacocinética poblacional, se calcula que las AUC de elbasvir y grazoprevir son un 16% y un 45% mayor, respectivamente, en pacientes ≥ 65 años en comparación con pacientes menores de 65 años de edad. Estas variaciones no son clínicamente relevantes; por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de elbasvir/grazoprevir en función de la edad (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Sexo

En análisis de farmacocinética poblacional, se calcula que las AUC de elbasvir y grazoprevir son un 50% y un 30% mayor respectivamente, en mujeres en comparación con los varones. Estas variaciones no son clínicamente relevantes; por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de elbasvir/grazoprevir en función del sexo (ver sección 4.4).

Peso/IMC

En análisis de farmacocinética poblacional, no hay ningún efecto del peso sobre la farmacocinética de elbasvir. Se calcula que el AUC de grazoprevir es un 15% mayor en un paciente de 53 kg comparado con un paciente de 77 kg. Esta variación no es clínicamente relevante para grazoprevir. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de elbasvir/grazoprevir en función del peso/IMC (ver sección 4.4).

Raza/Grupo étnico

En análisis de farmacocinética poblacional, se calcula que las AUC de elbasvir y grazoprevir son un 15% y un 50% mayor respectivamente en la población asiática en comparación con la población de raza blanca. Las estimaciones de farmacocinética poblacional de la exposición de elbasvir y grazoprevir fueron comparables entre individuos de raza blanca y de raza negra/afroamericanos. Estas variaciones no son clínicamente relevantes; por lo tanto no se recomienda ajustar la dosis de elbasvir/grazoprevir en función de la raza o el grupo étnico (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo con grazoprevir o elbasvir. Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. No se han realizado estudios de carcinogenicidad para grazoprevir y elbasvir.

Desarrollo embriofetal y posnatal

Elbasvir

Se administró elbasvir a ratas y conejos sin que se provocasen efectos adversos en el desarrollo embriofetal o posnatal hasta las dosis más altas probadas (aproximadamente 9 y 17 veces por encima de la exposición humana en ratas y conejos, respectivamente). Se ha demostrado que elbasvir atraviesa la placenta en ratas y conejos. Elbasvir se excretó en la leche de ratas lactantes con concentraciones 4 veces superior que las concentraciones plasmáticas maternas.

Grazoprevir

Se administró grazoprevir a ratas y conejos sin que se provocasen efectos adversos en el desarrollo embriofetal o posnatal hasta las dosis más altas probadas (aproximadamente 79 y 39 veces por encima de la exposición humana en ratas y conejos, respectivamente). Se ha demostrado que grazoprevir atraviesa la placenta en ratas y conejos. Grazoprevir se excretó en la leche de ratas lactantes con concentraciones < 1 vez superior que las concentraciones plasmáticas maternas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lauril sulfato de sodio
Vitamina E polietilenglicol succinato
Copovidona
Hipromelosa
Celulosa microcristalina
Manitol (E421)
Lactosa monohidrato
Croscarmelosa de sodio
Cloruro de sodio
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento con película

Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Dióxido de titanio
Triacetina
Óxido de hierro amarillo (E-172)

Óxido de hierro rojo (E-172)
Óxido de hierro negro (E-172)
Cera de carnauba

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura para su conservación. Conservar en el envase original hasta su uso para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se acondicionan en una caja que contiene dos (2) tarjetas de cartón, cada una de ellas conteniendo 2 blísteres de aluminio de 7 comprimidos unidos a la tarjeta de cartón, lo que supone un total de 28 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1119/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22/julio/2016
Fecha de la última renovación: 06/mayo/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película
elbasvir/grazoprevir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de elbasvir y 100 mg de grazoprevir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y sodio.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1119/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ZEPATIER

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Tarjeta interior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película
elbasvir/grazoprevir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de elbasvir y 100 mg de grazoprevir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y sodio.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película
14 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Lun

Mar

Mie

Jue

Vie

Sab

Dom

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MSD + logotipo

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1119/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ZEPATIER

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER PEGADO EN LA TARJETA INTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZEPATIER
elbasvir/grazoprevir
elbasvirum/grazoprevirum

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Logotipo MSD

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película elbasvir/grazoprevir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ZEPATIER y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZEPATIER
3. Cómo tomar ZEPATIER
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ZEPATIER
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ZEPATIER y para qué se utiliza

Qué es ZEPATIER

ZEPATIER es un medicamento antiviral que contiene los principios activos elbasvir y grazoprevir.

Para qué se utiliza ZEPATIER

ZEPATIER se utiliza para tratar la infección de la hepatitis C crónica en adultos y niños de 12 años de edad en adelante que pesen al menos 30 kilos.

Cómo actúa ZEPATIER

La hepatitis C es un virus que infecta el hígado. Los principios activos del medicamento actúan de forma conjunta bloqueando dos proteínas diferentes que necesita el virus de la hepatitis C para crecer y reproducirse. Esto permite que la infección se elimine definitivamente del organismo.

ZEPATIER a veces se toma con otro medicamento, ribavirina.

Es muy importante que usted también lea los prospectos de los otros medicamentos que va a tomar con ZEPATIER. Si usted tiene alguna pregunta sobre sus medicamentos, consulte a su médico o farmacéutico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar ZEPATIER

No tome ZEPATIER

- si es alérgico a elbasvir, grazoprevir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene problemas de hígado moderados o graves
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
 - rifampicina, habitualmente administrada para la tuberculosis
 - inhibidores de la proteasa del VIH tales como atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir o tipranavir
 - efavirenz o etravirina para el VIH
 - elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida para el VIH

- ciclosporina para detener el rechazo a un órgano trasplantado o para tratar enfermedades inflamatorias graves de los ojos, los riñones, las articulaciones o la piel
- bosentan para la hipertensión arterial pulmonar
- carbamazepina o fenitoína, utilizadas principalmente para la epilepsia y las convulsiones
- modafinilo para ayudar a las personas que no pueden permanecer despiertas
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, una hierba medicinal) para la depresión u otros problemas

Si está tomando ZEPATIER con ribavirina, asegúrese de leer la sección "No tome" del prospecto de ribavirina. Si no está seguro de alguna información que aparece en el prospecto, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar ZEPATIER si usted:

- padece o ha padecido con anterioridad una infección causada por el virus de la hepatitis B, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente
- alguna vez ha tomado algún medicamento para la hepatitis C
- tiene problemas de hígado distintos de la hepatitis C
- ha tenido un trasplante de hígado
- padece diabetes. Tras comenzar con ZEPATIER puede que necesite un control riguroso de su concentración de glucosa en sangre y/o ajustar su medicación antidiabética. Tras comenzar el tratamiento con medicamentos como ZEPATIER, algunos pacientes diabéticos han presentado un nivel de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia).
- tiene cualquier otra enfermedad.

Análisis de sangre

Su médico le realizará un análisis de sangre antes, durante y después de su tratamiento con ZEPATIER. Esto se hace para que su médico pueda:

- decidir si debe tomar ZEPATIER y durante cuánto tiempo
- decidir qué otros medicamentos debe tomar con ZEPATIER y durante cuánto tiempo
- detectar efectos adversos
- comprobar si su tratamiento ha funcionado y está libre de hepatitis C
- comprobar cómo funciona su hígado - informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes signos de problemas de hígado: pérdida de apetito; sensación de estar enfermo; sensación de estar cansado o débil; amarilleamiento de su piel o de sus ojos; cambios en el color de sus heces. Si usted desarrolla alguno de estos síntomas, puede que su médico quiera realizarle un análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado.

Niños

No se debe usar ZEPATIER en niños menores de 12 años de edad.

Otros medicamentos y ZEPATIER

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye hierbas medicinales y medicamentos obtenidos sin receta. Conserve una lista de sus medicamentos y muéstrese la a su médico y farmacéutico cuando tome un nuevo medicamento.

Hay algunos medicamentos que **no debe tomar** con ZEPATIER. Ver lista en "No tome ZEPATIER si está tomando alguno de los siguientes medicamentos."

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- ketoconazol oral para infecciones por hongos
- tacrolimus para prevenir el rechazo del trasplante de órgano
- dabigatran para prevenir los coágulos de sangre
- rosuvastatina, atorvastatina, fluvastatina, simvastatina o lovastatina para reducir el colesterol en sangre

- sunitinib para tratar ciertos tipos de cáncer
- warfarina y otros medicamentos similares denominados antagonistas de la vitamina K, usados para diluir la sangre. Su médico puede aumentar el número de análisis de sangre para comprobar como coagula la sangre.

Su función hepática puede mejorar con el tratamiento para la hepatitis C, y por lo tanto, puede afectar a otros medicamentos controlados por el hígado. Es posible que su médico necesite vigilar con atención estos otros medicamentos que está tomando y hacer ajustes durante el tratamiento con ZEPATIER.

Su médico puede tener que cambiar sus medicamentos o cambiar la dosis de sus medicamentos.

Si algo de lo mencionado anteriormente le afecta a usted (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar ZEPATIER.

Embarazo y anticoncepción

Se desconocen los efectos de ZEPATIER en el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

ZEPATIER con ribavirina

- No debe quedarse embarazada si está tomando ZEPATIER con ribavirina. La ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto. Esto significa que usted y su pareja deben tomar precauciones especiales durante las relaciones sexuales si existe cualquier posibilidad de que usted o su pareja se quede embarazada.
- Usted o su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento de ZEPATIER con ribavirina y durante algún tiempo después de finalizar el tratamiento. Consulte a su médico sobre los distintos métodos anticonceptivos que son adecuados para usted.
- Si usted o su pareja se queda embarazada mientras toma ZEPATIER con ribavirina o en los meses siguientes, informe inmediatamente a su médico.
- Es muy importante que lea detenidamente la información sobre embarazo y anticoncepción del prospecto de ribavirina. Es importante que lean esta información tanto los hombres como las mujeres.

Lactancia

Consulte a su médico antes de tomar ZEPATIER si está en periodo de lactancia. Se desconoce si los dos medicamentos presentes en ZEPATIER pasan a la leche materna.

Si está tomando ZEPATIER con ribavirina, asegúrese de que también lee las secciones sobre Embarazo y Lactancia del prospecto de este otro medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca o use máquinas si se siente cansado después de tomar su medicamento.

ZEPATIER contiene lactosa

ZEPATIER contiene lactosa monohidrato. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a algunos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

ZEPATIER contiene sodio

Este medicamento contiene 69,85 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada comprimido. Esto equivale al 3,5% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo tomar ZEPATIER

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar ZEPATIER si ha tomado con anterioridad algún medicamento para la hepatitis C o si padece alguna otra enfermedad.

Cuánto hay que tomar

La dosis recomendada es **un comprimido una vez al día** con o sin alimentos. Su médico le dirá durante cuántas semanas debe tomar ZEPATIER.

Trague el comprimido entero con o sin alimentos. No mastique, machaque o parta el comprimido. Informe a su médico o farmacéutico si tiene problemas para tragar comprimidos.

Si toma más ZEPATIER del que debe

Si toma más ZEPATIER del que debe, informe inmediatamente a su médico. Lleve consigo el envase del medicamento para que pueda mostrar al médico lo que ha tomado.

Si olvidó tomar ZEPATIER

Es importante que no olvide tomar ninguna dosis de este medicamento. Si omite una dosis, compruebe cuánto tiempo ha pasado desde que debería haber tomado ZEPATIER:

- Si han pasado menos de 16 horas desde el momento en el que debía haber tomado su dosis habitual, tome la dosis olvidada lo antes posible. Después tome la dosis siguiente a la hora habitual.
- Si han pasado más de 16 horas desde el momento en el que debía haber tomado su dosis habitual, no tome la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble (dos dosis juntas) para compensar las dosis olvidadas.

No interrumpa el tratamiento con ZEPATIER

No interrumpa el tratamiento con este medicamento salvo que se lo indique su médico. Es muy importante que complete todo el ciclo de tratamiento. Esto permitirá que el medicamento pueda tratar su infección por hepatitis C de la mejor manera posible.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Con este medicamento pueden aparecer los siguientes efectos adversos:

Informe a su médico o farmacéutico si nota alguno de los siguientes efectos adversos.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- sensación de estar muy cansado (fatiga)
- dolor de cabeza

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- náuseas
- sensación de debilidad o falta de energía (astenia)
- picor
- diarrea
- problemas para dormir (insomnio)
- dolor en las articulaciones o articulaciones doloridas o hinchadas
- estreñimiento
- sensación de mareo

- pérdida del apetito
- sensación de irritabilidad
- dolor muscular
- dolor de estómago
- debilidad o caída del pelo poco común
- sensación de nerviosismo (ansiedad)
- depresión
- boca seca
- vómitos

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- anomalías en las pruebas de laboratorio para comprobar el funcionamiento del hígado

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ZEPATIER

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura para su conservación.

Conservar en el envase original hasta su uso para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ZEPATIER

- **Los principios activos son:** elbasvir y grazoprevir. Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de elbasvir y 100 mg de grazoprevir.
- **Los demás componentes son:**
Núcleo del comprimido:
 Lauril sulfato de sodio, vitamina E polietilenglicol succinato, copovidona, hipromelosa, celulosa microcristalina, manitol (E421), lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, cloruro de sodio, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio
Recubrimiento con película:
 Lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro amarillo (E-172), óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro negro (E-172), cera de carnauba

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película son de color beige, ovalados, grabados con la inscripción “770” en una cara y lisos en la otra. El comprimido mide 21 mm de largo y 10 mm de ancho.

Los comprimidos están acondicionados en una caja que contiene dos tarjetas de cartón, cada una de las cuales cuenta con dos blísteres de aluminio de 7 comprimidos. Cada caja contiene un total de 28 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

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

DE

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

NO

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

EE

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

AT

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

EL

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

PL

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

ES

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

PT

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@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

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 (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.