

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

S-CCDS-MK5172A-T-092016

1. INDICACIONES Y USO

ZEPATIER está indicado para el tratamiento de la Hepatitis C crónica (VHC) en adultos causada por la infección por virus de los genotipos 1, 3 ó 4.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General

ZEPATIER es un producto de combinación fija de dos principios activos, que contiene 50 mg de elbasvir y 100 mg de grazoprevir en un solo comprimido. La dosis recomendada de ZEPATIER es de un comprimido tomado por vía oral una vez al día con o sin alimentos.

2.2 Adultos

Régimen del tratamiento y duración de la terapia

La tabla 1 a continuación proporciona el régimen y duración de tratamiento recomendado para ZEPATIER basado en la población de pacientes mono infectados y el genotipo en virus de la hepatitis C (VHC) y pacientes coinfectados con VHC/HIV-1, con o sin cirrosis.

Tabla 1: Regímenes de dosis y duraciones recomendadas para ZEPATIER en el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C en pacientes con o sin cirrosis

Tratamiento*	Duración
Sin experiencia de tratamiento previo o pacientes con experiencia de tratamiento previo que han recidivado †- Genotipo 1 ó 4	
ZEPATIER	12 semanas <i>(se puede considerar 8 semanas en pacientes con el genotipo 1b‡ sin experiencia de tratamiento previo y sin fibrosis o cirrosis significativa.§)</i>
Fracasos virológicos con tratamiento¶ en pacientes con experiencia de tratamiento previo†- Genotipo 1 ó 4	
Genotipo 1b‡ ZEPATIER	12 semanas
Genotipo 1a ó 4 ZEPATIER con ribavirina #,P	16 semanas
Sin experiencia de tratamiento previo — Genotipo 3	
— ZEPATIER con sofosbuvir	12 semanas

* Para las instrucciones de dosis específicas, remítase a la información para prescribir de los productos medicinales que se utilizan en combinación con ZEPATIER.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

[†]Pacientes con genotipo 1 ó 4 en quienes ha fracasado el tratamiento con peginterferón alfa + ribavirina o pacientes con genotipo 1 en quienes ha fracasado el tratamiento con peginterferón alfa + ribavirina + boceprevir, simeprevir, o telaprevir.

[‡]Incluye pacientes con subtipos del genotipo 1 conocidos distintos al 1a ó 1b.

[§]Pacientes sin fibrosis o cirrosis clínicamente significativa según lo determinado por biopsia hepática (es decir, METAVIR F0-F2) o por exámenes no invasivos.

[¶]Fracasos virológicos con tratamiento, son pacientes que han tenido una nula respuesta, respuesta parcial, avance o rebote virológico o intolerancia al tratamiento previo.

[#]En estudios clínicos, la dosis de ribavirina se basó en el peso (<66 kg = 800 mg/día, 66 a 80 kg = 1000 mg/día, 81 a 105 kg = 1200 mg/día, >105 kg = 1400 mg/día) administrada en dos dosis divididas con alimentos. Para más información sobre la administración y modificación de dosis de ribavirina, remítase a la información para prescribir de ribavirina.

[¶]Pacientes con insuficiencia renal severa (velocidad de filtración glomerular estimada [eGFR] <30 ml/min/1,73 m²) o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) deben recibir ZEPATIER sin ribavirina [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.5 Insuficiencia renal].

Dosis omitidas

En caso de omisión de una dosis de ZEPATIER y que está dentro de las 16 horas de la hora en que ZEPATIER es tomado habitualmente, el paciente debe recibir instrucciones de tomar ZEPATIER tan pronto sea posible y luego tomar la dosis siguiente de ZEPATIER a la hora habitual. Si han pasado más de 16 horas desde que ZEPATIER es tomado habitualmente, entonces el paciente debe recibir instrucciones de NO tomar la dosis omitida y de tomar la dosis siguiente de acuerdo al cronograma habitual de administración. El paciente debe recibir instrucciones de no tomar una dosis doble.

2.3 Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

2.4 Pacientes geriátricos

No se recomienda ajuste de dosis de ZEPATIER en pacientes geriátricos [ver 6 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 6.5 Uso geriátrico].

2.5 Insuficiencia renal

En pacientes con el genotipo 1 ó 4 con insuficiencia renal severa (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal en etapa terminal o ESRD (por sus siglas en inglés), incluyendo pacientes en diálisis, administrar ZEPATIER sin ribavirina de acuerdo a la duración del tratamiento en la tabla 1 [ver 6 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 6.8 Insuficiencia renal]. En los pacientes con el genotipo 1a ó 4 con insuficiencia renal severa o con ESRD que tuvieron fracaso al tratamiento previo durante la terapia con peginterferón alfa + ribavirina o terapia solo con interferón, es posible considerar una duración del tratamiento con ZEPATIER de 12 semanas.

2.6 Insuficiencia hepática

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). ZEPATIER está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) debido a una falta de experiencia clínica de seguridad y eficacia en esta población de pacientes y el aumento previsto de la concentración plasmática de grazoprevir. ZEPATIER está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) debido al aumento significativo previsto de la concentración

ZEPATIER (elbasvir y grazoprevir)
Comprimidos

S-CCDS-MK5172A-T-092016

REF: RF841446/16

REG. ISP N° F-23642/17

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

plasmática de grazoprevir [ver 3 *CONTRAINDICACIONES* y -6 *USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS*, 6.9 *Insuficiencia hepática*].

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se ha establecido en pacientes que esperan un trasplante hepático o en receptores de trasplante hepático. La concentración plasmática de grazoprevir aumenta si ZEPATIER se coadministra con ciclosporina. La coadministración con ciclosporina está contraindicada [ver 3 *CONTRAINDICACIONES*].

2.7 Coinfección VHC/VHB (Virus de Hepatitis B)

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se ha estudiado en pacientes coinfectados con VHC/VHB. Para las recomendaciones de administración de productos medicinales para VHB, ver 5 *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES*, 5.4 *Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con ZEPATIER*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

3. CONTRAINDICACIONES

ZEPATIER está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a elbasvir, grazoprevir o a cualquiera de sus componentes.

ZEPATIER está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) debido a falta de experiencia clínica de seguridad y eficacia en esta población de pacientes y el aumento previsto de la concentración plasmática de grazoprevir. ZEPATIER está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) debido al aumento significativo previsto de la concentración plasmática de grazoprevir y el mayor riesgo de elevaciones de alanino aminotransferasa (ALT) [ver 6 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 6.9 Insuficiencia hepática].

ZEPATIER está contraindicado con medicamentos que inhiben el polipéptido 1B de transporte de aniones orgánicos (OATP1B), que se conoce o espera que aumenten significativamente la concentración plasmática de grazoprevir tales como atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir o ciclosporina, debido al mayor riesgo de elevaciones de la ALT [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.4 Riesgo de reacciones adversas o efecto terapéutico menor debido a interacciones medicamentosas e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES].

ZEPATIER está contraindicado con medicamentos que son inductores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A), como fenitoína, carbamazepina, o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), o con efavirenz debido a reducciones significativas previstas de las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir y la pérdida de respuesta virológica [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.4 Riesgos de reacciones adversas o menor efecto terapéutico debido a interacciones medicamentosas e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES].

ZEPATIER está contraindicado con rifampina debido a un aumento significativo inicial de la concentración plasmática de grazoprevir en coadministración (debido a inhibición del OATP1B), seguido de disminuciones de las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir durante la coadministración continua (debido a inducción potente del CYP3A).

Si ZEPATIER es administrado con ribavirina o sofosbuvir, las contraindicaciones para ribavirina o sofosbuvir también se aplican a este régimen de combinación. Remítase a la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir para un listado de contraindicaciones de ribavirina o sofosbuvir.

4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

4.1 Mayor riesgo de elevaciones de ALT

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER con o sin ribavirina, <1% de los sujetos experimentó elevaciones de ALT desde los niveles normales a más de 5 veces el límite superior normal (ULN), generalmente en la semana 8 de tratamiento o después de ella. Las elevaciones de ALT fueron por lo general asintomáticas y la mayoría se resolvió continuando o finalizando el tratamiento. Porcentajes mayores de elevaciones tardías de ALT ocurrieron en mujeres (2% [11/652]), asiáticos (2% [4/165]), y sujetos ≥65 años de edad (2% [3/187]) [ver 7 REACCIONES ADVERSAS, 7.1 Experiencia de estudios clínicos].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Se deben realizar pruebas hepáticas de laboratorio antes del tratamiento, en la semana 8 de tratamiento y como esté clínicamente indicado. En los pacientes que reciben 16 semanas de tratamiento, se debe hacer pruebas hepáticas de laboratorio adicionales a la semana 12 de tratamiento.

- Los pacientes deben recibir instrucciones de consultar sin demora a su profesional de atención en salud –si ellos tienen un episodio de fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas o vómitos, ictericia o heces descoloridas.
- Considerar discontinuar ZEPATIER si los niveles de ALT permanecen persistentemente más altos que 10 veces el ULN.
- Discontinuar ZEPATIER si la elevación de ALT se acompaña de signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de bilirrubina conjugada, fosfatasas alcalinas o del INR.

4.2 Riesgos asociados con la combinación de ribavirina

Si ZEPATIER es administrado con ribavirina, las advertencias y precauciones de ribavirina, incluyendo la advertencia de evitar el embarazo, también se aplican a este régimen combinado. Remítase a la información para prescribir de ribavirina para un listado de advertencias y precauciones de ribavirina.

4.3 Riesgos asociados a la combinación con sofosbuvir

Si ZEPATIER se administra con sofosbuvir, las advertencias y precauciones de sofosbuvir también se aplican a este régimen de combinación. Remítase a la información para prescribir de sofosbuvir para un listado de advertencias y precauciones de ribavirina.

4.4 Riesgo de reacciones adversas o menor efecto terapéutico debido a interacciones medicamentosas

La coadministración de ZEPATIER y de inhibidores de OATP1B que se conoce o espera que aumenten en forma significativa las concentraciones plasmáticas de grazoprevir está contraindicada [ver 3 *CONTRAINDICACIONES* y 5 *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES*, 5.1 *Efectos de otros medicamentos sobre ZEPATIER*].

El uso concomitante de ZEPATIER e inductores potentes de CYP3A o efavirenz es posible que disminuya significativamente las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir y puede conducir a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. Por tanto, el uso de ZEPATIER con inductores potentes de CYP3A o efavirenz está contraindicado [ver 3 *CONTRAINDICACIONES*, *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES*, 5.1 *Efectos de otros medicamentos sobre ZEPATIER*].

El uso concomitante de ZEPATIER e inductores moderados de CYP3A es posible que disminuya significativamente las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir y puede conducir a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. Por tanto, el uso de ZEPATIER con inductores moderados de CYP3A no se recomienda [ver 5 –*INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES*, 5.1 *Efectos de otros medicamentos sobre ZEPATIER* y tabla 2].

El uso concomitante de ZEPATIER e inhibidores potentes de CYP3A aumenta las concentraciones de elbasvir y grazoprevir. La coadministración de ZEPATIER con ciertos inductores potentes de CYP3A no se recomienda [ver 5 –*INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES*, 5.1 *Efectos de otros medicamentos sobre ZEPATIER* y tabla 2].

Ver la tabla 2 de los pasos para evitar o manejar estas posibles y conocidas interacciones medicamentosas significativas, incluyendo las recomendaciones de dosis [ver 5 –*INTERACCIONES*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.3 Interacciones medicamentosas establecidas y otras potenciales]. Considere el potencial de interacciones medicamentosas antes y durante el tratamiento con ZEPATIER, revise los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con ZEPATIER y monitoree la aparición de reacciones adversas asociadas con el uso de medicamentos concomitantes [ver 5 —INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.3 Interacciones medicamentosas establecidas y otras potenciales].

5. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES

[Ver también 3 CONTRAINDICACIONES, 4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.4 Riesgo de reacciones adversas o de menor efecto terapéutico debido a interacciones medicamentosas].

Dado que ZEPATIER contiene elbasvir y grazoprevir, las interacciones que se han identificado con estos agentes en forma individual es posible que ocurran con ZEPATIER.

5.1 Efectos de otros medicamentos sobre ZEPATIER

Grazoprevir es un sustrato de transportadores OATP1B de medicamentos. Está contraindicada la coadministración de ZEPATIER con inhibidores de OATP1B que se conoce o espera que aumenten significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir [ver 3 CONTRAINDICACIONES].

Elbasvir y grazoprevir son sustratos de CYP3A y de gp-P. La coadministración de inductores potentes de CYP3A o efavirenz con ZEPATIER es posible que disminuya significativamente las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir, conduciendo a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. La coadministración de ZEPATIER con inductores potentes de CYP3A o efavirenz está contraindicada [ver 3 CONTRAINDICACIONES].

La coadministración de inductores moderados de CYP3A con ZEPATIER es posible que disminuya las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir, conduciendo a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. La coadministración de ZEPATIER con inductores moderados de CYP3A no se recomienda [Ver 4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.4 Riesgo de reacciones adversas o de menor efecto terapéutico debido a interacciones medicamentosas y tabla 2].

La coadministración de ZEPATIER con inhibidores potentes de CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir. La coadministración de ZEPATIER con ciertos inhibidores potentes de CYP3A no se recomienda [Ver 4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.4 Riesgo de reacciones adversas o de menor efecto terapéutico debido a interacciones medicamentosas y tabla 2]. La coadministración de ZEPATIER con inhibidores de gp-P se espera que tenga un efecto mínimo sobre las concentraciones plasmáticas de ZEPATIER.

5.2 Efectos de ZEPATIER sobre otros medicamentos

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de la proteína transportadora de medicamentos de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) a nivel intestinal en humanos y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de BCRP coadministrados. Elbasvir no es un inhibidor de CYP3A *in vitro* y grazoprevir es un inhibidor débil, pero no clínicamente relevante, de CYP3A, en humanos. Por tanto, no se requiere ajuste de dosis de los sustratos de CYP3A cuando son coadministrados con ZEPATIER.

Elbasvir produce inhibición intestinal mínima de la gp-P en humanos y grazoprevir no es un inhibidor de la gp-P *in vitro*. Por tanto, los sustratos de la gp-P pueden ser administrados sin ajuste de dosis cuando

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

son coadministrados con ZEPATIER. Elbasvir y grazoprevir no son inhibidores de OATP1B en humanos. No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ZEPATIER, como inhibidor de otras enzimas CYP, UGT1A1, esterasas (CES1, CES2 y CatA), transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3 y transportador de cationes orgánicos (OCT)2, y la administración de dosis múltiples de elbasvir o grazoprevir es improbable que induzca el metabolismo de medicamentos metabolizados por isoformas de CYP según los datos *in vitro*.

5.3 Interacciones medicamentosas establecidas y otras potenciales

Si se hacen ajustes de la dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con ZEPATIER, las dosis deben ser ajustadas nuevamente después que finalice la administración de ZEPATIER.

La tabla 2 proporciona un listado de las interacciones medicamentosas establecidas o potenciales clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con ya sea, ZEPATIER, los componentes de ZEPATIER (elbasvir [EBR] y grazoprevir [GZR]) como agentes individuales, o interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con ZEPATIER [Ver 4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.4 Riesgo de reacciones adversas o de menor efecto terapéutico debido a interacciones medicamentosas].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 2: Interacciones medicamentosas potencialmente significativas: Puede recomendarse modificación de la dosis basado en los resultados de los estudios de interacciones medicamentosas o interacciones previstas*

Clase de medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la concentración [†]	Comentario clínico
Antibiótico nafcillina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER con nafcillina, un inductor moderado de CYP3A es posible que disminuya las concentraciones de EBR y GZR, conduciendo a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. No se recomienda la coadministración.
Antimicóticos ketoconazol [‡]	↑ EBR ↑ GZR	El uso concomitante de ketoconazol sistémico y ZEPATIER aumenta la exposición de grazoprevir y puede incrementar el riesgo general de hepatotoxicidad; no se recomienda la coadministración de ketoconazol.
Antagonistas de endotelina: bosentan	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER con bosentan, un inductor moderado de CYP3A es posible que disminuya las concentraciones de EBR y GZR, conduciendo a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. No se recomienda la coadministración.
Inmunosupresores: tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La coadministración de ZEPATIER con tacrolimus sistémico aumenta las concentraciones de tacrolimus. Se recomienda monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en la sangre completa, de los cambios de la función renal y de los eventos adversos asociados a tacrolimus tras el inicio de la coadministración.
Medicamentos para VIH:		
etravirina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER con etravirina, un inductor moderado de CYP3A es posible que disminuya las concentraciones de EBR y GZR, conduciendo a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. No se recomienda la coadministración.
elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/fumarato de disoproxilo de tenofovir [‡] o alafenamida (combinación de dosis fija)	↑ EBR ↑ GZR	La coadministración de ZEPATIER con la combinación fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/fumarato de disoproxilo de tenofovir o alafenamida produjo aumento de las concentraciones de EBR y GZR. No se recomienda la coadministración con ZEPATIER.
Inhibidores de HMG-CoA reductasa[#]:		
atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	La coadministración de EBR y GZR con atorvastatina aumenta las concentraciones de atorvastatina. La dosis de atorvastatina no debe sobrepasar una dosis diaria de 20 mg cuando se coadministra con ZEPATIER [#] .
rosuvastatina [‡]	↑ rosuvastatina	La coadministración de EBR y GZR con rosuvastatina aumenta las concentraciones de rosuvastatina. La dosis de atorvastatina no debe sobrepasar una dosis diaria de 10 mg cuando se coadministra con ZEPATIER [#]
fluvastatina lovastatina simvastatina	↑ fluvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	No se ha estudiado la coadministración de ZEPATIER con estas estatinas pero puede aumentar las concentraciones de estas estatinas. La dosis de fluvastatina, lovastatina o simvastatina no debe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

		sobrepasar una dosis diaria de 20 mg cuando se coadministra con ZEPATIER.#.
Inhibidor de Quinasa sunitinib	↓ sunitinib	La coadministración de ZEPATIER con sunitinib puede aumentar las concentraciones de sunitinib que conducen a un mayor riesgo de eventos adversos asociados con sunitinib. Utilizar con precaución.
Agentes promotores del estado de vigilia: modafinil	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER con modafinil, un inductor moderado de CYP3A, es posible que disminuya las concentraciones de EBR y GZR, conduciendo a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. No se recomienda la coadministración.

* En esta tabla no se considera todo incluido.

†↓ = disminución, † = aumento.

‡Estas interacciones se han estudiado en adultos sanos.

#Ver 5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.4 Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con ZEPATIER para un listado de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sin interacciones clínicamente relevantes con ZEPATIER.

5.4 Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con ZEPATIER

Se evaluó la interacción entre los componentes de ZEPATIER (elbasvir o grazoprevir) o ZEPATIER y los siguientes medicamentos fueron evaluados en estudios clínicos, y no se necesitaron ajustes de dosis cuando ZEPATIER se utilizó con los siguientes medicamentos en forma individual: agentes reductores de ácido (inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores H2, antiácidos), buprenorfina/naloxona, digoxina, dolutegravir, metadona, micofenolato mofetilo, píldoras anticonceptivas orales, ligadores de fosfato, pitavastatina, pravastatina, prednisona, raltegravir, ribavirina, rilpivirina, fumarato de disoproxilo de tenofovir y sofosbuvir.

No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente relevantes cuando ZEPATIER es coadministrado con abacavir, emtricitabina, entecavir y lamivudina.

6. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Si ZEPATIER es coadministrado con rivabirina o sofosbuvir, la información de rivabirina o sofosbuvir con respecto a anticoncepción, pruebas de embarazo, embarazo, lactancia y fertilidad también se aplica a este regimen de combinación (para información adicional remítase a la información para prescribir del producto medicinal coadministrado).

6.1 Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con ZEPATIER en mujeres embarazadas. No se observó efectos sobre el desarrollo embrionario en ratas o ratones con exposiciones de elbasvir o grazoprevir más altas que las exposiciones en humanos a la dosis clínica recomendada. Dado que los estudios de reproducción no son siempre predictivos de la exposición humana, ZEPATIER debe ser utilizado durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

6.2 Madres en lactancia

No hay datos en humanos que evalúen si ZEPATIER es excretado en la leche materna humana. Elbasvir y grazoprevir son excretados en la leche de ratas en lactancia. Las concentraciones de elbasvir fueron

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

más altas y las concentraciones de grazoprevir fueron menores en la leche materna que en el plasma materno en ratas. No se observaron efectos sobre el desarrollo postnatal en ratas lactantes cuando las madres en lactancia fueron expuestas a elbasvir o grazoprevir.

Los beneficios en el desarrollo y en la salud de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre respecto de ZEPATIER y cualquier efecto adverso potencial sobre el hijo que está siendo amamantado o de la condición materna subyacente.

6.3 Fertilidad

No hay disponible información sobre el efecto de elbasvir y grazoprevir sobre la fertilidad. No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en ratas maduras con exposiciones de elbasvir o grazoprevir más altas que las exposiciones en humanos a la dosis clínica recomendada.

6.4 Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

6.5 Uso geriátrico

No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre los sujetos de 65 años o más y los sujetos más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos de más edad.

Se observaron concentraciones plasmáticas más altas de elbasvir y grazoprevir en sujetos de 65 años y más. No se recomienda ajuste de dosis de ZEPATIER en pacientes geriátricos.

6.6 Género

Se observaron concentraciones más altas de elbasvir y grazoprevir en mujeres en comparación a los hombres. No se recomienda ajuste de dosis de ZEPATIER basado en el género.

6.7 Raza

Se observaron concentraciones plasmáticas más altas de elbasvir y grazoprevir en asiáticos en comparación a blancos. No se recomienda ajuste de dosis de ZEPATIER basado en la raza/origen étnico.

6.8 Insuficiencia renal

No se recomienda ajuste de dosis de ZEPATIER en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. No se recomienda ajuste de dosis de ZEPATIER en pacientes que están en diálisis (incluyendo hemodiálisis o diálisis peritoneal).

En pacientes con insuficiencia renal severa (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) o con ESRD, incluyendo pacientes en diálisis, administrar ZEPATIER sin ribavirina [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.5 Insuficiencia renal].

6.9 Insuficiencia hepática

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

No se recomienda ajuste de dosis de ZEPATIER en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). ZEPATIER está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) debido a falta de experiencia clínica de seguridad y eficacia en esta población de pacientes y el aumento previsto de la concentración plasmática de grazoprevir de 5 veces. ZEPATIER está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) debido al aumento significativo previsto de la concentración plasmática de grazoprevir de 12 veces [ver 2 *DOSIS Y ADMINISTRACIÓN*, 2.6 *Insuficiencia hepática* y 3 *CONTRAINDICACIONES*].

6.10 Otros genotipos de VHC

No se ha establecido la eficacia de ZEPATIER en pacientes infectados con genotipos 2, 3, 5 y 6 del VHC [ver 1 *INDICACIONES Y USO*].

7. REACCIONES ADVERSAS

Si ZEPATIER es administrado con ribavirina o sofosbuvir, remítase a la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir para un listado de reacciones adversas asociadas a ribavirina o sofosbuvir.

7.1 Experiencia en estudios clínicos

Adultos

La seguridad de ZEPATIER fue evaluada basada en 2 estudios clínicos controlados con placebo y 8 estudios clínicos no controlados de fase 2 y 3 en aproximadamente 2.000 sujetos con hepatitis C crónica con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis).

Reacciones adversas en sujetos que reciben ZEPATIER solo

C-EDGE TN fue un estudio de fase 3 controlado con placebo en sujetos sin experiencia de tratamiento previo (TN). En la tabla 3 se presentan las reacciones adversas (eventos adversos evaluados por el investigador como causalmente relacionados, todos los grados) que ocurrieron en C-EDGE TN con una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con ZEPATIER durante 12 semanas. Ningún sujeto tratado con ZEPATIER o placebo tuvo reacciones adversas graves. La proporción de sujetos tratados con ZEPATIER o placebo que discontinuaron en forma permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue $< 1\%$ y 1% , respectivamente.

En la tabla 3 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron en un análisis combinado de estudios clínicos de fase 2 y 3 con una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con ZEPATIER durante 12 semanas. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. Ningún sujeto tratado con ZEPATIER tuvo reacciones adversas graves. La proporción de sujetos que discontinuaron en forma permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue $< 1\%$. El tipo y severidad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables a aquellas observadas en sujetos sin cirrosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos con infección crónica por hepatitis C tratados con ZEPATIER durante 12 semanas en C-EDGE TN o con ZEPATIER durante 12 semanas en estudios clínicos de fase 2 y 3 combinados

	C-EDGE TN		Agrupados*
	ZEPATIER N=316 % (n) 12 semanas	Placebo N=105 % (n) 12 semanas	ZEPATIER N=834 % (n) 12 semanas
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	10% (31)	9% (9)	10% (86)
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	4% (14)	5% (5)	5% (43)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración			
Fatiga	11% (35)	10% (10)	11% (94)

*Incluye C-WORTHY, C-SCAPE, C-SALT, C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE y P058

El tipo y severidad de las reacciones adversas fueron comparables entre los sujetos tratados con 8, 12 ó 16 semanas de ZEPATIER.

Reacciones adversas en sujetos que reciben ZEPATIER y ribavirina

C-EDGE TE fue un estudio abierto de fase 3 en sujetos con experiencia previa de tratamiento (TE) En la tabla 4 se presentan las reacciones adversas con una frecuencia $\geq 5\%$ que ocurrieron en C-EDGE TE en sujetos tratados con ZEPATIER con ribavirina durante 16 semanas. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. La proporción de sujetos tratados con ZEPATIER con ribavirina con reacciones adversas graves fue $<1\%$. La proporción de sujetos que discontinuaron en forma permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue 2%. El tipo y severidad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables a aquellas observadas en sujetos sin cirrosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos con infección crónica por hepatitis C tratados con ZEPATIER + ribavirina durante 16 semanas en C-EDGE TE

	C-EDGE TE ZEPATIER + Ribavirina N=106 % (n) 16 semanas
Trastornos de la sangre y sistema linfático	
Anemia	16% (17)
Disminución de hemoglobina	7% (7)
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	6% (6)
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	17% (18)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Disnea	8% (9)
Disnea del ejercicio	6% (6)
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas	12% (13)
Dispepsia	6% (6)
Vómitos	6% (6)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	
Prurito	9% (10)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Mialgia	6% (6)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Fatiga	25% (27)
Astenia	8% (9)

Anormalidades de laboratorio en sujetos que recibieron ZEPATIER con o sin ribavirina

Elevaciones tardías de la ALT sérica

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER con o sin ribavirina, independientemente de la duración del tratamiento, $<1\%$ (13/1690) de los sujetos tuvo elevaciones de ALT desde los niveles normales a mayores a 5 veces el ULN, generalmente a la semana 8 de tratamiento o posterior a ella (tiempo de inicio medio 10 semanas, rango 6-12 semanas). Estas elevaciones de ALT tardías fueron corrientemente asintomáticas. La mayoría de las elevaciones de ALT se resolvieron continuando el tratamiento con ZEPATIER o después de finalizar el tratamiento [ver 4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Mayor riesgo de elevaciones de ALT]. La frecuencia de elevaciones de ALT tardías fue mayor en sujetos con concentración plasmática más alta de grazoprevir [ver 5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.1 Efectos de otros medicamentos sobre ZEPATIER]. La incidencia de elevaciones de ALT tardías no fue modificada por la duración del tratamiento. La cirrosis no fue un factor de riesgo para elevaciones de ALT tardías.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Elevaciones de la bilirrubina sérica

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER con o sin ribavirina, independientemente de la duración del tratamiento, se observaron elevaciones de la bilirrubina mayores a 2,5 veces ULN en 6% de los sujetos que recibieron ZEPATIER con ribavirina en comparación a <1% en aquellos que recibieron ZEPATIER solo. Estas elevaciones de la bilirrubina fueron predominantemente de la bilirrubina indirecta y por lo general se observaron asociadas a la coadministración de ribavirina. Las elevaciones de la bilirrubina no se asociaron corrientemente a elevaciones de la ALT sérica.

Disminución de la hemoglobina

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER con o sin ribavirina, el cambio medio desde el inicio en los niveles de hemoglobina en sujetos tratados con ZEPATIER durante 12 semanas fue -0,3 g/dl y con ZEPATIER con ribavirina durante 16 semanas fue de aproximadamente -2,2 g/dl. La hemoglobina disminuyó durante las primeras 8 semanas de tratamiento, permaneció baja durante el resto del tratamiento y se normalizó a los niveles iniciales durante el seguimiento. Menos del 1% de los sujetos tratados con ZEPATIER con ribavirina tuvo niveles de hemoglobina bajos de menos de 8,5 g/dl durante el tratamiento. Ningún sujeto tratado solo con ZEPATIER tuvo un nivel de hemoglobina menor a 8,5 g/dl.

ZEPATIER en sujetos con coinfección VHC/VIH-1

ZEPATIER Y ZEPATIER con ribavirina fueron evaluados en 298 sujetos con coinfección VHC/VIH-1. El tipo y severidad de las reacciones adversas en sujetos con coinfección VHC/VIH-1 fueron comparables a sujetos sin coinfección VHC/VIH-1. Una mediana del aumento del recuento de células T CD4+ de 32 células/mm³ se observó al final de las 12 semanas de tratamiento con ZEPATIER solo. Una mediana de la disminución del recuento de células T CD4+ de 135 células/mm³ se observó al final de las 16 semanas de tratamiento con ZEPATIER con ribavirina. Ningún sujeto tuvo una infección oportunista relacionada a SIDA.

ZEPATIER en sujetos con nefropatía crónica avanzada.

La seguridad de elbasvir y grazoprevir en comparación a placebo en sujetos con nefropatía crónica avanzada (insuficiencia renal severa o ERSD, incluyendo pacientes en diálisis) e infección crónica por hepatitis C de genotipo 1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) fue evaluada en 235 sujetos (C-SURFER). En la tabla 5 se presentan las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia ≥5% en sujetos tratados con ZEPATIER durante 12 semanas. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. La proporción de sujetos tratados con ZEPATIER o placebo con reacciones adversas graves fue 0% y <1%, respectivamente, y 0% y 3% de los sujetos discontinuaron en forma permanente el tratamiento debido a reacciones adversas en cada grupo de tratamiento.

Tabla 5: Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia ≥5% en sujetos con nefropatía crónica avanzada e infección crónica por hepatitis C tratados con ZEPATIER en C-SURFER

	ZEPATIER N=122 % (n) 12 semanas	Placebo N=113 % (n) 12 semanas
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	11% (14)	5% (6)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	11% (14)	8% (9)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	5% (6)	8% (9)

Reacciones adversas en sujetos que recibieron ZEPATIER con sofosbuvir

La seguridad de ZEPATIER con sofosbuvir en sujetos sin experiencia de tratamiento previo con infección crónica por hepatitis C fue evaluada en 143 sujetos (C-SWIFT). Ninguna reacción adversa fue informada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZEPATIER COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

con una frecuencia mayor a 5%. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en $\geq 2\%$ de los sujetos fueron náuseas (2%) y cefalea (3%). Ningún sujeto tratado con ZEPATIER con sofosbuvir tuvo reacciones adversas graves y ningún sujeto discontinuó en forma permanente el tratamiento debido a reacciones adversas.

8. SOBREDOSIS

La experiencia de sobredosis con ZEPATIER en humanos es limitada. No existe un antídoto específico para la sobredosis de ZEPATIER. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea monitoreado para cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y sea instituido tratamiento sintomático apropiado.

La hemodiálisis no elimina elbasvir o grazoprevir dado que elbasvir y grazoprevir se unen en alta proporción a las proteínas plasmáticas.

9. DATOS FARMACÉUTICOS

9.1 Composición

ZEPATIER es un comprimido de combinación de dosis fija que contiene elbasvir y grazoprevir para administración oral.

Elbasvir es un inhibidor de NS5A del VHC y grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC

Ingredientes activos

Cada comprimido contiene 50 mg de elbasvir y 100 mg de grazoprevir.

Ingredientes inactivos (listado de excipientes)

-De acuerdo a lo aprobado en registro sanitario autorizado.

9.2 Almacenaje

Precauciones especiales de almacenaje

Almacenar ZEPATIER en el envase blíster original a no más de 30 °C hasta su uso, para proteger de la humedad.