



ZEPATIER® 50 mg/100 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZEPATIER® 50 mg/100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 50 mg Elbasvir und 100 mg Grazoprevir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 87,02 mg Lactose (als Monohydrat) und 3,04 mmol (oder 69,85 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Beige, ovale Tablette mit den Abmessungen 21 mm × 10 mm, die auf der einen Seite mit „770“ geprägt und auf der anderen Seite glatt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ZEPATIER wird zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Erwachsenen angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zur Hepatitis-C-Virus(HCV)-Genotyp-spezifischen Aktivität, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit ZEPATIER sollte nur von Ärzten begonnen und überwacht werden, die Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette einmal täglich.

Die empfohlenen Dosierungen und die empfohlene Behandlungsdauer sind in Tabelle 1 aufgeführt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Konkrete Dosierungsanweisungen zu Ribavirin, u. a. zu Dosisanpassungen, finden sich in der Fachinformation zu Ribavirin.

Der Patient ist darüber zu informieren, dass im Falle eines Erbrechens innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme der Dosis eine weitere Tablette spätestens 8 Stunden vor Gabe der nächsten Dosis eingenommen werden kann. Tritt das Erbrechen später als 4 Stunden nach Einnahme der Dosis auf, ist keine weitere Dosis erforderlich.

Wurde die Einnahme einer Dosis von ZEPATIER versäumt und sind noch keine 16 Stunden seit der üblichen Einnahme von ZEPATIER vergangen, ist der Patient anzuweisen, ZEPATIER so bald wie möglich

Tabelle 1: Empfohlene ZEPATIER Therapie für die Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion bei Patienten mit bzw. ohne kompensierte Zirrhose (nur Child-Pugh A)

| HCV-Genotyp | Behandlung und Behandlungsdauer |
|-------------|---|
| 1a | ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml und/oder dem Vorliegen bestimmter NS5A-RAVs, die die Elbasvir-Aktivität um mindestens den Faktor 5 verringern (siehe Abschnitt 5.1). |
| 1b | ZEPATIER über 12 Wochen |
| 4 | ZEPATIER über 12 Wochen Eine Behandlung mit ZEPATIER über 16 Wochen plus Ribavirin ^A zur Senkung des Risikos eines Therapieversagens sollte bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast > 800.000 IE/ml in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1). |

^A In den klinischen Studien wurde Ribavirin gewichtsadaptiert dosiert (< 66 kg = 800 mg/Tag; 66–80 kg = 1.000 mg/Tag; 81–105 kg = 1.200 mg/Tag; > 105 kg = 1.400 mg/Tag) und die Tagesdosis auf zwei Dosen verteilt, die zusammen mit Nahrung eingenommen wurden.

einzunehmen und die nächste Dosis von ZEPATIER zum vorgesehenen Zeitpunkt einzunehmen. Sind mehr als 16 Stunden seit der üblichen Einnahme von ZEPATIER vergangen, ist der Patient anzuweisen, die versäumte Dosis NICHT einzunehmen, sondern die nächste Dosis gemäß des vorgesehenen Dosierungsplans einzunehmen. Der Patient ist darauf hinzuweisen, keine doppelte Dosis einzunehmen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von ZEPATIER erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung und terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease [ESRD])

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von ZEPATIER erforderlich. Dies trifft auch auf Patienten mit Hämodialyse- oder Peritonealdialysepflicht zu (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. ZEPATIER ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZEPATIER bei Lebertransplantatempfängern ist bisher noch nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ZEPATIER bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Filmtabletten sind unzerkaut zu schlucken und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Inhibitoren des organischen Anionen-Transportpoly-peptids 1B (*Organic Anion Transporting Polypeptide 1B*; OATP1B), wie z. B. Rifampicin, Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Saquinavir, Tipranavir, Cobicistat oder Cyclosporin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Induktoren von Cytochrom P450 3A (CYP3A) oder P-Glykoprotein (P-gp), wie z. B. Efavirenz, Phenytoin, Carbamazepin, Bosentan, Etravirin, Modafinil oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

ALT-Erhöhungen

Die Rate an späten ALT-Erhöhungen unter der Behandlung steht in direktem Zusammenhang zur Plasmaexposition gegenüber Grazoprevir. In klinischen Studien zu ZEPATIER mit oder ohne Ribavirin wurde bei < 1 % der Patienten eine ALT-Erhöhung ausgehend von den Normalwerten um mehr als das 5-Fache der oberen Normgrenze (ONG) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Höhere Raten an späten ALT-Erhöhungen traten bei Frauen (2 % [11/652]), Asiaten (2 % [4/165]) und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (2 % [3/187]) auf (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2). Diese späten ALT-Erhöhungen fanden sich im Allgemeinen in oder nach Behandlungswoche 8.

Laboruntersuchungen zur Leberfunktion sind vor der Therapie, in Behandlungswoche 8 sowie bei klinischer Indikation durchzuführen. Bei Patienten, die 16 Wochen lang behandelt werden, ist eine weitere Laboruntersuchung der Leberfunktion in Behandlungswoche 12 durchzuführen.

- Patienten sind anzuweisen, umgehend ihren Arzt aufzusuchen, falls Müdigkeit, Schwächegefühl, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Gelbsucht oder Stuhlverfärbung auftreten.
- Ein Absetzen von ZEPATIER ist in Betracht zu ziehen, wenn die ALT-Spiegel nachweislich das 10-Fache der ONG überschreiten.
- ZEPATIER ist abzusetzen, wenn eine ALT-Erhöhung mit Zeichen oder Symptomen einer Leberentzündung oder Erhöhungen von konjugiertem Bilirubin, alkalischer Phosphatase oder der *International Normalised Ratio* (INR) einhergeht.

Genotypspezifische Aktivität

Die Wirksamkeit von ZEPATIER ist bei den HCV-Genotypen 2, 3, 5 und 6 nicht gezeigt worden. Die Anwendung von ZEPATIER wird bei mit diesen Genotypen infizierten Patienten nicht empfohlen.

Behandlung nach Therapieversagen

Die Wirksamkeit von ZEPATIER bei Patienten mit einer bereits vorangegangenen Behandlung mit ZEPATIER oder anderen Arzneimitteln derselben Arzneimittelklasse (NS5A- oder NS3/4A-Hemmer, mit Ausnahme von Telaprevir, Simeprevir, Boceprevir) ist nicht gezeigt worden (siehe Abschnitt 5.1).

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER und OATP1B-Inhibitoren ist kontraindiziert, da sie zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Grazoprevir führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER und Induktoren von CYP3A oder P-gp ist kontraindiziert, da sie zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und somit zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von ZEPATIER führen kann (siehe Abschnitte 4.3, 4.5 und 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER und starken CYP3A-Inhibitoren erhöht die Konzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

HCV/HBV(Hepatitis-B-Virus)-Koinfektion

Bei HCV/HBV-koinfizierten Patienten wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von ZEPATIER nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

ZEPATIER wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit bei dieser Population nicht erwiesen sind.

Sonstige Bestandteile

ZEPATIER enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

ZEPATIER enthält 3,04 mmol (oder 69,85 mg) Natrium pro Dosis. Dies ist bei Patienten, die eine natriumreduzierte Diät durchführen, zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenMögliche Beeinflussung von ZEPATIER durch andere Arzneimittel

Grazoprevir ist ein Substrat von OATP1B-Transportern. Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER mit Arzneimitteln, die OATP1B-Transporter hemmen, ist kontraindiziert, da sie zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Grazoprevir führen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Elbasvir und Grazoprevir sind Substrate von CYP3A und P-gp. Die gleichzeitige Anwendung von Induktoren von CYP3A oder P-gp mit ZEPATIER ist kontraindiziert,

da sie die Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir verringern und so zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von ZEPATIER führen kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER mit starken CYP3A-Inhibitoren führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Elbasvir und Grazoprevir und wird nicht empfohlen (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von ZEPATIER und P-gp-Inhibitoren beeinflusst die Plasmakonzentration von ZEPATIER vermutlich nur minimal.

Die Möglichkeit, dass Grazoprevir ein Substrat des *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) ist, kann nicht ausgeschlossen werden.

Mögliche Beeinflussung anderer Arzneimittel durch Zepatier

Beim Menschen inhibieren Elbasvir und Grazoprevir im Darm den Arzneimitteltransporter BCRP, was zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen gleichzeitig angewendeter Substrate von BCRP führen kann. Elbasvir ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP3A und Grazoprevir ist beim Menschen nur ein schwacher Inhibitor von CYP3A. Die gleichzeitige Anwendung mit Grazoprevir führte nicht zu einem klinisch relevanten Anstieg der Exposition an Substraten von CYP3A. Daher muss die Dosierung von CYP3A-Substraten bei gleichzeitiger Anwendung mit ZEPATIER nicht angepasst werden.

Elbasvir ist beim Menschen ein geringfügiger Inhibitor von intestinale P-gp und führt nicht zu einem klinisch relevanten Anstieg der Konzentration an Digoxin (einem P-gp-Substrat); die Plasma-AUC steigt lediglich um 11 % an.

In-vitro-Daten zeigen, dass Grazoprevir kein Inhibitor von P-gp ist. Elbasvir und Grazoprevir sind beim Menschen keine OATP1B-Inhibitoren. Auf der Grundlage von *in-vitro*-Daten sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten, die durch eine hemmende Wirkung von ZEPATIER auf andere CYP-Enzyme, UGT1A1, Esterasen (CES1, CES2 und CatA), OAT1, OAT3 oder OCT2 verursacht wären. Auf der Grundlage von *in-vitro*-Daten kann eine potenzielle Inhibition von BSEP (bile salt export pump [Gallsalz-Exportpumpe]) durch Grazoprevir nicht ausgeschlossen werden. Auf der Grundlage von *in-vitro*-Daten ist es unwahrscheinlich, dass die Mehrfachdosisanwendung von Elbasvir oder Grazoprevir die Verstoffwechslung von Arzneimitteln, die über CYP-Isoformen verstoffwechselt werden, induziert.

Wechselwirkungen zwischen ZEPATIER und anderen Arzneimitteln

Tabelle 2 enthält eine Auflistung von untersuchten oder potenziellen Arzneimittelwechselwirkungen. Pfeile nach oben („↑“) bzw. nach unten („↓“) zeigen an, dass sich die Exposition in einer Weise verändert, die einer Überwachung oder Anpassung der Dosis des betreffenden Arzneimittels bedarf, oder dass von der gleichzeitigen Anwendung abgeraten wird oder die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert ist. Horizontale Pfeile („↔“) zeigen an, dass sich die

Exposition nicht in klinisch relevanter Weise verändert.

Die beschriebenen Arzneimittelwechselwirkungen basieren auf Ergebnissen aus Studien, die entweder mit ZEPATIER oder mit Elbasvir (EBR) und Grazoprevir (GZR) als Einzelsubstanzen durchgeführt wurden, oder stellen zu erwartende Arzneimittelwechselwirkungen dar, die unter Elbasvir oder Grazoprevir auftreten können. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 3

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Wird ZEPATIER gleichzeitig mit Ribavirin angewendet, so gelten auch für die Kombinationstherapie die Informationen zu Ribavirin bezüglich Empfängnisverhütung, Schwangerschaftstests, Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität (zu weiteren Informationen siehe Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel).

Frauen im gebärfähigen Alter/ Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Wird ZEPATIER in Kombination mit Ribavirin angewendet, müssen Frauen im gebärfähigen Alter oder ihre männlichen Partner während der Behandlung sowie eine gewisse Zeit über die Beendigung der Therapie hinaus, eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zu ZEPATIER bei schwangeren Frauen vor. In Hinblick auf die Reproduktionstoxizität deuten tierexperimentelle Studien nicht auf schädigende Wirkungen hin. Da tierexperimentelle Reproduktionsstudien nicht immer prädiktiv für Reaktionen beim Menschen sind, sollte ZEPATIER nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Elbasvir oder Grazoprevir und ihre Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik bei Tieren haben gezeigt, dass Elbasvir und Grazoprevir in die Milch übergehen. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens einer Therapie für die stillende Frau ist zu entscheiden, ob abgestillt oder die Behandlung mit ZEPATIER abgesetzt bzw. auf die Behandlung verzichtet wird.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Elbasvir und Grazoprevir auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht darauf hin, dass eine Elbasvir- und Grazoprevir-Exposition, die höher ist als die Exposition unter der beim Menschen empfohlenen klinischen Dosis, eine schädigende Wirkung auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).



ZEPATIER® 50 mg/100 mg Filmtabletten

Tabelle 2: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen mit anderen Arzneimitteln

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung | Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus) | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER |
|--|---|---|
| SÄUREREDUZIERENDE ARZNEIMITTEL | | |
| <i>H₂-Rezeptor-Antagonisten</i> | | |
| Famotidin (20 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis) | ↔ 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) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| <i>Protonenpumpenhemmer</i> | | |
| Pantoprazol (40 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis) | ↔ 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) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| <i>Antazida</i> | | |
| Aluminium- oder Magnesiumhydroxid; Calciumcarbonat | Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| ANTIARRHYTHMIKA | | |
| Digoxin (0,25 mg Einzeldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich) | ↔ Digoxin AUC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (P-gp-Inhibition) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| ANTIKOAGULANZIEN | | |
| Dabigatranetexilat | Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Dabigatran (P-gp-Inhibition) | Die Dabigatran-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Elbasvir ansteigen, was möglicherweise das Blutungsrisiko erhöht. Eine klinische und labortechnische Überwachung wird empfohlen. |
| ANTIKONVULSIVA | | |
| Carbamazepin Phenytoin | Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion) | Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. |
| ANTIMYKOTIKA | | |
| Ketoconazol | | |
| (400 mg p.o. einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis) | ↔ Elbasvir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60) | Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen. |
| (400 mg p.o. einmal täglich)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis) | ↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (CYP3A-Inhibition) | |

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung | Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus) | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER |
|---|--|--|
| ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE | | |
| Rifampicin | | |
| (600 mg i. v. Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis) | ↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53) | Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. |
| (600 mg i. v. Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg Einmaldosis) | ↑ Grazoprevir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C _{max} 10,94 (8,92; 13,43) C ₂₄ 1,77 (1,40; 2,24) (OATP1B-Inhibition) | |
| (600 mg p.o. Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis) | ↔ 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 p.o. Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg Einmaldosis) | ↑ Grazoprevir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C _{max} 6,52 (5,16; 8,24) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53) (OATP1B-Inhibition) | |
| (600 mg p.o. einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg Einmaldosis) | ↔ Grazoprevir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C _{max} 1,16 (0,82; 1,65) C ₂₄ 0,10 (0,07; 0,13) (OATP1B-Inhibition und CYP3A-Induktion) | |
| ANTIASTHMATIKA | | |
| Montelukast (10 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg Einmaldosis) | ↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| ENDOTHELIN-ANTAGONISTEN | | |
| Bosentan | Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion) | Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. |
| ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HCV | | |
| Sofosbuvir (400 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ 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) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL | | |
| Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) | Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion) | Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. |

Fortsetzung auf Seite 5



ZEPATIER® 50 mg/100 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung | Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus) | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER |
|--|---|--|
| ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HBV UND HIV: NUKLEOSIDISCHE/NUKLEOTIDISCHE REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN | | |
| Tenofovirdisoproxilfumarat | | |
| (300 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich) | ↔ 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) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| (300 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ 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 einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (100 mg einmal täglich) | ↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40) | |
| Lamivudin Abacavir Entecavir | Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudin ↔ Abacavir ↔ Entecavir | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Emtricitabin (200 mg einmal täglich) | Wechselwirkung untersucht mit Elvitegravir/ Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxilfumarat (Fixdosis-Kombination) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25) | |
| ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HIV: PROTEASE-INHIBITOREN | | |
| Atazanavir/Ritonavir | | |
| (300 mg einmal täglich)/ Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich) | ↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51; 7,54) (Kombination von Mechanismen, einschließlich CYP3A-Inhibition) ↔ Atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02; 1,29) | Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. |
| (300 mg einmal täglich)/ Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C _{max} 6,24 (4,42; 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96; 17,02) (Kombination von OATP1B- und CYP3A- Inhibition) ↔ Atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C _{max} 1,12 (1,01; 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13; 2,34) | |

ZEPATIER® 50 mg/100 mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung | Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus) | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER |
|---|---|--|
| Darunavir/Ritonavir | | |
| (600 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich) | ↔ 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) | Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. |
| (600 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C _{max} 5,27 (4,04; 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33; 10,24) (Kombination von OATP1B- und CYP3A-Inhibition) ↔ 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 zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich) | ↑ Elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C _{max} 2,87 (2,29; 3,58) C ₂₄ 4,58 (3,72; 5,64) (Kombination von Mechanismen, einschließlich CYP3A-Inhibition) ↔ Lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) C ₁₂ 1,07 (0,97; 1,18) | Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. |
| (400 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↑ Grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C _{max} 7,31 (5,65; 9,45) C ₂₄ 21,70 (12,99; 36,25) (Kombination von OATP1B- und CYP3A-Inhibition) ↔ 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 | Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Grazoprevir (Kombination von Mechanismen, einschließlich CYP3A-Inhibition) | |

Fortsetzung auf Seite 7



ZEPATIER® 50 mg/100 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung | Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus) | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER |
|--|---|--|
| ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HIV: NICHT-NUKLEOSIDISCHE HIV-REVERSE-TRANSKRIPTASE-INHIBITOREN | | |
| Efavirenz | | |
| (600 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich) | ↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C _{max} 0,55 (0,41; 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28; 0,59) (CYP3A- oder P-gp-Induktion) ↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C _{max} 0,74 (0,67; 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87; 0,96) | Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. |
| (600 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↓ Grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (CYP3A- oder P-gp-Induktion) ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88; 0,98) | |
| Etravirin | Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion) | Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. |
| Rilpivirin (25 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ 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) ↔ Rilpivirin AUC 1,13 (1,07; 1,20) C _{max} 1,07 (0,97; 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09; 1,23) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HIV: INTEGRASEINHIBITOREN | | |
| Dolutegravir (50 mg Einmalosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C _{max} 0,97 (0,89; 1,05) C ₂₄ 0,98 (0,93; 1,03) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C _{max} 0,64 (0,44; 0,93) C ₂₄ 0,86 (0,79; 0,93) ↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C _{max} 1,22 (1,05; 1,40) C ₂₄ 1,14 (0,95; 1,36) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung | Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus) | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER |
|---|---|--|
| Raltegravir | | |
| (400 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis) | ↔ Elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C _{max} 0,89 (0,61; 1,29) C ₂₄ 0,80 (0,55; 1,16) ↔ Raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C _{max} 1,09 (0,83; 1,44) C ₁₂ 0,99 (0,80; 1,22) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| (400 mg zweimal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ Grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C _{max} 0,85 (0,62; 1,16) C ₂₄ 0,90 (0,82; 0,99) ↔ Raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C _{max} 1,46 (0,78; 2,73) C ₁₂ 1,47 (1,09; 2,00) | |
| ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL GEGEN HIV: SONSTIGE | | |
| Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (Fixdosiskombination) | | |
| Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)/ Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/ Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (100 mg einmal täglich) | ↑ Elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C _{max} 1,91 (1,77; 2,05) C ₂₄ 2,38 (2,19; 2,60) (CYP3A- und OATP1B-Inhibition) ↑ Grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C _{max} 4,59 (3,70; 5,69) C ₂₄ 2,78 (2,48; 3,11) (CYP3A- und OATP1B-Inhibition) ↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C _{max} 1,02 (0,93; 1,11) C ₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ Cobicistat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C _{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C _{max} 1,25 (1,14; 1,37) C ₂₄ 1,20 (1,15; 1,26) | Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. |
| HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN | | |
| Atorvastatin | | |
| (20 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↑ Atorvastatin AUC 3,00 (2,42; 3,72) C _{max} 5,66 (3,39; 9,45) (hauptsächlich aufgrund von intestinaler BCRP-Inhibition) ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C _{max} 1,26 (0,83; 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00; 1,23) | Die Atorvastatin-Dosis sollte eine Tagesdosis von 20 mg bei gleichzeitiger Anwendung von ZEPATIER nicht überschreiten. |
| (10 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↑ Atorvastatin AUC 1,94 (1,63; 2,33) C _{max} 4,34 (3,10; 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17; 0,26) | |

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung | Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus) | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER |
|--|--|--|
| Rosuvastatin | | |
| (10 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↑ Rosuvastatin AUC 1,59 (1,33; 1,89) C _{max} 4,25 (3,25; 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70; 0,91) (intestinale BCRP-Inhibition) ↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C _{max} 1,13 (0,77; 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84; 1,03) | Die Rosuvastatin-Dosis sollte eine Tagesdosis von 10 mg bei gleichzeitiger Anwendung von ZEPATIER nicht überschreiten. |
| (10 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↑ Rosuvastatin AUC 2,26 (1,89; 2,69) C _{max} 5,49 (4,29; 7,04) C ₂₄ 0,98 (0,84; 1,13) (intestinale BCRP-Inhibition) ↔ 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) | |
| Fluvastatin Lovastatin Simvastatin | Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↑ Fluvastatin (hauptsächlich aufgrund von intestinaler BCRP-Inhibition) ↑ Lovastatin (CYP3A-Inhibition) ↑ Simvastatin (hauptsächlich aufgrund von intestinaler BCRP-Inhibition und CYP3A-Inhibition) | Die Dosis von Fluvastatin, Lovastatin oder Simvastatin sollte eine Tagesdosis von 20 mg bei gleichzeitiger Anwendung von ZEPATIER nicht überschreiten. |
| Pitavastatin (1 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ Pitavastatin 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) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Pravastatin (40 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ Pravastatin AUC 1,33 (1,09; 1,64) C _{max} 1,28 (1,05; 1,55) ↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C _{max} 0,97 (0,89; 1,05) C ₂₄ 0,97 (0,92; 1,02) ↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C _{max} 1,42 (1,00; 2,03) C ₂₄ 1,07 (0,99; 1,16) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |

Fortsetzung auf Seite 10

ZEPATIER® 50 mg/100 mg Filmtabletten



Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung | Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus) | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER |
|---|--|---|
| IMMUNSUPPRESSIVA | | |
| Ciclosporin (400 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C _{max} 1,95 (1,84; 2,07) C ₂₄ 2,21 (1,98; 2,47) ↑ Grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C _{max} 17,00 (12,94; 22,34) C ₂₄ 3,39 (2,82; 4,09) (teilweise auf OATP1B- und CYP3A-Hemmung zurückzuführen) ↔ Ciclosporin AUC 0,96 (0,90; 1,02) C _{max} 0,90 (0,85; 0,97) C ₁₂ 1,00 (0,92; 1,08) | Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. |
| Mycophenolatmofetil (1.000 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C _{max} 1,07 (0,98; 1,16) C ₂₄ 1,05 (0,97; 1,14) ↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C _{max} 0,58 (0,42; 0,82) C ₂₄ 0,97 (0,89; 1,06) ↔ Mycophenolsäure AUC 0,95 (0,87; 1,03) C _{max} 0,85 (0,67; 1,07) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Prednison (40 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ Elbasvir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C _{max} 1,25 (1,16; 1,35) C ₂₄ 1,04 (0,97; 1,12) ↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C _{max} 1,34 (1,10; 1,62) C ₂₄ 0,93 (0,87; 1,00) ↔ Prednison AUC 1,08 (1,00; 1,17) C _{max} 1,05 (1,00; 1,10) ↔ Prednisolon AUC 1,08 (1,01; 1,16) C _{max} 1,04 (0,99; 1,09) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Tacrolimus (2 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ Elbasvir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C _{max} 0,99 (0,88; 1,10) C ₂₄ 0,92 (0,83; 1,02) ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C _{max} 1,07 (0,83; 1,37) C ₂₄ 0,94 (0,87; 1,02) ↑ Tacrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C _{max} 0,60 (0,52; 0,69) C ₁₂ 1,70 (1,49; 1,94) (CYP3A-Inhibition) | Engmaschige Überwachung von Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus, Veränderungen der Nierenfunktion sowie Tacrolimus-assoziiierter Nebenwirkungen zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung wird empfohlen. |

Fortsetzung auf Seite 11



ZEPATIER® 50 mg/100 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung | Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus) | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER |
|--|--|--|
| OPIOID-SUBSTITUTIONSTHERAPIE | | |
| Buprenorphin/Naloxon | | |
| (8 mg/2 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis) | ↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C _{max} 1,13 (0,87; 1,46) C ₂₄ 1,22 (0,99; 1,51) ↔ Buprenorphin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C _{max} 0,94 (0,82; 1,08) C ₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↔ Naloxon AUC 0,88 (0,76; 1,02) C _{max} 0,85 (0,66; 1,09) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| (8–24 mg/2–6 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C _{max} 0,76 (0,40; 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54; 0,88) ↔ Buprenorphin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C _{max} 0,90 (0,76; 1,07) | |
| Methadon | | |
| (20–120 mg einmal täglich)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich) | ↔ R-Methadon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C _{max} 1,07 (0,95; 1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96; 1,26) ↔ S-Methadon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C _{max} 1,09 (0,95; 1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98; 1,47) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| (20–150 mg einmal täglich)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ R-Methadon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C _{max} 1,03 (0,96; 1,11) ↔ S-Methadon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C _{max} 1,15 (1,07; 1,25) | |
| ORALE KONTRAZEPTIVA | | |
| Ethinylestradiol (EE)/Levonorgestrel (LNG) | | |
| (0,03 mg EE/0,15 mg LNG Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg einmal täglich) | ↔ EE AUC 1,01 (0,97; 1,05) C _{max} 1,10 (1,05; 1,16) ↔ LNG AUC 1,14 (1,04; 1,24) C _{max} 1,02 (0,95; 1,08) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| (0,03 mg EE/0,15 mg LNG Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ 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) | |

Fortsetzung auf Seite 12

Fortsetzung Tabelle 2

| Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung | Wirkungen auf die Wirkstoffkonzentration. Mittleres Verhältnis (90 % Konfidenzintervall) der AUC, C _{max} , C ₁₂ oder C ₂₄ (wahrscheinlicher Wechselwirkungsmechanismus) | Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit ZEPATIER |
|--|---|--|
| PHOSPHATBINDER | | |
| Calciumacetat (2.668 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis) | ↔ 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) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Sevelamercarbonat (2.400 mg Einmaldosis)/ Elbasvir (50 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (100 mg Einmaldosis) | ↔ 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) | |
| SEDATIVA | | |
| Midazolam (2 mg Einmaldosis)/ Grazoprevir (200 mg einmal täglich) | ↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31) | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| STIMULANTIEN | | |
| Modafinil | Wechselwirkung nicht untersucht. Erwartet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- oder P-gp-Induktion) | Gleichzeitige Anwendung kontraindiziert. |

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ZEPATIER (als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin) hat wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass unter der Behandlung mit ZEPATIER über Müdigkeit berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von ZEPATIER wurde anhand von 3 placebokontrollierten Studien und 7 nicht kontrollierten klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien bei ca. 2.000 Patienten mit chronischer HCV-Infektion mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) beurteilt.

In klinischen Studien waren die am häufigsten (bei mehr als 10 % der Behandelten) beschriebenen Nebenwirkungen Müdigkeit und Kopfschmerzen. Bei weniger als 1 % der mit ZEPATIER mit oder ohne Ribavirin behandelten Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen (abdominale Schmerzen, transitorische ischämische Attacke und

Anämie) auf. Weniger als 1 % der mit ZEPATIER mit oder ohne Ribavirin behandelten Patienten brach die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft ab. Die Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen und die Anzahl von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen waren bei Patienten mit kompensierter Zirrhose und bei Patienten ohne Zirrhose vergleichbar.

Im Rahmen der Untersuchung von Elbasvir/Grazoprevir in der Kombination mit Ribavirin entsprachen die häufigsten Nebenwirkungen der Kombinationstherapie von Elbasvir/Grazoprevir mit Ribavirin dem bekannten Sicherheitsprofil von Ribavirin.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten beschrieben, die ZEPATIER ohne Ribavirin über 12 Wochen erhielten. Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000).

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3: Unter ZEPATIER beschriebene Nebenwirkungen*

| Häufigkeit | Nebenwirkung |
|--|--|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: | |
| Häufig | Verminderter Appetit |
| Psychiatrische Erkrankungen: | |
| Häufig | Schlaflosigkeit, Angst, Depression |
| Erkrankungen des Nervensystems: | |
| Sehr häufig | Kopfschmerzen |
| Häufig | Schwindel |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: | |
| Häufig | Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Schmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: | |
| Häufig | Pruritus, Alopezie |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: | |
| Häufig | Arthralgie, Myalgie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: | |
| Sehr häufig | Ermüdung |
| Häufig | Asthenie, Reizbarkeit |

* Auf der Grundlage gepoolter Daten von Patienten, die 12 Wochen lang mit ZEPATIER ohne Ribavirin behandelt wurden.



ZEPATIER® 50 mg/100 mg Filmtabletten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Laborwertveränderungen

Änderungen ausgewählter Laborwerte werden in Tabelle 4 beschrieben.

Tabelle 4: Ausgewählte Laborwertveränderungen unter der Therapie

| Laborwerte | ZEPATIER* N = 834 n (%) |
|---------------------------------|-------------------------------|
| ALT (U/l) | |
| 5,1–10,0 × ONG† (Grad 3) | 6 (0,7 %) |
| > 10,0 × ONG (Grad 4) | 6 (0,7 %) |
| Gesamt-Bilirubin (mg/dl) | |
| 2,6–5,0 × ONG (Grad 3) | 3 (0,4 %) |
| > 5,0 × ONG (Grad 4) | 0 |

* Auf der Grundlage gepoolter Daten von Patienten, die 12 Wochen lang mit ZEPATIER ohne Ribavirin behandelt wurden.

† ONG: Obere Normgrenze gemäß des Prüflabors.

Späte ALT-Erhöhungen im Serum

In klinischen Studien zu ZEPATIER mit oder ohne Ribavirin traten bei < 1 % (13/1.690) der Patienten ungeachtet der Therapiedauer im Allgemeinen in oder nach Behandlungswoche 8 (mittlere Zeit bis zum Auftreten: 10 Wochen; Spanne: 6–12 Wochen) ALT-Erhöhungen vom Normalwert über das 5-Fache der ONG auf. Diese späten ALT-Erhöhungen waren in der Regel asymptomatisch. Die meisten späten ALT-Erhöhungen klangen im Verlauf der Therapie mit ZEPATIER oder nach Therapieende wieder ab (siehe Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit später ALT-Erhöhungen war bei Patienten mit höheren Grazoprevir-Plasmakonzentrationen höher (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2). Die Inzidenz später ALT-Erhöhungen wurde durch die Therapiedauer nicht beeinflusst. Eine Zirrhose war kein Risikofaktor für das Auftreten später ALT-Erhöhungen. Bei weniger als 1 % der mit ZEPATIER mit oder ohne Ribavirin behandelten Patienten traten unter der Behandlung ALT-Erhöhungen, die mehr als dem 2,5- bis 5-Fachen der ONG entsprachen, auf; es gab keine durch ALT-Erhöhungen bedingten Therapieabbrüche.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen zu Überdosierungen mit ZEPATIER beim Menschen sind begrenzt. Die höchste Elbasvir-Dosis war 200 mg einmal täglich über 10 Tage bzw. eine Einmaldosis von 800 mg. Die höchste Gra-

zoprevir-Dosis war 1.000 mg einmal täglich über 10 Tage bzw. eine Einmaldosis von 1.600 mg. In diesen Studien an gesunden Probanden traten Nebenwirkungen mit vergleichbarer Häufigkeit und vergleichbarem Schweregrad auf wie in den Placebogruppen.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine angemessene symptomatische Behandlung einzuleiten.

Durch Hämodialyse werden Elbasvir und Grazoprevir nicht eliminiert. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Elbasvir und Grazoprevir durch eine Peritonealdialyse eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: J05AX68

Wirkmechanismus

In ZEPATIER sind zwei direkt antiviral aktive Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und sich nicht überlappenden Resistenzprofilen kombiniert, um HCV an unterschiedlichen Abschnitten des viralen Lebenszyklus anzugreifen.

Elbasvir ist ein Inhibitor von HCV-NS5A, das für die virale RNA-Replikation und den Zusammenbau des Virions essentiell ist.

Grazoprevir ist ein Inhibitor der HCV-NS3/4A-Protease, die für die proteolytische Spaltung des HCV-kodierten Polyproteins (in reife Formen der NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- und NS5B-Proteine) notwendig und für die Virusreplikation essentiell ist. In einem biochemischen Assay hemmte Grazoprevir die proteolytische Aktivität rekombinanter NS3/4A-Proteasen der HCV-Genotypen 1a, 1b, 3 und 4a mit einer IC₅₀ von 4–690 pM.

Antivirale Aktivität

Tabelle 5 zeigt die EC₅₀-Werte von Elbasvir und Grazoprevir bei vollständigen oder chimären Replikons der Referenzsequenzen, die für NS5A bzw. NS3 kodierenden und der für Referenzsequenzen aus klinischen Isolaten, die für NS5A bzw. NS3 kodieren.

Siehe Tabelle 5

Resistenz

In Zellkultur

Bei den Genotypen 1a, 1b und 4 wurden in Zellkulturen HCV-Replikons mit verminderter Empfindlichkeit gegenüber Elbasvir und Grazoprevir selektiert.

Bei Replikons vom HCV-Genotyp 1a mit den Substitutionen Q30D/E/H/R, L31M/V und Y93C/H/N in NS5A verringerte sich die antivirale Aktivität von Elbasvir um das 6- bis 2.000-Fache. Bei Replikons vom HCV-Genotyp 1b mit den Substitutionen L31F und Y93H in NS5A verringerte sich die antivirale Aktivität von Elbasvir um das 17-Fache. Bei Replikons vom HCV-Genotyp 4 mit den Substitutionen L30S, M31V und Y93H in NS5A verringerte sich die antivirale

Tabelle 5: Aktivität von Elbasvir und Grazoprevir bei Referenzsequenzen und klinischen Isolaten von GT1a, GT1b und GT4 in Replikonzellen

| | Elbasvir | Grazoprevir |
|--------------------------|--|---------------------------------|
| Referenzsequenz | EC₅₀ (nM) | |
| GT1a (H77) | 0,004 | 0,4 |
| GT1b (con 1) | 0,003 | 0,5 |
| GT4 (ED43) | 0,0003 | 0,3 |
| Klinische Isolate | Mediane EC₅₀ (nM; in Klammern: Spanne) | |
| 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 |

Zahl der getesteten Isolate:

^a = 5;

^b = 14;

^c = 14;

^d = 10;

^e = 9.

Aktivität von Elbasvir um das 3- bis 23-Fache. Im Allgemeinen führten Kombinationen von Substitutionen, die mit einer Elbasvir-Resistenz einhergehen, bei den HCV-Genotypen 1a, 1b und 4 zu einer weiteren Verringerung der antiviralen Aktivität von Elbasvir.

Bei Replikons vom HCV-Genotyp 1a mit den Substitutionen D168A/E/G/S/V in NS3 verringerte sich die antivirale Aktivität von Grazoprevir um das 2- bis 81-Fache. Bei Replikons vom HCV-Genotyp 1b mit den Substitutionen F43S, A156S/T/V und D168A/G/V in NS3 verringerte sich die antivirale Aktivität von Grazoprevir um das 3- bis 375-Fache. Bei Replikons vom HCV-Genotyp 4 mit Substitution D168A/V in NS3 verringerte sich die antivirale Aktivität von Grazoprevir um das 110- bis 320-Fache. Im Allgemeinen führten Kombinationen von Substitutionen, die mit einer Grazoprevir-Resistenz einhergehen, bei den HCV-Genotypen 1a, 1b und 4 zu einer weiteren Verringerung der antiviralen Aktivität von Grazoprevir.

In klinischen Studien

In einer gepoolten Auswertung von Patienten, die in klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien Therapieschemata mit Elbasvir bzw. Grazoprevir oder Elbasvir plus Grazoprevir mit oder ohne Ribavirin erhalten hatten, wurden bei 50 Patienten, bei denen ein virologisches Versagen aufgetreten war und deren Sequenzierungsdaten vorlagen (6 Patienten mit virologischem Versagen unter der Therapie, 44 mit Relaps nach der Therapie), Resistenztestungen durchgeführt.

Die in den Viruspopulationen dieser Patienten unter der Therapie aufgetretenen Substitutionen sind nach Genotyp geordnet in Tabelle 6 auf Seite 14 aufgeführt. Unter der Therapie aufgetretene Substitutionen bei den HCV-Zielstrukturen beider Wirk-

Tabelle 6: Unter der Therapie aufgetretene Aminosäuresubstitutionen in der gepoolten Auswertung zu ZEPATIER mit bzw. ohne Ribavirin in klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien

| Zielstruktur | Aufgetretene Aminosäuresubstitutionen | Genotyp 1a N = 37 % (n) | Genotyp 1b N = 8 % (n) | Genotyp 4 N = 5 % (n) |
|--------------|--|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| NS5A | Eine der folgenden Substitutionen in NS5A: M/L28A/G/T/S*, Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93/H/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 | 6 % (17) | -- | -- |
| | L/M31M/F/I/V† | 11 % (4) | 25 % (2) | 40 % (2) |
| | H/P58D‡ | 5 % (3) | -- | 20 % (1) |
| NS3 | Y93H/N/S | 14 % (5) | 63 % (5) | 20 % (1) |
| | Eine der folgenden Substitutionen in 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) | |

* Referenzsequenzen für NS5A an Aminosäure 28 sind M (Genotyp 1a) und L (Genotyp 1b, Genotyp 4a und 4d).

† Referenzsequenzen für NS5A an Aminosäure 31 sind L (Genotyp 1a und 1b) und M (Genotyp 4a und 4d).

‡ Referenzsequenzen für NS5A an Aminosäure 58 sind H (Genotyp 1a) und P (Genotyp 1b, Genotyp 4a und 4d).

stoffe wurden bei 23 von 37 Patienten (62 %) mit Genotyp 1a, bei 1 von 8 Patienten (13 %) mit Genotyp 1b und bei 2 von 5 Patienten (40 %) mit Genotyp 4 nachgewiesen.

Siehe Tabelle 6

Kreuzresistenz

In vitro zeigt Elbasvir Aktivität bei folgenden NS5A-Substitutionen: bei Genotyp 1a M28V und Q30L; bei Genotyp 1b L28M/V, R30Q, L31V, Y93C; bei Genotyp 4 M31V. Diese Substitutionen vermitteln Resistenz gegenüber anderen NS5A-Hemmern. Allgemein können andere Substitutionen in NS5A, die eine Resistenz gegenüber NS5A-Hemmern vermitteln, auch eine Resistenz gegenüber Elbasvir vermitteln. Substitutionen in NS5A, die eine Resistenz gegenüber Elbasvir vermitteln, können die antivirale Aktivität anderer NS5A-Hemmer herabsetzen.

In vitro zeigt Grazoprevir bei HCV-Genotyp 1a Aktivität gegen folgende NS3-Substitutionen, die eine Resistenz gegenüber anderen NS3/4A-Proteasehemmern vermitteln: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. *In vitro* zeigt Grazoprevir bei HCV-Genotyp 1b Aktivität gegen folgende NS3-Substitutionen, die eine Resistenz gegenüber ande-

ren NS3/4A-Proteasehemmern vermitteln: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Einige Substitutionen an den Positionen A156 und D168 von NS3 bedingen eine geringere antivirale Aktivität von Grazoprevir und anderen NS3/4A-Proteasehemmern.

Substitutionen, die mit Resistenzen gegen NS5B-Hemmer assoziiert sind, beeinflussen die Aktivität von Elbasvir oder Grazoprevir nicht.

Persistenz resistenzassoziierter Substitutionen

Die Persistenz von unter der Therapie mit Elbasvir und Grazoprevir aufgetretenen Aminosäuresubstitutionen in NS5A bzw. NS3 wurde in Phase-II- und Phase-III-Studien mittels Populationssequenzierung (oder Sanger-Sequenzierung) bei Patienten untersucht, die mit Genotyp 1 infiziert waren und bei denen das Virus unter der Therapie auftretende resistenzassoziierte Substitutionen an den Zielstrukturen der Arzneimittel entwickelt hatte und zu denen Daten bis mindestens Woche 24 nach der Behandlung vorlagen.

Viruspopulationen mit unter der Therapie aufgetretenen resistenzassoziierten Substi-

tutionen in NS5A persistierten im Allgemeinen stärker als resistenzassoziierte Substitutionen in NS3. Bei den mit Genotyp 1a infizierten Patienten persistierten resistenzassoziierte Substitutionen in NS5A in nachweisbaren Mengen in Nachbeobachtungswoche 12 bei 95 % der Patienten (35/37) sowie bei 100 % der Patienten (9/9) mit Vorliegen von Daten aus Nachbeobachtungswoche 24. Bei den mit Genotyp 1b infizierten Patienten persistierten resistenzassoziierte Substitutionen in NS5A in nachweisbaren Mengen in Nachbeobachtungswoche 12 bei 100 % der Patienten (7/7) sowie bei 100 % der Patienten (3/3) mit Vorliegen von Daten aus Nachbeobachtungswoche 24.

Der Anteil der mit Genotyp 1a infizierten Patienten mit persistierten resistenzassoziierten Substitutionen in NS3 und nachweisbaren Mengen in der Nachbeobachtungswoche 24 liegt bei 31 % der Patienten (4/13). Bei den mit Genotyp 1b infizierten Patienten persistierten NS3-resistenzassoziierte Substitutionen in der Nachbeobachtungswoche 24 in nachweisbaren Mengen bei 50 % der Patienten (1/2).

Aufgrund der begrenzten Anzahl von mit Genotyp 4 infizierten Patienten mit unter der Therapie aufgetretenen resistenzassoziierten Substitutionen in NS3 und NS5A konnten bei diesem Genotyp keine Trends zur Persistenz dieser unter der Therapie aufgetretenen Substitutionen festgestellt werden.

Die klinischen Langzeitauswirkungen des Auftretens oder Persistierens von Viren mit Substitutionen, die mit einer Resistenz gegenüber ZEPATIER assoziiert sind, sind unbekannt.

Einfluss der HCV-RAVs vor Therapiebeginn auf das therapeutische Ansprechen

In gepoolten Analysen von Patienten, die eine SVR12 erzielten oder die Kriterien eines virologischen Versagens erfüllten, wurden die Prävalenz und die Auswirkungen von NS5A-RAVs (einschließlich L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D und Y93C/H/N) bzw. NS3-RAVs (Substitutionen an den Positionen 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 und 175), die die antivirale Aktivität von Elbasvir bzw. Grazoprevir *in vitro* um mehr als den Faktor 5 verringern, evaluiert. Die Unterschiede beim therapeutischen Ansprechen, die unter den einzelnen Therapie-schemata in bestimmten Patientenpopulationen, bei denen vor Therapiebeginn NS5A- bzw. NS3-RAVs vorlagen oder nicht beschrieben wurden, sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 15

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Elbasvir/Grazoprevir (gemeinsam als Fixdosis-Kombination EBR/GZR angewendet) oder Elbasvir + Grazoprevir (gleichzeitig als einzelne Arzneistoffe; EBR + GZR angewendet) wurden in 8 klinischen Studien bei etwa 2.000 Patienten untersucht (siehe Tabelle 8 auf Seite 15).

Der primäre Endpunkt aller Studien war das dauerhafte virologische Ansprechen (Sus-



ZEPATIER® 50 mg/100 mg Filmtabletten

Tabelle 7: SVR bei GT1a-, GT1b- und vorbehandelten GT4-infizierten Patienten mit NS5A- oder NS3-RAVs bei Baseline

| Patientenpopulation | SVR12 nach Therapieschema | | | |
|---------------------|---|--|---|--|
| | ZEPATIER über 12 Wochen | | ZEPATIER + RBV über 16 Wochen | |
| | Patienten ohne NS5A-RAVs bei Baseline* % (n/N) | Patienten mit NS5A-RAVs bei Baseline* % (n/N) | Patienten ohne NS5A-RAVs bei Baseline* % (n/N) | Patienten mit NS5A-RAVs bei Baseline* % (n/N) |
| GT1a† | 97 % (464/476) | 53 % (16/30) | 100 % (51/51) | 100 % (4/4) |
| GT1b‡ | 99 % (259/260) | 92 % (36/39) | | |
| | Patienten ohne NS3-RAVs bei Baseline¶ % (n/N) | Patienten mit NS3-RAVs bei Baseline¶ % (n/N) | | |
| GT4 (vorbehandelt)# | 86 % (25/29) | 100 % (7/7) | | |

* NS5A-RAVs (mit Verringerung der Potenz von Elbasvir um mehr als das 5-Fache) umfassten L/M28T/A, R/Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D und Y93C/H/N.

† Die Gesamtprävalenz GT1a-infizierter Patienten, die bei Baseline RAVs in NS5A aufwiesen, betrug in den gepoolten Analysen 7 % (55/825).

‡ Die Gesamtprävalenz GT1b-infizierter Patienten, die bei Baseline RAVs in NS5A aufwiesen, betrug in den gepoolten Analysen 14 % (74/540).

¶ Bei den betrachteten NS3-RAVs handelte es sich um beliebige Aminosäuresubstitutionen an den Positionen 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 und 175.

Die Gesamtprävalenz GT4-infizierter Patienten, die bei Baseline RAVs in NS3 aufwiesen, betrug in den gepoolten Analysen 19 % (7/36).

Tabelle 8: Studien zu ZEPATIER

| Studie | Patienten | Studienarme und -dauer (Zahl der behandelten Patienten) | Studiendetails |
|---|---|---|--|
| C-EDGE TN (doppelblind) | Genotyp 1, 4, 6 TN mit oder ohne Zirrhose | <ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR* über 12 Wochen (N = 316) Placebo über 12 Wochen (N = 105) | Placebokontrollierte Studie, in der Patienten im Verhältnis 3 : 1 zu EBR/GZR über 12 Wochen (Gruppe mit sofortiger Behandlung [ITG]) oder zu Placebo über 12 Wochen mit anschließender unverblindeter Behandlung mit EBR/GZR über 12 Wochen (Gruppe mit verzögerter Behandlung [DTG]) zugeteilt wurden. |
| C-EDGE COINFECTION (unverblindet) | Genotyp 1, 4, 6 TN mit oder ohne Zirrhose HCV/HIV-1-Koinfektion | <ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR über 12 Wochen (N = 218) | |
| C-SURFER (doppelblind) | Genotyp 1 TN oder TE mit oder ohne Zirrhose Chronische Nierenerkrankung | <ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* über 12 Wochen (N = 122) Placebo über 12 Wochen (N = 113) | Placebokontrollierte Studie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 4 (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m ²) oder Stadium 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²), einschließlich Hämodialysepatienten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeteilt: EBR/GZR über 12 Wochen (ITG) oder Placebo über 12 Wochen mit anschließender unverblindeter Behandlung mit EBR + GZR über 12 Wochen (DTG). Zudem erhielten 11 Patienten eine unverblindete Behandlung mit EBR + GZR über 12 Wochen im intensivierten PK-Arm. |
| C-WORTHY (unverblindet) | Genotyp 1, 3 TN mit oder ohne Zirrhose Vorbehandelte Nullresponder mit oder ohne Zirrhose TN, HCV/HIV-1-Koinfektion, ohne Zirrhose | <ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* über 8, 12 bzw. 18 Wochen (N = 31, 136 bzw. 63) EBR* + GZR* + RBV† über 8, 12 bzw. 18 Wochen (N = 60, 152 bzw. 65) | Mehrmarmige mehrphasige Studie: Patienten mit Genotyp-1b-Infektion ohne Zirrhose wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert der Behandlung mit EBR + GZR mit oder ohne RBV über 8 Wochen zugeteilt. Nicht vorbehandelte Patienten mit Genotyp-3-Infektion ohne Zirrhose wurden randomisiert der Behandlung mit EBR + GZR mit RBV über 12 oder 18 Wochen zugeteilt. Nicht vorbehandelte Patienten mit Genotyp-1-Infektion mit oder ohne Zirrhose (mit oder ohne HCV/HIV-1-Koinfektion) oder mit Nullresponse auf PEG-IFN + RBV wurden randomisiert der Behandlung mit EBR + GZR mit oder ohne RBV über 8, 12 oder 18 Wochen zugeteilt. |

Fortsetzung auf Seite 16

Fortsetzung Tabelle 8

| Studie | Patienten | Studienarme und -dauer (Zahl der behandelten Patienten) | Studiendetails |
|-----------------------------|--|---|--|
| C-SCAPE (unverblindet) | Genotyp 4, 6 TN ohne Zirrhose | <ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* über 12 Wochen (N = 14) • EBR* + GZR* + RBV† über 12 Wochen (N = 14) | Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert den Studienarmen zugeteilt. |
| C-EDGE TE (unverblindet) | Genotyp 1, 4, 6 TE mit oder ohne Zirrhose und mit oder ohne HCV/HIV-1-Koinfektion | <ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR über 12 bzw. 16 Wochen (N = 105 bzw. 105) • EBR/GZR + RBV† über 12 bzw. 16 Wochen (N = 104 bzw. 106) | Die Patienten wurden im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 1 randomisiert den Studienarmen zugeteilt. |
| C-SALVAGE (unverblindet) | Genotyp 1 TE mit HCV-Proteasehemmer‡, mit oder ohne Zirrhose | <ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* + RBV† über 12 Wochen (N = 79) | Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit Boceprevir, Simeprevir oder Telaprevir in Kombination mit PEG-IFN + RBV nicht angesprochen hatten, erhielten EBR + GZR mit RBV über 12 Wochen. |
| C-EDGE COSTAR (doppelblind) | Genotyp 1, 4, 6 TN mit oder ohne Zirrhose Opioidagonisten-Therapie | <ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR über 12 Wochen (N = 201) • Placebo über 12 Wochen (N = 100) | Placebokontrollierte Studie, in der Patienten im Verhältnis 2 : 1 zu EBR/GZR über 12 Wochen (ITG) oder zu Placebo über 12 Wochen mit anschließender unverblindeter Behandlung mit EBR/GZR über 12 Wochen (DTG) zugeteilt wurden. Ein positives Urin-Drogenscreening führte nicht zum Ausschluss oder zur Herausnahme von Patienten aus der Studie. |

GT: Genotyp

TN: Ohne Vorbehandlung.

TE: Mit Vorbehandlung (Versagen der Vorbehandlung mit Interferon [IFN] oder Peginterferon alfa [PEG-IFN] mit oder ohne Ribavirin [RBV] oder Unverträglichkeit gegenüber der Vorbehandlung).

* EBR: Elbasvir 50 mg; GZR: Grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = gemeinsam als Fixdosis-Kombination EBR/GZR angewendet; EBR + GZR = gleichzeitige Anwendung als einzelne Arzneistoffe.

† RBV wurde in einer gewichtsbasierten Tagesgesamt-dosis von 800–1.400 mg angewendet (siehe Abschnitt 4.2).

‡ Versagen der Vorbehandlung mit Boceprevir, Telaprevir oder Simeprevir in Kombination mit PEG-IFN + RBV.

tained Virologic Response, SVR) und war definiert als HCV-RNA-Titer unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze (*Lower Limit of Quantification* [LLoQ]: 15 HCV-RNA-IE/ml, mit Ausnahme der Studien C-WORTHY und C-SCAPE, in denen die LLoQ 25 HCV-RNA-IE/ml betrug) in Woche 12 nach Beendigung der Therapie (SVR12).

Bei Patienten, die mit Genotyp 1b oder einem anderen Subtyp von Genotyp 1 infiziert waren, betrug das mediane Alter 55 Jahre (Spanne: 22–81); 61 % waren männlichen Geschlechts; 60 % waren weißer Hautfarbe; 20 % waren schwarzer Hautfarbe bzw. Afro-Amerikaner; 6 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; 82 % waren nicht vorbehandelt; 18 % waren vorbehandelt. Der mittlere Body-Mass-Index betrug 26 kg/m². Bei 64 % der Patienten war der HCV-RNA-Titer bei Baseline > 800.000 IE/ml; 22 % waren zirrhotisch; 71 % waren Träger der Non-C/C-Allele von IL28B (CT oder TT); 18 % waren HCV/HIV-1-koinfiziert.

Die Therapieergebnisse, die unter der 12-wöchigen Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir bei Patienten, die mit Genotyp 1b infiziert waren, erzielt wurden, sind in Tabelle 9 dargestellt.

Bei mit Genotyp 1a infizierten Patienten betrug das mediane Alter 54 Jahre (Spanne: 19–76); 71 % waren männlichen Geschlechts; 71 % waren weißer Hautfarbe; 22 % waren schwarzer Hautfarbe bzw. Afro-Amerikaner; 9 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; 74 % waren nicht vorbehandelt; 26 % waren vorbehandelt. Der mittlere Body-Mass-

Index betrug 27 kg/m². Bei 75 % der Patienten war der HCV-RNA-Titer bei Baseline > 800.000 IE/ml; 23 % hatten eine Zirrhose; 72 % waren Träger der Non-C/C-Allele von IL28B (CT oder TT); 30 % waren HCV/HIV-1-koinfiziert.

Tabelle 9: SVR bei mit Genotyp 1b[†] infizierten Patienten[¶]

| Ausgangskenngrößen | SVR |
|--|--------------------------------------|
| | EBR mit GZR über 12 Wochen (N = 312) |
| SVR-Gesamtrate | 96 % (301/312) |
| Ergebnisse bei Patienten ohne SVR | |
| Virologisches Versagen unter der Behandlung* | 0 % (0/312) |
| Relaps | 1 % (4/312) |
| Sonstiges [‡] | 2 % (7/312) |
| SVR nach Zirrhosestatus | |
| ohne Zirrhose | 95 % (232/243) |
| mit Zirrhose | 100 % (69/69) |

[†] Einschließlich 4 Patienten mit Genotyp 1 „andere“.

[¶] Einschließlich Patienten der Studien C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY und C-SURFER.

* Einschließlich Patienten mit virologischem Durchbruch.

[‡] „Sonstiges“ umfasst Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen, Patienten mit „Lost to Follow-up“ und Patienten mit freiwilligem Ausscheiden aus der Studie.

Die Therapieergebnisse, die unter der 12-wöchigen Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir bzw. unter der 16-wöchigen Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir plus Ribavirin bei mit Genotyp 1a infizierten Patienten erzielt wurden, sind in Tabelle 10 dargestellt.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 17

Bei mit Genotyp 4 infizierten Patienten betrug das mediane Alter 51 Jahre (Spanne: 28–75); 66 % waren männlichen Geschlechts; 88 % waren weißer Hautfarbe; 8 % waren schwarzer Hautfarbe bzw. Afro-Amerikaner; 11 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung; 77 % waren nicht vorbehandelt; 23 % waren vorbehandelt. Der mittlere Body-Mass-Index betrug 25 kg/m². Bei 56 % der Patienten war der HCV-RNA-Titer bei Baseline > 800.000 IE/ml. 22 % hatten eine Zirrhose; 73 % waren Träger der Non-C/C-Allele von IL28B (CT oder TT); 40 % waren HCV/HIV-1-koinfiziert.

Die Therapieergebnisse, die unter der 12-wöchigen Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir bzw. unter der 16-wöchigen Behandlung mit Elbasvir/Grazoprevir plus Ribavirin bei mit Genotyp 4 infizierten Patienten erzielt wurden, sind in Tabelle 11 dargestellt.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 17

Klinische Studie bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung und chronischer Infektion mit HCV-Genotyp 1

In der Studie C-SURFER wurde eine SVR von 94 % (115/122) der Patienten unter EBR + GZR über 12 Wochen erzielt.



ZEPATIER® 50 mg/100 mg Filmtabletten

Tabelle 10: SVR bei mit Genotyp 1a infizierten Patienten[¶]

| Ausgangskenngrößen | SVR | |
|---|-------------------------------------|--|
| | EBR und GZR 12 Wochen N = 519 | EBR und GZR + RBV 16 Wochen N = 58 |
| SVR-Gesamtrate | 93 % (483/519) | 95 % (55/58) |
| Ergebnisse bei Patienten ohne SVR | | |
| Virologisches Versagen unter der Behandlung* | 1 % (3/519) | 0 % (0/58) |
| Relaps | 4 % (23/519) | 0 % (0/58) |
| Sonstiges [‡] | 2 % (10/519) | 5 % (3/58) |
| SVR nach Zirrhosestatus | | |
| ohne Zirrhose | 93 % (379/408) | 92 % (33/36) |
| mit Zirrhose | 94 % (104/111) | 100 % (22/22) |
| SVR nach Vorliegen von resistenzassoziierten NS5A-RAVs [§] | | |
| Nein | 97 % (464/476) | 100 % (51/51) |
| Ja | 53 % (16/30) | 100 % (4/4) |
| SVR nach HCV-RNA-Titer bei Baseline | | |
| ≤ 800.000 IE/ml | 98 % (135/138) | 100 % (9/9) |
| > 800.000 IE/ml | 91 % (348/381) | 94 % (46/49) |

[¶] Einschließlich Patienten der Studien C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY und C-SURFER.

* Einschließlich Patienten mit virologischem Durchbruch.

[‡] „Sonstiges“ umfasst Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen, Patienten mit „Lost to Follow-up“ und Patienten mit freiwilligem Ausscheiden aus der Studie.

[†] Einschließlich Patienten mit Vorliegen von Sequenzierungsdaten bei Baseline und entweder Erreichen eines SVR12 oder Erfüllen der Kriterien für ein virologisches Versagen.

[§] NS5A-RAVs bei GT1a: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/L/D, L31M/V/F, H58D und Y93C/H/N.

Tabelle 11: SVR bei mit Genotyp 4 infizierten Patienten[¶]

| Ausgangskenngrößen | SVR | |
|--|------------------------------------|---|
| | EBR und GZR 12 Wochen N = 65 | EBR und GZR + RBV 16 Wochen N = 8 |
| SVR-Gesamtrate | 94 % (61/65) | 100 % (8/8) |
| Ergebnisse bei Patienten ohne SVR | | |
| Virologisches Versagen unter der Behandlung* | 0 % (0/65) | 0 % (0/8) |
| Relaps [†] | 3 % (2/65) | 0 % (0/8) |
| Sonstiges [‡] | 3 % (2/65) | 0 % (0/8) |
| SVR nach Zirrhosestatus | | |
| ohne Zirrhose [§] | 96 % (51/53) | 100 % (4/4) |
| mit Zirrhose | 83 % (10/12) | 100 % (4/4) |
| SVR nach HCV-RNA-Titer bei Baseline | | |
| ≤ 800.000 IE/ml [†] | 93 % (27/29) | 100 % (3/3) |
| > 800.000 IE/ml [†] | 94 % (34/36) | 100 % (5/5) |

[¶] Einschließlich Patienten der Studien C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE und C-SCAPE.

* Einschließlich Patienten mit virologischem Durchbruch.

[†] Bei beiden Patienten mit Relaps war der HCV-RNA-Titer bei Baseline > 800.000 IE/ml.

[‡] Bei beiden Patienten, die aus einem anderen Grund als einem virologischen Versagen keine SVR erreichten, war der HCV-RNA-Titer bei Baseline ≤ 800.000 IE/ml.

[§] Einschließlich eines (1) Patienten mit Zirrhosestatus „unbekannt“ in der Studie C-SCAPE.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat für ZEPATIER eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit chronischer Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Anwendung von Elbasvir/Grazoprevir bei HCV-infizierten Patienten wurden Plasmaspitzenkonzentrationen von Elbasvir nach einer medianen t_{max} von 3 Stunden (Spanne: 3–6 Stunden) erreicht; Plasmaspitzenkonzentrationen von Grazoprevir wurden nach einer medianen t_{max} von 2 Stunden

(Spanne: 30 Minuten bis 3 Stunden) erreicht.

Im Vergleich zur Anwendung im Nüchternzustand führte die Anwendung einer Einzeldosis Elbasvir/Grazoprevir mit einer fettreichen (900 kcal, 500 kcal aus Fett) Mahlzeit bei gesunden Probanden zu einer Abnahme der AUC_{0-12h} und der C_{max} von Elbasvir um etwa 11 % bzw. 15 % und zu einer Zunahme der AUC_{0-12h} und der C_{max} von Grazoprevir um das etwa 1,5-Fache bzw. 2,8-Fache. Diese Konzentrationsunterschiede zwischen Elbasvir und Grazoprevir sind nicht klinisch relevant; daher kann Elbasvir/Grazoprevir unabhängig von der Nahrungsaufnahme angewendet werden.

Die Pharmakokinetik von Elbasvir ist bei gesunden Probanden und HCV-infizierten Patienten vergleichbar. Die Grazoprevir-Exposition nach peroraler Anwendung ist bei HCV-infizierten Patienten ungefähr doppelt so hoch wie bei gesunden Probanden. Auf der Grundlage der populationspharmakokinetischen Modellierung bei nichtzirrhotischen HCV-infizierten Patienten betrug der geometrische Mittelwert der AUC_{0-24} und der C_{max} von Elbasvir 50 mg im Fließgleichgewicht 2.180 nM × h bzw. 137 nM; der geometrische Mittelwert der AUC_{0-24} und der C_{max} von Grazoprevir 100 mg im Fließgleichgewicht betrug 1.860 nM × h bzw. 220 nM. Nach der einmal täglichen Anwendung von Elbasvir/Grazoprevir bei HCV-infizierten Patienten wurde das Fließgleichgewicht von Elbasvir und Grazoprevir nach ca. 6 Tagen erreicht.

Verteilung

Elbasvir und Grazoprevir sind in hohem Maße (> 99,9 % bzw. 98,8 %) an humane Plasmaproteine gebunden. Sowohl Elbasvir als auch Grazoprevir binden an humane Serumalbumin und α 1-saures Glykoprotein. Die Plasmaproteinbindung ist bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht nennenswert verändert.

Elimination

Der geometrische Mittelwert der apparenten terminalen Halbwertszeit (Prozentsatz des geometrischen Mittelwerts des Variationskoeffizienten) beträgt bei HCV-infizierten Patienten ungefähr 24 (24 %) Stunden für Elbasvir 50 mg und ungefähr 31 (34 %) Stunden für Grazoprevir 100 mg.

Metabolismus

Elbasvir und Grazoprevir werden zum Teil mittels oxidativer Metabolisierung eliminiert, hauptsächlich durch CYP3A. Es wurden keine zirkulierenden Metaboliten von Elbasvir oder Grazoprevir in Humanplasma nachgewiesen.

Ausscheidung

Elbasvir und Grazoprevir werden primär mit dem Stuhl ausgeschieden. Nahezu die gesamte radioaktiv markierte Dosis (> 90 %) wird im Stuhl nachgewiesen, nur < 1 % im Urin.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Elbasvir verläuft über den Dosisbereich von 5–100 mg einmal täglich ungefähr dosisproportional. Die Pharmakokinetik von Grazoprevir steigt bei HCV-infizierten Patienten über den Dosis-

bereich von 10–800 mg einmal täglich stärker als dosisproportional an.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Nierenfunktionsstörung

Bei nicht mit HCV infizierten Patienten mit nicht dialysepflichtiger schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) war die AUC von Elbasvir bzw. Grazoprevir im Vergleich zu nicht mit HCV infizierten Patienten mit physiologischer Nierenfunktion (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²) um 86 % bzw. 65 % erhöht. Bei nicht mit HCV infizierten Patienten mit dialysepflichtiger schwerer Nierenfunktionsstörung war die AUC von Elbasvir und Grazoprevir im Vergleich zu Patienten mit physiologischer Nierenfunktion unverändert. Die Elbasvir-Konzentration war in Dialysatproben nicht quantifizierbar. Im Dialysat einer vierstündigen Dialysesitzung wurden weniger als 0,5 % von Grazoprevir nachgewiesen.

In populationspharmakokinetischen Auswertungen von HCV-infizierten Patienten war die AUC von Elbasvir bzw. Grazoprevir bei dialysepflichtigen Patienten um 25 % bzw. 10 % höher und bei nicht dialysepflichtigen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung war die AUC von Elbasvir bzw. Grazoprevir um 46 % bzw. 40 % höher als bei Patienten ohne schwere Nierenfunktionsstörung.

Leberfunktionsstörung

Bei nicht mit HCV infizierten Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A [CP-A], Score 5–6) war die AUC_{0–inf} von Elbasvir um 40 % vermindert und die AUC_{0–24} von Grazoprevir im Fließgleichgewicht um 70 % erhöht, verglichen mit einer angepassten Stichprobe gesunder Probanden.

Bei nicht mit HCV infizierten Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B [CP-B], Score 7–9) bzw. schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C [CP-C], Score 10–15) war die AUC von Elbasvir um 28 % bzw. 12 % vermindert, während die AUC_{0–24} von Grazoprevir im Fließgleichgewicht um den Faktor 5 bzw. 12 erhöht war, verglichen mit einer angepassten Stichprobe gesunder Probanden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Auswertungen zur Populationspharmakokinetik bei HCV-infizierten Patienten in Phase-II- und Phase-III-Studien haben gezeigt, dass die AUC_{0–24} von Grazoprevir im Fließgleichgewicht bei HCV-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose (CP-A) um ca. 65 % höher war als bei HCV-infizierten nichtzirrhotischen Patienten, während die AUC von Elbasvir im Fließgleichgewicht vergleichbar war (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Elbasvir/Grazoprevir bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Aus populationspharmakokinetischen Auswertungen geht hervor, dass die AUCs von Elbasvir und Grazoprevir bei Patienten ≥ 65 Jahre um 16 % bzw. 45 % höher sind als bei Patienten < 65 Jahre. Diese Verän-

derungen sind nicht klinisch relevant; daher werden keine altersabhängigen Dosisanpassungen von Elbasvir/Grazoprevir empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Geschlecht

In populationspharmakokinetischen Auswertungen wurde bei Frauen im Vergleich zu Männern eine um 50 % höhere AUC von Elbasvir und eine um 30 % höhere AUC von Grazoprevir ermittelt. Diese Veränderungen sind nicht klinisch relevant; daher werden keine geschlechtsabhängigen Dosisanpassungen von Elbasvir/Grazoprevir empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Körpergewicht/BMI

In populationspharmakokinetischen Auswertungen wurde kein Einfluss des Körpergewichts auf die Pharmakokinetik von Elbasvir festgestellt. Schätzungen zufolge ist die AUC von Grazoprevir bei einem Patienten mit einem Gewicht von 53 kg um 15 % höher als bei einem Patienten mit einem Gewicht von 77 kg. Diese Veränderung ist für Grazoprevir nicht klinisch relevant. Daher werden keine gewichts- oder BMI-basierten Dosisanpassungen von Elbasvir/Grazoprevir empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Hautfarbe/ethnische Abstammung

In populationspharmakokinetischen Auswertungen wurde bei Patienten asiatischer Abstammung im Vergleich zu Patienten mit weißer Hautfarbe eine um 15 % höhere AUC von Elbasvir und eine um 50 % höhere AUC von Grazoprevir ermittelt. Die populationspharmakokinetische Schätzung der Elbasvir- und Grazoprevir-Exposition war bei Menschen weißer Hautfarbe und bei Menschen schwarzer Hautfarbe bzw. Afro-Amerikanern vergleichbar. Diese Veränderungen sind nicht klinisch relevant; daher werden keine auf der Hautfarbe oder der ethnischen Abstammung basierenden Dosisanpassungen von Elbasvir/Grazoprevir empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren von Grazoprevir und Elbasvir für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet. Kanzerogenitätsstudien zu Elbasvir und Grazoprevir wurden nicht durchgeführt.

Embryofetale und postnatale Entwicklung

Elbasvir

Unter der Anwendung von Elbasvir bei Ratten bzw. Kaninchen wurden bis zu den höchsten getesteten Dosen (ungefähr das 9-Fache bzw. 17-Fache der Exposition beim Menschen) keine Nebenwirkungen auf die embryofetale oder postnatale Entwicklung hervorgerufen. Bei Ratten und Kaninchen passiert Elbasvir nachweislich die Plazenta. Elbasvir geht bei laktierenden Ratten in Konzentrationen in die Milch über,

die das 4-Fache der maternalen Plasmakonzentrationen betragen.

Grazoprevir

Unter der Anwendung von Grazoprevir bei Ratten bzw. Kaninchen wurden bis zu den höchsten getesteten Dosen (ungefähr das 79-Fache bzw. 39-Fache der Exposition beim Menschen) keine Nebenwirkungen auf die embryofetale oder postnatale Entwicklung hervorgerufen. Bei Ratten und Kaninchen passiert Grazoprevir nachweislich die Plazenta. Grazoprevir geht bei laktierenden Ratten in Konzentrationen in die Milch über, die weniger als das 1-Fache der maternalen Plasmakonzentrationen betragen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Natriumdodecylsulfat
Tocofersolan
Copovidon
Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (Ph.Eur.)
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Natriumchlorid
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Film-Überzug

Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Titandioxid
Triacetin
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Carnaubawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalpackung bis zur Verwendung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Tabletten sind in einem Umkarton verpackt, der zwei (2) Faltkarten aus Pappe enthält, wobei jede dieser Faltkarten aus Pappe zwei (2) Aluminiumblister zu jeweils 7 Tabletten enthält, die in diese Faltkarten eingeschiegelt sind. Die Gesamtmenge beträgt 28 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**ZEPATIER® 50 mg/100 mg Filmtabletten****7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/16/1119/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

22. Juli 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

FACH-9000208-0001

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt