

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zepatier 50 mg/100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg elbasvir en 100 mg grazoprevir.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 87,02 mg lactose (als monohydraat) en 69,85 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Beige, ovale tablet van 21 mm x 10 mm met aan één kant '770' ingeslagen en aan de andere kant glad.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zepatier is geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassen en pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder die ten minste 30 kg wegen (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

Zie rubrieken 4.4 en 5.1 voor informatie over de activiteit specifiek gericht tegen het genotype van het hepatitis C-virus (HCV).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Zepatier moet worden ingesteld en opgevolgd door een arts met ervaring in het behandelen van patiënten met CHC.

Dosering

De aanbevolen dosering is één tablet eenmaal per dag.

Aanbevolen behandelingsduur en schema's zijn weergegeven in tabel 1 hieronder (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

Tabel 1: Aanbevolen Zepatier-therapie voor behandeling van chronische hepatitis C-infectie bij patiënten met of zonder gecompenseerde cirrose (alleen Child-Pugh-klasse A)

HCV-genotype	Behandeling en duur
1a	Zepatier gedurende 12 weken Zepatier gedurende 16 weken plus ribavirine ^A moet worden overwogen bij patiënten met HCV-RNA-niveau bij baseline > 800.000 IE/ml en/of de aanwezigheid van specifieke NS5A-polymorfismen die minstens een 5-voudige reductie in activiteit van elbasvir veroorzaken om het risico op falen van de behandeling te verminderen (zie rubriek 5.1).

HCV-genotype	Behandeling en duur
1b	Zepatier gedurende 12 weken
4	Zepatier gedurende 12 weken Zepatier gedurende 16 weken plus ribavirine ^A moet worden overwogen bij patiënten met HCV%-RNA-niveau bij baseline > 800.000 IE/ml om het risico op falen van de behandeling te verminderen (zie rubriek 5.1).

^A In klinische onderzoeken bij volwassenen was de dosis ribavirine gebaseerd op het gewicht (< 66 kg = 800 mg/dag, 66 tot en met 80 kg = 1000 mg/dag, 81 tot en met 105 kg = 1200 mg/dag, > 105 kg = 1400 mg/dag) toegediend in twee aparte doses met voedsel.

Voor specifieke doseringsvoorschriften voor ribavirine, inclusief dosisaanpassing, raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor ribavirine.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd dat indien binnen 4 uur na toediening van de dosis braken optreedt, er tot 8 uur voor de volgende dosis een extra tablet kan worden ingenomen. Als er meer dan 4 uur na toediening van de dosis sprake is van braken, hoeft er geen extra dosis te worden gebruikt.

Wanneer een dosis Zepatier wordt vergeten en er nog geen 16 uur verstreken zijn sinds het tijdstip waarop Zepatier gewoonlijk wordt genomen, moet de patiënt worden geïnstrueerd Zepatier zo snel mogelijk in te nemen en de volgende dosis Zepatier op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Als er meer dan 16 uur zijn verstreken sinds het tijdstip waarop Zepatier gewoonlijk wordt genomen, moet de patiënt worden geïnstrueerd de vergeten dosis NIET in te nemen en de volgende dosis in te nemen volgens het gebruikelijke doseringsschema. Patiënten moeten worden geïnstrueerd geen dubbele dosis te nemen.

Ouderen

Bij ouderen is geen dosisaanpassing van Zepatier nodig (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis en terminale nierinsufficiëntie (ESRD)

Bij patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Zepatier nodig (inclusief patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse krijgen) (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) is geen dosisaanpassing van Zepatier nodig. Zepatier is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B of C) (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

De veiligheid en werkzaamheid van Zepatier zijn niet vastgesteld bij levertransplantatiepatiënten.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrie patiënten van 12 jaar en ouder die ten minste 30 kg wegen is geen dosisaanpassing van Zepatier nodig.

De veiligheid en werkzaamheid van Zepatier bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B of C) (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Gelijktijdige toediening met remmers van organische anion-transporterende polypeptide 1B (OATP1B) zoals rifampicine, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat of ciclosporine (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met inductoren van cytochroom-P450-3A (CYP3A) of P-glycoproteïne (P-gp), zoals efavirenz, fenytoïne, carbamazepine, bosentan, etravirine, modafinil of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verhoogde ALAT-waarden

Het percentage late ALAT-verhogingen tijdens behandeling is direct gerelateerd aan de plasmablootstelling aan grazoprevir. Tijdens klinische onderzoeken met Zepatier met of zonder ribavirine ondervond < 1 % van de proefpersonen een verhoging van ALAT ten opzichte van de normale waarden tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) (zie rubriek 4.8). Hogere percentages late ALAT-verhogingen traden op bij vrouwen (2 % [11/652]), Aziaten (2 % [4/165]) en proefpersonen ≥ 65 jaar (2 % [3/187]) (zie rubrieken 4.8 en 5.2). Deze late ALAT-verhogingen traden over het algemeen op in of na behandelingsweek 8.

Er moeten laboratoriumtesten van de lever worden uitgevoerd vóór de behandeling, in behandelingsweek 8 en wanneer klinisch geïndiceerd. Voor patiënten die 16 weken behandeling krijgen, moeten aanvullende laboratoriumtesten van de lever worden uitgevoerd in behandelingsweek 12.

- Patiënten moeten worden geïnstrueerd onmiddellijk hun professionele zorgverlener te raadplegen wanneer ze voor het eerst last krijgen van vermoeidheid, zwakte, gebrek aan eetlust, misselijkheid en braken, geelzucht of verkleurde ontlasting.
- Stopzetting van de behandeling met Zepatier moet worden overwogen als is vastgesteld dat de ALAT-waarden meer dan 10 maal hoger zijn dan de ULN.
- Stop de behandeling met Zepatier als de verhoging van de ALAT-waarden gepaard gaat met verschijnselen of symptomen van leverontsteking of verhoogd geconjugeerd bilirubine, alkalische fosfatase of 'international normalised ratio' (INR).

Genotype-specifieke activiteit

De werkzaamheid van Zepatier is niet aangetoond bij HCV-genotypen 2, 3, 5 en 6. Zepatier wordt niet aanbevolen bij patiënten die met deze genotypen zijn geïnfecteerd.

Herbehandeling

De werkzaamheid van Zepatier bij patiënten die eerder aan Zepatier of aan geneesmiddelen van dezelfde klasse als die van Zepatier zijn blootgesteld (NS5A-remmers of NS3/4A-remmers, behalve telaprevir, simeprevir, boceprevir) is niet aangetoond (zie rubriek 5.1).

Interacties met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van Zepatier en OATP1B-remmers is gecontra-indiceerd omdat het de plasmaconcentraties van grazoprevir significant kan verhogen.

Het gelijktijdig gebruik van Zepatier en CYP3A-of P-gp-inductoren is gecontra-indiceerd omdat het de plasmaconcentraties van elbasvir en grazoprevir significant kan verlagen en kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van Zepatier (zie rubrieken 4.3, 4.5 en 5.2).

Het gelijktijdig gebruik van Zepatier en sterke CYP3A-remmers verhoogt de elbasvir- en grazoprevirconcentraties en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige infectie met HCV/HBV (hepatitis B-virus)

Gevalen van reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV), waarvan enkele met fatale afloop, zijn gemeld gedurende of na behandeling met directwerkende antivirale middelen. Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten op HBV gescreend te worden. Patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie lopen risico op HBV-activatie en dienen daarom zorgvuldig gecontroleerd en behandeld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

Gebruik bij diabetespatiënten

Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen/DAA's kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglycemie. De bloedsuikerspiegels van diabetespatiënten die beginnen met een behandeling met DAA's moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden, vooral tijdens de eerste drie maanden, en indien nodig moet de diabetesmedicatie worden aangepast. Wanneer een behandeling met DAA's wordt gestart, moet de arts die verantwoordelijk is voor de diabeteszorg van de patiënt, worden geïnformeerd.

Pediatrische patiënten

Zepatier is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Hulpstoffen

Zepatier bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Zepatier bevat 69,85 mg natrium per tablet, overeenkomend met 3,5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijkheid voor andere geneesmiddelen om invloed uit te oefenen op Zepatier

Grazoprevir is een substraat van OATP1B-geneesmiddeltransporteiwitten. Gelijktijdige toediening van Zepatier met geneesmiddelen die OATP1B-transporteiwitten remmen, is gecontra-indiceerd omdat het kan resulteren in een significante verhoging van de plasmaconcentratie van grazoprevir (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Elbasvir en grazoprevir zijn substraten van CYP3A en P-gp. Gelijktijdige toediening van inductoren van CYP3A of P-gp met Zepatier is gecontra-indiceerd omdat het de plasmaconcentraties van elbasvir en grazoprevir kan verlagen, wat kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van Zepatier (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Gelijktijdige toediening van Zepatier en sterke CYP3A-remmers verhoogt de plasmaconcentraties van elbasvir en grazoprevir en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen (zie tabel 2 en rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van Zepatier met P-gp-remmers zal naar verwachting een minimaal effect hebben op de plasmaconcentraties van Zepatier.

De mogelijkheid voor grazoprevir om een substraat voor het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) te zijn kan niet worden uitgesloten.

Mogelijkheid voor Zepatier om invloed uit te oefenen op andere geneesmiddelen

Elbasvir en grazoprevir zijn remmers van het geneesmiddeltransporteiwit BCRP op intestinaal niveau bij de mens en kunnen de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende BCRP-substraten verhogen. Elbasvir is *in vitro* geen CYP3A-remmer en grazoprevir is een zwakke CYP3A-remmer bij de mens. Gelijktijdige toediening met grazoprevir resulteerde niet in klinisch relevante verhogingen in

blootstellingen aan CYP3A-substraten. Daarom is er geen dosisaanpassing vereist voor CYP3A-substraten wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met Zepatier.

Elbasvir zorgt voor een minimale intestinale P-gp-remming bij de mens en leidt met een stijging van 11 % van de plasma-AUC, niet tot klinisch relevante verhogingen in de concentraties van digoxine (een P-gp-substraat). Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat grazoprevir geen P-gp-remmer is. Elbasvir en grazoprevir zijn geen OATP1B-remmers bij de mens. Op basis van *in-vitro*-gegevens worden er geen klinisch significante interacties verwacht met Zepatier als remmer van andere CYP-enzymen, UGT1A1, esterasen (CES1, CES2 en CatA), OAT1, OAT3 en OCT2. Op basis van *in-vitro*-gegevens kan de mogelijkheid dat grazoprevir BSEP remt niet worden uitgesloten. Op basis van *in-vitro*-gegevens leidt toediening van meerdere doses elbasvir of grazoprevir waarschijnlijk niet tot inductie van het metabolisme van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP-isovormen.

Patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten

Aangezien de leverfunctie tijdens de behandeling met Zepatier mogelijk verandert, wordt nauwlettende controle van de waarden van de internationale genormaliseerde ratio (INR) aanbevolen.

Impact van DAA-behandeling op geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door de lever

De zwakke remming door grazoprevir van CYP3A kan de niveaus van CYP3A-substraten verhogen. Bovendien kunnen de plasmaconcentraties van geneesmiddelen die CYP3A-substraten zijn verlaagd worden door verbetering van de leverfunctie tijdens DAA-behandeling, wat gerelateerd is aan klaring van HCV. Daarom kunnen nauwlettende controle en mogelijke dosisaanpassing van CYP3A-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. calcineurine remmers) nodig zijn tijdens de behandeling, aangezien geneesmiddelspiegels kunnen veranderen (zie tabel 2).

Interacties tussen Zepatier en andere geneesmiddelen

Tabel 2 geeft een lijst weer van vastgestelde of mogelijke geneesmiddelinteracties. Een pijl omhoog ‘↑’ of pijl omlaag ‘↓’ betekent een verandering in blootstelling welke opvolging of een dosisaanpassing vereist van die medicatie, of de gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen of is gecontra-indiceerd. Een horizontale pijl ‘↔’ betekent geen klinisch relevante verandering in blootstelling.

De beschreven geneesmiddelinteracties zijn gebaseerd op resultaten van onderzoeken die werden uitgevoerd met óf Zepatier óf met elbasvir (EBR) en grazoprevir (GZR) als individuele middelen, of zijn verwachte geneesmiddelinteracties die kunnen optreden met elbasvir of grazoprevir. De tabel is niet allesomvattend.

Tabel 2: Interacties en doseringsaanbevelingen met andere geneesmiddelen

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C ₁₂ of C ₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
ZUURREDUCERENDE MIDDELEN		
<i>H₂-receptorantagonisten</i>		
Famotidine (20 mg enkelvoudige dosis)/elbasvir (50 mg enkelvoudige dosis)/ grazoprevir (100 mg enkelvoudige dosis)	↔ 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)	Er is geen dosisaanpassing vereist.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C ₁₂ of C ₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
<i>Protonpompremmers</i>		
Pantoprazol (40 mg eenmaal daags)/elbasvir (50 mg enkelvoudige dosis)/grazoprevir (100 mg enkelvoudige dosis)	↔ 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)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
<i>Antacida</i>		
Aluminium- of magnesiumhydroxide; calciumcarbonaat	Interactie niet onderzocht. <i>Verwacht:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Er is geen dosisaanpassing vereist.
ANTIARITMICA		
Digoxine (0,25 mg enkelvoudige dosis)/ elbasvir (50 mg eenmaal daags)	↔ Digoxine AUC 1,11 (1,02, 1,22) C _{max} 1,47 (1,25, 1,73) (P-gp-remming)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
ANTICOAGULANTIA		
Dabigatranetexilaat	Interactie niet onderzocht. <i>Verwacht:</i> ↑ Dabigatran (P-gp-remming)	Dabigatranconcentraties kunnen worden verhoogd wanneer gelijktijdig toegediend met elbasvir, met een mogelijk verhoogd risico op bloeding. Klinische en laboratoriumcontrole wordt aanbevolen.
Vitamine K-antagonisten	Interactie niet onderzocht.	Nauwlettende controle van INR wordt aanbevolen bij alle vitamine K-antagonisten. Dat is vanwege leverfunctieveranderingen tijdens de behandeling met Zepatier.
ANTICONVULSIVA		
Carbamazepine Fenytoïne	Interactie niet onderzocht. <i>Verwacht:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A of P-gp-inductie)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max}, C₁₂ of C₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
ANTISCHIMMELMIDDELEN		
Ketoconazol		
(400 mg oraal eenmaal daags)/ elbasvir (50 mg enkelvoudige dosis)	↔ Elbasvir AUC 1,80 (1,41, 2,29) C _{max} 1,29 (1,00, 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37, 2,60)	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
(400 mg oraal eenmaal daags)/ grazoprevir (100 mg enkelvoudige dosis)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42, 3,76) C _{max} 1,13 (0,77, 1,67) (CYP3A-remming)	
ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN		
Rifampicine		
(600 mg IV enkelvoudige dosis)/ elbasvir (50 mg enkelvoudige dosis)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06, 1,40) C _{max} 1,41 (1,18, 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12, 1,53)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
(600 mg IV enkelvoudige dosis)/ grazoprevir (200 mg enkelvoudige dosis)	↑ 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-remming)	
(600 mg oraal enkelvoudige dosis)/ elbasvir (50 mg enkelvoudige dosis)	↔ 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 oraal enkelvoudige dosis)/ grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↑ 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-remming)	
(600 mg oraal eenmaal daags)/ grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↔ 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-remming en CYP3A-inductie)	
ANTIASTMATICA		
Montelukast (10 mg enkelvoudige dosis)/grazoprevir (200 mg enkelvoudige dosis)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01, 1,20) C _{max} 0,92 (0,81, 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25, 1,56)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
ENDOTHELINANTAGONIST		
Bosentan	Interactie niet onderzocht. <i>Verwacht:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- of P-gp-inductie)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C ₁₂ of C ₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
HCV ANTIVIRALE MIDDELEN		
Sofosbuvir (400 mg enkelvoudige dosis sofosbuvir)/ elbasvir (50 mg eenmaal daags)/ grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↔ 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)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
KRUIDENSUPPLEMENTEN		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interactie niet onderzocht. <i>Verwacht:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- of P-gp-inductie)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
HBV EN HIV ANTIVIRALE MIDDELEN: NUCLEOSIDE REVERSE-TRANSCRIPTASE-REMMERS		
Tenofovirdisoproxilfumaraat		
(300 mg eenmaal daags)/elbasvir (50 mg eenmaal daags)	↔ 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)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
(300 mg eenmaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↔ 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 eenmaal daags)/elbasvir (50 mg eenmaal daags)/grazoprevir (100 mg eenmaal daags)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20, 1,35) C _{max} 1,14 (0,95, 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09, 1,40)	
Lamivudine Abacavir Entecavir	Interactie niet onderzocht. <i>Verwacht:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudine ↔ Abacavir ↔ Entecavir	Er is geen dosisaanpassing vereist.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C ₁₂ of C ₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
Emtricitabine (200 mg eenmaal daags)	Interactie onderzocht met elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir -disoproxilfumaraat (vaste-dosiscombinatie). ↔ Emtricitabine AUC 1,07 (1,03, 1,10) C _{max} 0,96 (0,90, 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13, 1,25)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
HIV ANTIVIRALE MIDDELEN: PROTEASEREMMERS		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg eenmaal daags)/ritonavir (100 mg eenmaal daags)/elbasvir (50 mg eenmaal daags)	↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07, 5,56) C _{max} 4,15 (3,46, 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51, 7,54) (combinatie van mechanismen inclusief CYP3A-remming) ↔ Atazanavir AUC 1,07 (0,98, 1,17) C _{max} 1,02 (0,96, 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02, 1,29)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
(300 mg eenmaal daags)/ritonavir (100 mg eenmaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78, 14,39) C _{max} 6,24 (4,42, 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96, 17,02) (combinatie van OATP1B-en CYP3A-remming) ↔ Atazanavir AUC 1,43 (1,30, 1,57) C _{max} 1,12 (1,01, 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13, 2,34)	
Darunavir/ritonavir		
(600 mg tweemaal daags)/ritonavir (100 mg tweemaal daags)/elbasvir (50 mg eenmaal daags)	↔ 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)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
(600 mg tweemaal daags)/ritonavir (100 mg tweemaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92, 9,51) C _{max} 5,27 (4,04, 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33, 10,24) (combinatie van OATP1B-en CYP3A-remming) ↔ Darunavir AUC 1,11 (0,99, 1,24) C _{max} 1,10 (0,96, 1,25) C ₁₂ 1,00 (0,85, 1,18)	

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C ₁₂ of C ₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
Lopinavir/ritonavir		
(400 mg tweemaal daags)/ritonavir (100 mg tweemaal daags)/elbasvir (50 mg eenmaal daags)	<p>↑ Elbasvir AUC 3,71 (3,05, 4,53) C_{max} 2,87 (2,29, 3,58) C₂₄ 4,58 (3,72, 5,64)</p> <p>(combinatie van mechanismen inclusief CYP3A-remming)</p> <p>↔ Lopinavir AUC 1,02 (0,93, 1,13) C_{max} 1,02 (0,92, 1,13) C₁₂ 1,07 (0,97, 1,18)</p>	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
(400 mg tweemaal daags)/ritonavir (100 mg tweemaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	<p>↑ Grazoprevir AUC 12,86 (10,25, 16,13) C_{max} 7,31 (5,65, 9,45) C₂₄ 21,70 (12,99, 36,25)</p> <p>(combinatie van OATP1B-en CYP3A-remming)</p> <p>↔ Lopinavir AUC 1,03 (0,96, 1,16) C_{max} 0,97 (0,88, 1,08) C₁₂ 0,97 (0,81, 1,15)</p>	
Saquinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	<p>Interactie niet onderzocht. <i>Verwacht:</i> ↑ Grazoprevir</p> <p>(combinatie van mechanismen inclusief CYP3A-remming)</p>	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
HIV ANTIVIRALE MIDDELEN: NIET-NUCLEOSIDE HIV-REVERSE-TRANSCRIPTASE-REMMERS		
Efavirenz		
(600 mg eenmaal daags)/elbasvir (50 mg eenmaal daags)	<p>↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36, 0,59) C_{max} 0,55 (0,41, 0,73) C₂₄ 0,41 (0,28, 0,59)</p> <p>(CYP3A- of P-gp-inductie)</p> <p>↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78, 0,86) C_{max} 0,74 (0,67, 0,82) C₂₄ 0,91 (0,87, 0,96)</p>	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
(600 mg eenmaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	<p>↓Grazoprevir AUC 0,17 (0,13, 0,24) C_{max} 0,13 (0,09, 0,19) C₂₄ 0,31 (0,25, 0,38)</p> <p>(CYP3A- of P-gp-inductie)</p> <p>↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96, 1,05) C_{max} 1,03 (0,99, 1,08) C₂₄ 0,93 (0,88, 0,98)</p>	

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C ₁₂ of C ₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
Etravirine	Interactie niet onderzocht. <i>Verwacht:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- of P-gp-inductie)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Rilpivirine (25 mg eenmaal daags)/elbasvir (50 mg eenmaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↔ 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) ↔ Rilpivirine AUC 1,13 (1,07, 1,20) C _{max} 1,07 (0,97, 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09, 1,23)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
HIV ANTIVIRALE MIDDELEN: INTEGRASE-STRAND-TRANSFERREMMERS		
Dolutegravir (50 mg enkelvoudige dosis)/elbasvir (50 mg eenmaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↔ 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)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Raltegravir (400 mg enkelvoudige dosis)/elbasvir (50 mg enkelvoudige dosis)	↔ 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)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
(400 mg tweemaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↔ 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 (1,08, 2,00)	

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C ₁₂ of C ₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
HIV ANTIVIRALE MIDDELEN: OVERIGE		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat (vaste-dosiscombinatie)		
elvitegravir (150 mg eenmaal daags)/cobicistat (150 mg eenmaal daags)/emtricitabine (200 mg eenmaal daags)/tenofoviridisoproxilfumaraat (300 mg eenmaal daags)/elbasvir (50 mg eenmaal daags)/grazoprevir (100 mg eenmaal daags)	↑ 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 en OATP1B-remming) ↑ 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 en OATP1B-remming) ↔ 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) ↔ Emtricitabine 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)	Gelijktijdige toediening met Zepatier is gecontra-indiceerd.
HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS		
Atorvastatine		
(20 mg enkelvoudige dosis)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↑ Atorvastatine AUC 3,00 (2,42, 3,72) C _{max} 5,66 (3,39, 9,45) (voornamelijk veroorzaakt door BCRP-remming in de darm) ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97, 1,64) C _{max} 1,26 (0,83, 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00, 1,23)	De dosis atorvastatine mag de dagelijkse dosis van 20 mg niet overschrijden bij gelijktijdige toediening met Zepatier.
(10 mg enkelvoudige dosis)/ elbasvir (50 mg eenmaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↑ Atorvastatine AUC 1,94 (1,63, 2,33) C _{max} 4,34 (3,10, 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17, 0,26)	

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C ₁₂ of C ₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
Rosuvastatine		
(10 mg enkelvoudige dosis)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	<p>↑ Rosuvastatine AUC 1,59 (1,33, 1,89) C_{max} 4,25 (3,25, 5,56) C₂₄ 0,80 (0,70, 0,91)</p> <p>(BCRP-remming in de darm)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94, 1,44) C_{max} 1,13 (0,77, 1,65) C₂₄ 0,93 (0,84, 1,03)</p>	De dosis rosuvastatine mag de dagelijkse dosis van 10 mg niet overschrijden bij gelijktijdige toediening met Zepatier.
(10 mg enkelvoudige dosis)/ elbasvir (50 mg eenmaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	<p>↑ Rosuvastatine AUC 2,26 (1,89, 2,69) C_{max} 5,49 (4,29, 7,04) C₂₄ 0,98 (0,84, 1,13)</p> <p>(BCRP-remming in de darm)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 1,09 (0,98, 1,21) C_{max} 1,11 (0,99, 1,26) C₂₄ 0,96 (0,86, 1,08)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,01 (0,79, 1,28) C_{max} 0,97 (0,63, 1,50) C₂₄ 0,95 (0,87, 1,04)</p>	
Fluvastatine Lovastatine Simvastatine	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p><i>Verwacht:</i></p> <p>↑ Fluvastatine (voornamelijk veroorzaakt door BCRP-remming in de darm)</p> <p>↑ Lovastatine (CYP3A-remming)</p> <p>↑ Simvastatine (voornamelijk veroorzaakt door BCRP-remming in de darm en CYP3A-remming)</p>	De dosis fluvastatine, lovastatine of simvastatine mag de dagelijkse dosis van 20 mg niet overschrijden bij gelijktijdige toediening met Zepatier.
Pitavastatine (1 mg enkelvoudige dosis)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	<p>↔ Pitavastatine AUC 1,11 (0,91, 1,34) C_{max} 1,27 (1,07, 1,52)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,70, 0,95) C_{max} 0,72 (0,57, 0,92) C₂₄ 0,91 (0,82, 1,01)</p>	Er is geen dosisaanpassing vereist.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C ₁₂ of C ₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
Pravastatine (40 mg enkelvoudige dosis)/ elbasvir (50 mg eenmaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	<p>↔ Pravastatine AUC 1,33 (1,09, 1,64) C_{max} 1,28 (1,05, 1,55)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93, 1,02) C_{max} 0,97 (0,89, 1,05) C₂₄ 0,97 (0,92, 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00, 1,53) C_{max} 1,42 (1,00, 2,03) C₂₄ 1,07 (0,99, 1,16)</p>	Er is geen dosisaanpassing vereist.
IMMUNOSUPPRESSIVA		
Ciclosporine (400 mg enkelvoudige dosis)/ elbasvir (50 mg eenmaal daags)/ grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84, 2,13) C_{max} 1,95 (1,84, 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98, 2,47)</p> <p>↑ Grazoprevir AUC 15,21 (12,83, 18,04) C_{max} 17,00 (12,94, 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82, 4,09)</p> <p>(deels het gevolg van OATP1B- en CYP3A-remming)</p> <p>↔ Ciclosporine AUC 0,96 (0,90, 1,02) C_{max} 0,90 (0,85, 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92, 1,08)</p>	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.
Mycofenolaatmofetil (1000 mg enkelvoudige dosis)/ elbasvir (50 mg eenmaal daags)/ grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00, 1,14) C_{max} 1,07 (0,98, 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97, 1,14)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60, 0,92) C_{max} 0,58 (0,42, 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89, 1,06)</p> <p>↔ Mycofenolzuur AUC 0,95 (0,87, 1,03) C_{max} 0,85 (0,67, 1,07)</p>	Er is geen dosisaanpassing vereist.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C ₁₂ of C ₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
Prednison (40 mg enkelvoudige dosis)/ elbasvir (50 mg eenmaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,17 (1,11, 1,24) C_{max} 1,25 (1,16, 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97, 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95, 1,25) C_{max} 1,34 (1,10, 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87, 1,00)</p> <p>↔ Prednison AUC 1,08 (1,00, 1,17) C_{max} 1,05 (1,00, 1,10)</p> <p>↔ Prednisolon AUC 1,08 (1,01, 1,16) C_{max} 1,04 (0,99, 1,09)</p>	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Tacrolimus (2 mg enkelvoudige dosis)/elbasvir (50 mg eenmaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,97 (0,90, 1,06) C_{max} 0,99 (0,88, 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83, 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97, 1,30) C_{max} 1,07 (0,83, 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87, 1,02)</p> <p>↑ Tacrolimus AUC 1,43 (1,24, 1,64) C_{max} 0,60 (0,52, 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49, 1,94)</p> <p>(CYP3A-remming)</p>	Frequente monitoring van de concentraties tacrolimus in volbloed, de veranderingen in de nierfunctie en de met tacrolimus in verband gebrachte bijwerkingen bij aanvang van de gelijktijdige toediening wordt aanbevolen. Nauwlettende controle en mogelijke dosisaanpassing van tacrolimus kunnen nodig zijn tijdens de behandeling, aangezien tacrolimuswaarden kunnen afnemen, wat gerelateerd is aan klaring van HCV.
KINASEREMMER		
Sunitinib	<p>Interactie niet onderzocht.</p> <p><i>Verwacht:</i> ↑ sunitinib</p> <p>(mogelijk veroorzaakt door BCRP-remming in de darm)</p>	Gelijktijdige toediening van Zepatier met sunitinib kan sunitinibconcentraties verhogen wat leidt tot een verhoogd risico op sunitinib-gerelateerde bijwerkingen. Met voorzichtigheid gebruiken; dosisaanpassing van sunitinib kan vereist zijn.

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C _{max} , C ₁₂ of C ₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
OPIOÏDE SUBSTITUTIETHERAPIE		
Buprenorfine/naloxon		
(8 mg/2 mg enkelvoudige dosis)/ elbasvir (50 mg enkelvoudige dosis)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98, 1,52) C _{max} 1,13 (0,87, 1,46) C ₂₄ 1,22 (0,99, 1,51) ↔ Buprenorfine 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)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
(8-24 mg/2-6 mg eenmaal daags)/ grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53, 1,22) C _{max} 0,76 (0,40, 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54, 0,88) ↔ Buprenorfine AUC 0,98 (0,81, 1,19) C _{max} 0,90 (0,76, 1,07)	
Methadon		
(20-120 mg eenmaal daags)/elbasvir (50 mg eenmaal daags)	↔ 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)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
(20-150 mg eenmaal daags)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↔ 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 ANTICONCEPTIVA		
Ethinylestradiol (EE) / Levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg EE/0,15 mg LNG enkelvoudige dosis)/elbasvir (50 mg eenmaal daags)	↔ 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)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
(0,03 mg EE/0,15 mg LNG enkelvoudige dosis)/grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↔ 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)	

Geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties. Gemiddelde verhouding (90 % betrouwbaarheidsinterval) voor AUC, C_{max}, C₁₂ of C₂₄ (waarschijnlijk interactiemechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening met Zepatier
FOSFAATBINDERS		
Calciumacetaat (2668 mg enkelvoudige dosis)/elbasvir (50 mg enkelvoudige dosis)/ grazoprevir (100 mg enkelvoudige dosis)	↔ 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)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
Sevelameercarbonaat (2400 mg enkelvoudige dosis)/elbasvir (50 mg enkelvoudige dosis)/ grazoprevir (100 mg enkelvoudige dosis)	↔ 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 enkelvoudige dosis)/ grazoprevir (200 mg eenmaal daags)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29, 1,39) C _{max} 1,15 (1,01, 1,31)	Er is geen dosisaanpassing vereist.
STIMULANTIA		
Modafinil	Interactie niet onderzocht. <i>Verwacht:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- of P-gp-inductie)	Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Als Zepatier gelijktijdig wordt toegediend met ribavirine, geldt de informatie voor ribavirine met betrekking tot anticonceptie, zwangerschapstesten, zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid ook voor deze combinatiebehandeling (raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel voor aanvullende informatie).

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij mannen en vrouwen

Wanneer Zepatier wordt gebruikt in combinatie met ribavirine, moeten vrouwen die zwanger kunnen worden of hun mannelijke partners een effectieve vorm van anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende een periode na beëindiging van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd met Zepatier bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Omdat reproductieonderzoeken bij dieren niet altijd betrouwbare voorspellende waarde hebben voor reacties bij mensen, mag Zepatier alleen worden gebruikt als het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of elbasvir of grazoprevir en hun metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat elbasvir en grazoprevir in melk worden uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Zepatier moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van elbasvir en grazoprevir op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van elbasvir of grazoprevir op de vruchtbaarheid bij blootstellingen aan hoeveelheden grazoprevir en elbasvir die hoger zijn dan de hoeveelheden waaraan mensen worden blootgesteld bij de aanbevolen klinische dosis (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zepatier (als monotherapie of in combinatie met ribavirine) heeft naar verwachting geen effect op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat vermoeidheid is gemeld tijdens behandeling met Zepatier (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Zepatier werd geëvalueerd op basis van 3 placebogecontroleerde onderzoeken en 7 niet-gecontroleerde klinische fase 2- en 3-onderzoeken bij ongeveer 2000 proefpersonen met een chronische hepatitis C-infectie met gecompenseerde leverziekte (met of zonder cirrose).

In klinische onderzoeken waren de meest gemelde bijwerkingen (meer dan 10 %) vermoeidheid en hoofdpijn. Minder dan 1 % van de proefpersonen die werden behandeld met Zepatier met of zonder ribavirine had last van ernstige bijwerkingen (buikpijn, transiënte ischemische aanval en anemie). Minder dan 1 % van de proefpersonen die werden behandeld met Zepatier met of zonder ribavirine beëindigde de behandeling definitief vanwege bijwerkingen. De frequentie van ernstige bijwerkingen en stopzettingen van de behandeling vanwege bijwerkingen bij proefpersonen met gecompenseerde cirrose was vergelijkbaar met die bij proefpersonen zonder cirrose.

Bij onderzoek van elbasvir/grazoprevir met ribavirine, waren de meest frequente bijwerkingen op de combinatietherapie van elbasvir/grazoprevir + ribavirine consistent met het bekende veiligheidsprofiel van ribavirine.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld bij patiënten die Zepatier zonder ribavirine gebruikten gedurende 12 weken. De bijwerkingen zijn hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) of zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 3: Bijwerkingen vastgesteld met Zepatier*

Frequentie	Bijwerkingen
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Vaak	verminderde eetlust
<i>Psychische stoornissen:</i>	
Vaak	insomnia, angst, depressie
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak	hoofdpijn
Vaak	duizeligheid

Frequentie	Bijwerkingen
<i>Maag-darmstelselaandoeningen:</i>	
Vaak	misselijkheid, diarree, constipatie, bovenbuikpijn, buikpijn, droge mond, braken
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak	pruritus, alopecia
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:</i>	
Vaak	artralgie, myalgie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Zeer vaak	vermoeidheid
Vaak	asthenie, prikkelbaarheid

*Gebaseerd op gepoolde gegevens van patiënten die gedurende 12 weken zijn behandeld met Zepatier zonder ribavirine

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Afwijkende *laboratoriumwaarden*

Veranderingen in de geselecteerde laboratoriumparameters worden beschreven in tabel 4.

Tabel 4: Geselecteerde behandelingsgerelateerde afwijkende laboratoriumwaarden

Laboratoriumparameters	Zepatier* n = 834 n (%)
ALAT (IE/l)	
5,1-10,0 × ULN† (Graad 3)	6 (0,7 %)
> 10,0 × ULN (Graad 4)	6 (0,7 %)
Totaalbilirubine (mg/dl)	
2,6-5,0 × ULN (Graad 3)	3 (0,4 %)
> 5,0 × ULN (Graad 4)	0

*Gebaseerd op gepoolde gegevens van patiënten die behandeld werden met Zepatier zonder ribavirine gedurende 12 weken

†ULN: Bovenste limiet van de normaalwaarde volgens het testlaboratorium.

Late ALAT-verhogingen in het serum

Tijdens klinische onderzoeken met Zepatier met of zonder ribavirine ondervond < 1 % (13/1690) van de proefpersonen over het algemeen in of na behandelingsweek 8 (aanvang gemiddeld na 10 weken, bereik 6-12 weken) een verhoging van ALAT ten opzichte van de normaalwaarde tot meer dan 5 maal de bovengrens van normaal (ULN), ongeacht de behandelingsduur. Deze late ALAT-verhogingen waren meestal asymptomatisch. De meeste late ALAT-verhogingen verdwenen in de loop van de behandeling met Zepatier of na voltooiing van de behandeling (zie rubriek 4.4). De frequentie van late ALAT-verhogingen was hoger bij proefpersonen met een hogere plasmaconcentratie van grazoprevir (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2). De incidentie van late ALAT-verhogingen werd niet beïnvloed door de behandelingsduur. Cirrose was geen risicofactor voor late ALAT-verhogingen. Minder dan 1 % van de proefpersonen die met Zepatier met of zonder ribavirine werden behandeld, ondervond ALAT-verhogingen > 2,5 – 5 maal de ULN tijdens de behandeling; er werden geen behandelingen stopgezet vanwege deze ALAT-verhogingen.

Pediatrische patiënten

De veiligheidsbeoordeling van Zepatier bij pediatrische patiënten van 12 jaar en ouder is gebaseerd op gegevens van een fase 2b, open-label klinisch onderzoek waaraan 22 patiënten deelnamen die gedurende 12 weken met Zepatier behandeld werden. De waargenomen bijwerkingen kwamen overeen met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische onderzoeken van Zepatier bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met overdosering met Zepatier bij de mens. De hoogste dosis elbasvir was 200 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen, en een enkelvoudige dosis van 800 mg. De hoogste dosis grazoprevir was 1000 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen, en een enkelvoudige dosis van 1600 mg. In deze onderzoeken met gezonde vrijwilligers waren de frequentie en ernst van de bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die in de placebogroepen werden gemeld.

In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te controleren op verschijnselen of symptomen van bijwerkingen en een gepaste symptomatische behandeling in te stellen.

Elbasvir of grazoprevir worden niet verwijderd door middel van hemodialyse. Elbasvir en grazoprevir worden naar verwachting niet verwijderd door peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkende antivirale middelen, antivirale middelen voor behandeling van HCV-infecties, ATC-code: J05AP54

Werkingsmechanisme

Zepatier combineert twee direct werkende antivirale middelen met onderscheidende werkingsmechanismen en niet-overlappende resistentieprofielen om zich te richten op HCV tijdens meerdere stappen in de virale levenscyclus.

Elbasvir is een remmer van HCV-NS5A, dat essentieel is voor virale RNA-replicatie en virion-assemblage.

Grazoprevir is een remmer van het NS3/4A-protease van HCV, die noodzakelijk is voor de proteolytische splitsing van de HCV-gecodeerde polyproteïne (in volgroeide vormen van de NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A-, en NS5B-eiwitten) en is essentieel voor virusreplicatie. In een biochemische test remde grazoprevir de proteolytische activiteit van de recombinant-NS3/4A-protease-enzymen van HCV-geotypen 1a, 1b, 3 en 4a, waarbij IC₅₀-waarden varieerden van 4 tot 690 pM.

Antivirale activiteit

De EC₅₀-waarden van elbasvir en grazoprevir tegen replicons met volledige lengte of chimerische replicons die coderen voor NS5A of NS3-sequenties van referentiesequenties en klinische isolaten worden weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Activiteiten van elbasvir en grazoprevir in GT1a, GT1b en GT4 referentiesequenties en klinische isolaten in repliconcellen

	Elbasvir	Grazoprevir
Referentie	EC₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Klinische isolaten	Mediane EC₅₀ (bereik) nM	
GT1a	0,005 (0,003 – 0,009) ^a	0,8 (0,4 – 5,1) ^d
GT1b	0,009 (0,005 – 0,01) ^b	0,3 (0,2 – 5,9) ^e
GT4	0,0007 (0,0002 – 34) ^c	0,2 (0,11 – 0,33) ^a
Aantal geteste isolaten: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Resistentie

In celcultuur

HCV-replicons met verminderde gevoeligheid voor elbasvir en grazoprevir werden geselecteerd in celcultuur voor de genotypen 1a, 1b en 4.

Voor elbasvir verminderden enkelvoudige NS5A-substituties Q30D/E/H/R, L31M/V en Y93C/H/N de antivirale activiteit van elbasvir met een factor 6 tot 2000 in replicons van HCV-genotype 1a. In genotype 1b-replicons verminderden enkelvoudige NS5A-substituties L31F en Y93H de antivirale activiteit van elbasvir met een factor 17. In genotype 4-replicons verminderden enkelvoudige NS5A-substituties L30S, M31V en Y93H de antivirale activiteit van elbasvir met een factor 3 tot 23. Over het algemeen verminderden combinaties van elbasvir resistentie-geassocieerde substituties de elbasvir antivirale activiteit verder in replicons van HCV-genotype 1a, 1b of 4.

Voor grazoprevir verminderden enkelvoudige NS3-substituties D168A/E/G/S/V de antivirale activiteit van grazoprevir met een factor 2 tot 81 in replicons van HCV-genotype 1a. In genotype 1b-replicons verminderden enkelvoudige NS3-substituties F43S, A156S/T/V en D168A/G/V de antivirale activiteit van grazoprevir met een factor 3 tot 375. In genotype 4-replicons verminderden enkelvoudige NS3-substituties D168A/V de antivirale activiteit van grazoprevir met een factor 110 tot 320. Over het algemeen verminderden combinaties van grazoprevir resistentie-geassocieerde substituties de antivirale activiteit van grazoprevir verder in replicons van HCV-genotype 1a, 1b of 4.

In klinische onderzoeken

In een gepoolde analyse van proefpersonen die werden behandeld met combinaties van elbasvir/grazoprevir of elbasvir + grazoprevir met of zonder ribavirine in klinische fase 2- en 3-onderzoeken, werden resistentie-analyses uitgevoerd bij 50 proefpersonen die virologisch falen ondervonden en van wie sequentiegegevens beschikbaar waren (6 met virologisch falen tijdens behandeling, 44 met relaps na behandeling).

De door behandeling veroorzaakte substituties die werden waargenomen in de virale populaties van deze proefpersonen op basis van genotypen zijn weergegeven in tabel 6. Door behandeling veroorzaakte substituties werden waargenomen in beide doelwitten van het HCV geneesmiddel bij 23/37 (62 %) genotype 1a-, 1/8 (13 %) genotype 1b- en 2/5 (40 %) genotype 4-proefpersonen.

Tabel 6: Door behandeling veroorzaakte aminozuursubstituties in de gepoolde analyse van Zepatier met en zonder ribavirine in klinische fase 2- en fase 3-onderzoeken

Doel	Ontstane aminozuursubstituties	Genotype 1a N=37 % (n)	Genotype 1b N=8 % (n)	Genotype 4 N=5 % (n)
NS5A	Elke van de volgende NS5A-substituties: M/L28A/G/T/S* Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81 % (30)	88 % (7)	100 % (5)
	M/L28A/G/T/S	19 % (7)	13 % (1)	60 % (3)
	Q30H/K/Y	14 % (5)	--	--
	Q30R	46 % (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V†	11 % (4)	25 % (2)	40 % (2)
	H/P58D‡	5 % (3)	--	20 % (1)
	Y93H/N/S	14 % (5)	63 % (5)	20 % (1)
NS3	Elke van de volgende NS3-substituties: 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)

*Referentiesequenties voor NS5A aan aminozuur 28 zijn M (genotype 1a) en L (genotype 1b en genotype 4a en 4d).

†Referentiesequenties voor NS5A aan aminozuur 31 zijn L (genotype 1a en genotype 1b) en M (genotype 4a en 4d).

‡Referentiesequenties voor NS5A aan aminozuur 58 zijn H (genotype 1a) en P (genotype 1b en genotype 4a en 4d).

Kruisresistentie

Elbasvir is *in vitro* actief tegen genotype 1a-NS5A-substituties, M28V en Q30L, genotype 1b-substituties, L28M/V, R30Q, L31V, Y93C, en genotype 4-substitutie, M31V, die resistentie verschaffen voor andere NS5A-remmers. Over het algemeen kunnen andere NS5A-substituties die resistentie verschaffen voor NS5A-remmers ook resistentie verschaffen voor elbasvir. NS5A-substituties die resistentie verschaffen aan elbasvir kunnen de antivirale activiteit van andere NS5A-remmers verminderen.

Grazoprevir is *in vitro* actief tegen de volgende genotype 1a-NS3-substituties die resistentie verschaffen voor andere NS3/4A-proteaseremmers: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Grazoprevir is *in vitro* actief tegen de volgende genotype 1b-NS3-substituties die resistentie verschaffen voor andere NS3/4A-proteaseremmers: 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. Sommige NS3-substituties bij A156 en bij D168 verschaffen verminderde antivirale activiteit voor grazoprevir evenals voor andere NS3/4A proteaseremmers.

De substituties geassocieerd met resistentie voor NS5B-remmers hebben geen invloed op de activiteit van elbasvir of grazoprevir.

Persistentie van resistentie-geassocieerde substituties (RAV's)

De persistentie van door behandeling met elbasvir en grazoprevir veroorzaakte aminozuursubstituties in respectievelijk NS5A en NS3 werd vastgesteld bij genotype 1-geïnfecteerde proefpersonen in fase 2- en 3-onderzoeken bij wie het virus door behandeling veroorzaakte RAV had in het doelwit van het geneesmiddel en van wie gegevens beschikbaar waren tot en met ten minste 24 weken na behandeling, gebruikmakend van populatie-(of Sanger-)sequencing.

Virale populaties met door behandeling veroorzaakte RAV's van NS5A waren over het algemeen meer persistent dan RAV's van NS3. Bij genotype 1a-geïnfecteerde proefpersonen persisteerden de RAV's van NS5A op detecteerbare niveaus in follow-upweek 12 bij 95 % (35/37) van de proefpersonen en bij 100 % (9/9) van de proefpersonen met follow-upgegevens in week 24. Bij genotype 1b-geïnfecteerde proefpersonen, persisteerden de RAV's van NS5A op detecteerbare niveaus bij 100 % (7/7) van de proefpersonen in follow-upweek 12 en bij 100 % (3/3) van de proefpersonen met follow-upgegevens in week 24.

Bij genotype 1a-geïnfecteerde proefpersonen persisteerden de RAV's van NS3 op detecteerbare niveaus in follow-upweek 24 bij 31 % (4/13) van de proefpersonen. Bij genotype 1b-geïnfecteerde proefpersonen persisteerden de RAV's van NS3 op detecteerbare niveaus in follow-upweek 24 bij 50 % (1/2) van de proefpersonen.

Door het beperkte aantal met genotype 4-geïnfecteerde proefpersonen met door behandeling veroorzaakte RAV's van NS5A en NS3, konden geen trends in persistentie van door behandeling veroorzaakte substituties bij dit genotype worden vastgesteld.

De klinische impact op lange termijn van het ontstaan of persistentie van virus dat Zepatier RAV's bevat, is niet bekend.

Effect van HCV-polymorfismen bij aanvang op respons op de behandeling

In gepoolde analyses van proefpersonen die SVR12 (sustained virological response / aanhoudende virologische respons) bereikten of criteria voor virologisch falen bereikten, werden de prevalentie en impact van NS5A-polymorfismen (inclusief M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D en Y93C/H/N) en NS3-polymorfismen (substituties op posities 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 en 175) die *in vitro* een meer dan 5-voudige vermindering van de antivirale activiteit voor respectievelijk elbasvir en grazoprevir oplevert, geëvalueerd. De waargenomen verschillen in respons op de behandeling volgens het behandelingschema bij specifieke patiëntpopulaties in aan- of afwezigheid van NS5A- of NS3-polymorfismen bij baseline zijn samengevat in tabel 7.

Tabel 7: SVR bij GT1a-, GT1b- of behandelingservaren GT4-geïnfecteerde proefpersonen met NS5A- of NS3-polymorfismen bij aanvang

	SVR12 volgens behandelingschema			
	Zepatier, 12 weken		Zepatier + RBV, 16 weken	
Patiëntpopulatie	Proefpersonen zonder NS5A-polymorfismen bij aanvang,* % (n/N)	Proefpersonen met NS5A-polymorfismen bij aanvang,* % (n/N)	Proefpersonen zonder NS5A-polymorfismen bij aanvang,* % (n/N)	Proefpersonen met NS5A-polymorfismen bij aanvang,* % (n/N)
GT1a [†]	97 % (464/476)	53 % (16/30)	100 % (51/51)	100 % (4/4)
GT1b [‡]	99 % (259/260)	92 % (36/39)		

	Proefpersonen zonder NS3-polymorfismen bij aanvang,[¶] % (n/N)	Proefpersonen met NS3-polymorfismen bij aanvang,[¶] % (n/N)	
GT4 (behandelings-ervaren) [#]	86 % (25/29)	100 % (7/7)	
<p>*NS5A-polymorfismen (geeft > 5-voudig potentieverlies aan elbasvir) inclusief M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D en Y93C/H/N</p> <p>†Algehele prevalentie van GT1a-geïnfecteerde proefpersonen met NS5A-polymorfismen bij aanvang in de gepoolde analyses was 7 % (55/825)</p> <p>‡Algehele prevalentie van GT1b-geïnfecteerde proefpersonen met NS5A-polymorfismen bij aanvang in de gepoolde analyses was 14 % (74/540)</p> <p>¶In beoordeling meegenomen NS3-polymorfismen waren ieder aminozuursubstitutie op posities 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 en 175.</p> <p>#Algehele prevalentie van GT4-geïnfecteerde proefpersonen met NS3-polymorfismen bij aanvang in de gepoolde analyses was 19 % (7/36)</p>			

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van elbasvir/grazoprevir (gelijktijdig toegediend als een vaste-dosiscombinatie; EBR/GZR) of elbasvir + grazoprevir (gelijktijdig toegediend als enkelvoudige middelen; EBR + GZR) zijn geëvalueerd in 8 klinische onderzoeken bij volwassenen en 1 klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten bij ongeveer 2000 proefpersonen (zie tabel 8).

Tabel 8: Onderzoeken uitgevoerd met Zepatier

Onderzoek	Populatie	Onderzoeksar-men en -duur (aantal behandelde proefpersonen)	Aanvullende onderzoeksgegevens
C-EDGE TN (dubbelblind)	GT 1, 4, 6 BN met of zonder cirrose	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR* gedurende 12 weken (N=316) Placebo gedurende 12 weken (N=105) 	Placebogecontroleerd onderzoek waarin proefpersonen in een 3:1 verhouding werden gerandomiseerd naar: EBR/GZR gedurende 12 weken (onmiddellijke behandelingsgroep [ITG]) of placebo gedurende 12 weken gevolgd door open-labelbehandeling met EBR/GZR gedurende 12 weken (uitgestelde behandelingsgroep [DTG]).
C-EDGE COINFECTION (open-label)	GT 1, 4, 6 BN met of zonder cirrose Gelijktijdige HCV/hiv-1-infectie	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR gedurende 12 weken (N=218) 	

Onderzoek	Populatie	Onderzoeksar-men en -duur (aantal behandelde proefpersonen)	Aanvullende onderzoeksgegevens
C-SURFER (dubbelblind)	GT 1 BN of BE met of zonder cirrose Chronische nierziekte	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* gedurende 12 weken (N=122) • Placebo gedurende 12 weken (N=113) 	Placebogecontroleerd onderzoek bij proefpersonen met een chronische nierziekte (CKD) fase 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²) of fase 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²), inclusief proefpersonen die werden behandeld met hemodialyse. De proefpersonen werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar één van de volgende behandelingsgroepen: EBR + GZR gedurende 12 weken (onmiddellijke behandelingsgroep) of placebo gedurende 12 weken gevolgd door open-labelbehandeling met EBR/GZR gedurende 12 weken (uitgestelde behandelingsgroep). Daarnaast kregen 11 proefpersonen open-label EBR + GZR gedurende 12 weken (intensieve PK-arm).
C-WORTHY (open-label)	GT 1, 3 BN met of zonder cirrose BE nul-responder met of zonder cirrose BN met gelijktijdige HCV/hiv-1-infectie zonder cirrose	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* gedurende 8, 12 of 18 weken (N=31, 136 en 63, respectievelijk) • EBR* + GZR* + RBV[†] gedurende 8, 12 of 18 weken (N=60, 152 en 65, respectievelijk) 	<p>Meerfaseonderzoek met meerdere armen.</p> <p>Proefpersonen met een GT 1b-infectie zonder cirrose werden in een 1:1 verhouding gerandomiseerd naar EBR + GZR met of zonder RBV gedurende 8 weken.</p> <p>Behandelingsnaïeve proefpersonen met een GT 3-infectie zonder cirrose werden gerandomiseerd naar EBR + GZR met RBV gedurende 12 of 18 weken.</p> <p>Behandelingsnaïeve proefpersonen met een GT 1-infectie met of zonder cirrose (met of zonder gelijktijdige HCV/hiv-1-infectie) of die nul-responders waren voor peg-IFN + RBV, werden gerandomiseerd naar EBR + GZR met of zonder RBV gedurende 8, 12 of 18 weken.</p>
C-SCAPE (open-label)	GT 4, 6 BN zonder cirrose	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* gedurende 12 weken (N=14) • EBR* + GZR* + RBV[†] gedurende 12 weken (N=14) 	Proefpersonen werden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding naar de onderzoeksar-men.

Onderzoek	Populatie	Onderzoeksar-men en -duur (aantal behandelde proefpersonen)	Aanvullende onderzoeksgegevens
C-EDGE TE (open-label)	GT 1, 4, 6 BE met of zonder cirrose en met of zonder gelijktijdige HCV/hiv-1-infectie	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR gedurende 12 of 16 weken (N= respectievelijk 105 en 105) EBR/GZR + RBV[†] gedurende 12 of 16 weken (N= respectievelijk 104 en 106) 	Proefpersonen werden gerandomiseerd in een 1:1:1:1 verhouding naar de onderzoeksar-men.
C-SALVAGE (open-label)	GT 1 BE met HCV proteaseremmer regime [‡] met of zonder cirrose	<ul style="list-style-type: none"> EBR* + GZR* + RBV[†] gedurende 12 weken (N=79) 	Proefpersonen bij wie eerdere behandeling met boceprevir, simeprevir of telaprevir in combinatie met peg-IFN + RBV had gefaald, kregen gedurende 12 weken EBR + GZR met RBV.
C-EDGE COSTAR (dubbelblind)	GT 1, 4, 6 BN met of zonder cirrose Behandeling met opiaatagonisten	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR gedurende 12 weken (N=201) Placebo gedurende 12 weken (N=100) 	Placebogecontroleerd onderzoek waarin proefpersonen in een 2:1 verhouding werden gerandomiseerd naar EBR/GZR gedurende 12 weken (onmiddellijke behandelingsgroep) of placebo gedurende 12 weken gevolgd door open-labelbehandeling met EBR/GZR gedurende 12 weken (uitgestelde behandelingsgroep). Proefpersonen werden niet stopgezet of uitgesloten van het onderzoek gebaseerd op een positieve urinetest
MK-5172A-079 (open-label)	GT 1, 4 BN of BE pediatrische proefpersonen	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR gedurende 12 weken (N=22) 	Niet-gerandomiseerd, eenarmig open-label onderzoek bij behandelingsnaïeve of behandelingservaren pediatrische proefpersonen, waaronder 22 proefpersonen van 12 tot 18 jaar, met een chronische infectie met hepatitis C (CHC) GT 1 of 4 zonder cirrose die gedurende 12 weken EBR/GZR kregen.

GT = Genotype

BN = Behandelingsnaïef

BE = Behandelingservaren (mislukte eerdere behandeling met interferon [IFN] of peginterferon alfa [peg-IFN] met of zonder ribavirine (RBV) of waren intolerant voor eerdere behandeling)

*EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = gelijktijdige toediening als een vaste-dosiscombinatie; EBR + GZR = gelijktijdig toegediend als afzonderlijke enkelvoudige middelen

[†]RBV werd toegediend met een totale dagelijkse dosis van 800 mg tot 1400 mg op basis van gewicht (zie rubriek 4.2)

[‡] Mislukte eerdere behandeling met boceprevir, telaprevir, of simeprevir in combinatie met peg-IFN + RBV

Aanhoudende virologische respons (SVR) was het primaire eindpunt in alle onderzoeken en werd gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de onderste bepalingsgrens (*lower limit of quantification*, LLOQ: 15 HCV-RNA IE/ml met uitzondering van C-WORTHY en C-SCAPE [25 HCV-RNA IE/ml]) 12 weken na stopzetting van de behandeling (SVR12).

Bij geïnfecteerde proefpersonen met genotype 1b/andere genotype 1-subtypes was de mediane leeftijd 55 jaar (bereik: 22 tot 82); 61 % was man; 60 % was blank; 20 % was zwart of Afro-Amerikaans; 6 % was Spaans of Latijns-Amerikaans; 82 % was behandelingsnaïeve proefpersonen; 18 % was behandelingservaren proefpersonen; de gemiddelde body mass index was 26 kg/m²; 64 % had HCV-RNA-gehalten bij aanvang van meer dan 800.000 IE/ml; 22 % had cirrose; 71 % had niet-C/C IL28B-allelen (CT of TT); 18 % had een gelijktijdige HCV/hiv-1-infectie.

Behandelingsresultaten bij geïnfecteerde proefpersonen met genotype 1b die werden behandeld met elbasvir/grazoprevir gedurende 12 weken worden weergegeven in tabel 9.

Tabel 9: SVR bij genotype 1b[†]-geïnfecteerde proefpersonen[¶]

Kenmerken bij baseline	SVR	
	EBR met GZR gedurende 12 weken (N=312)	
Totale SVR	96 % (301/312)	
Resultaat voor proefpersonen zonder SVR		
Virologisch falen tijdens behandeling [*]	0 % (0/312)	
Relapse	1 % (4/312)	
Overige [‡]	2 % (7/312)	
SVR volgens cirrosestatus		
Niet-cirrotisch	95 % (232/243)	
Cirrotisch	100 % (69/69)	

[†]Omvat vier proefpersonen die geïnfecteerd zijn met andere genotype 1-subtypes dan 1a of 1b.

[¶]Omvat proefpersonen van C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY en C-SURFER.

^{*}Omvat proefpersonen met virologische doorbraak.

[‡]Omvat proefpersonen die hun deelname beëindigden vanwege bijwerkingen, niet langer traceerbaar waren voor follow-up, of terugtrekking van de proefpersoon.

Bij genotype 1a-geïnfecteerde proefpersonen was de mediane leeftijd 54 jaar (bereik: 19 tot 76); 71 % was man; 71 % was blank; 22 % was zwart of Afro-Amerikaans; 9 % was Spaans of Latijns-Amerikaans; 74 % was behandelingsnaïeve proefpersonen; 26 % was behandelingservaren proefpersonen; de gemiddelde body mass index was 27 kg/m²; 75 % had HCV RNA-waarden bij aanvang van meer dan 800.000 IE/ml; 23 % had cirrose; 72 % had niet-C/C IL28B-allelen (CT of TT); 30 % had een gelijktijdige HCV/hiv-1-infectie.

Behandelingsresultaten bij genotype 1a-geïnfecteerde proefpersonen die werden behandeld met elbasvir/grazoprevir gedurende 12 weken of elbasvir/grazoprevir met ribavirine gedurende 16 weken worden weergegeven in tabel 10.

Tabel 10: SVR bij genotype 1a-geïnfecteerde proefpersonen[¶]

Kenmerken bij baseline	SVR	
	EBR met GZR 12 Weken N=519	EBR met GZR + RBV 16 Weken N=58
Totale SVR	93 % (483/519)	95 % (55/58)
Resultaat voor proefpersonen zonder SVR		
Virologisch falen tijdens behandeling [*]	1 % (3/519)	0 % (0/58)
Relapse	4 % (23/519)	0 % (0/58)
Overige [‡]	2 % (10/519)	5 % (3/58)

Kenmerken bij baseline	SVR	
	EBR met GZR 12 Weken N=519	EBR met GZR + RBV 16 Weken N=58
SVR volgens cirrosestatus		
Niet-cirrotisch	93 % (379/408)	92 % (33/36)
Cirrotisch	94 % (104/111)	100 % (22/22)
SVR volgens aanwezigheid van NS5A resistentie-geassocieerde polymorfismen bij baseline ^{†, §}		
Afwezig	97 % (464/476)	100 % (51/51)
Aanwezig	53 % (16/30)	100 % (4/4)
SVR volgens HCV-RNA bij baseline		
<= 800.000 IE/ml	98 % (135/138)	100 % (9/9)
> 800.000 IE/ml	91 % (348/381)	94 % (46/49)

[†]Omvat proefpersonen van C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY en C-SURFER.

^{*}Omvat proefpersonen met virologische doorbraak.

[‡]Omvat proefpersonen die hun deelname beëindigden vanwege bijwerkingen, niet langer traceerbaar waren voor follow-up, of terugtrekking van de proefpersoon.

[†]Omvat proefpersonen met sequencing data bij baseline en die ofwel SVR12 bereikten, ofwel criteria bereikten voor virologisch falen.

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

Bij genotype 4-geïnfecteerde proefpersonen was de mediane leeftijd 51 jaar (bereik: 28 tot 75); 66 % was man; 88 % was blank; 8 % was zwart of Afro-Amerikaans; 11 % was Spaans of Latijns-Amerikaans; 77 % was behandelingsnaïeve proefpersonen; 23 % was behandelingservaren proefpersonen; de gemiddelde body mass index was 25 kg/m²; 56 % had HCV-RNA-waarden bij aanvang van meer dan 800.000 IE/ml; 22 % had cirrose; 73 % had niet-C/C IL28B-allelen (CT of TT); 40 % had een gelijktijdige HCV/hiv-1-infectie.

Behandelingsresultaten bij genotype 4-geïnfecteerde proefpersonen die werden behandeld met elbasvir/grazoprevir gedurende 12 weken of elbasvir/grazoprevir met ribavirine gedurende 16 weken worden weergegeven in tabel 11.

Tabel 11: SVR bij genotype 4-geïnfecteerde proefpersonen[†]

Kenmerken bij baseline	SVR	
	EBR met GZR 12 Weken N=65	EBR met GZR + RBV 16 Weken N=8
Totale SVR	94 % (61/65)	100 % (8/8)
Resultaat voor proefpersonen zonder SVR		
Virologisch falen tijdens behandeling [*]	0 % (0/65)	0 % (0/8)
Relapse [†]	3 % (2/65)	0 % (0/8)
Overige [‡]	3 % (2/65)	0 % (0/8)
SVR volgens cirrosestatus		
Niet-cirrotisch [§]	96 % (51/53)	100 % (4/4)
Cirrotisch	83 % (10/12)	100 % (4/4)

Kenmerken bij baseline	SVR	
	EBR met GZR 12 Weken N=65	EBR met GZR + RBV 16 Weken N=8
SVR volgens HCV-RNA bij baseline		
<= 800.000 IE/ml [‡]	93 % (27/29)	100 % (3/3)
> 800.000 IE/ml [†]	94 % (34/36)	100 % (5/5)

[‡]Omvat proefpersonen van C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE en C-SCAPE.

*Omvat proefpersonen met virologische doorbraak.

[†]Beide personen met relaps hadden HCV-RNA > 800.000 IE/ml bij baseline

[‡]Beide proefpersonen die faalden om SVR te bereiken, voor andere redenen dan virologisch falen, hadden HCV-RNA <= 800.000 IE/ml bij baseline.

[§]Omvat 1 proefpersoon met cirrosestatus 'onbekend' in C-SCAPE.

Klinisch onderzoek bij proefpersonen met gevorderde chronische nierziekte met genotype 1-CHC-infectie

In het C-SURFER-onderzoek werd totale SVR bereikt bij 94 % (115/122) van proefpersonen die EBR + GZR kregen gedurende 12 weken.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van Zepatier werd geëvalueerd in een open-label klinisch onderzoek bij 22 pediatrie proefpersonen van 12 tot 18 jaar die gedurende 12 weken Zepatier kregen. Proefpersonen die met HCV GT1a geïnfecteerd waren en met een of meer baseline NS5A-resistentie-geassocieerde substituties werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. In dit onderzoek werden behandelingsnaïeve of behandelingservaren proefpersonen van 12 tot 18 jaar met genotype 1 of 4 CHC, zonder cirrose, gedurende 12 weken behandeld met Zepatier. De mediane leeftijd was 13,5 jaar (bereik 12 tot en met 17); 50 % was vrouw; 95 % was blank; het bereik in gewicht was 28,1 kg tot en met 96,5 kg; 95,5 % had genotype 1 en 4,5 % had genotype 4; 63,6 % was behandelingsnaïef, 36,4 % was behandelingservaren; 45,5 % had baseline HCV RNA-niveaus hoger dan 800.000 IE/ml. Het algehele SVR12-percentage was 100 % (22/22). De veiligheid, farmacokinetiek en werkzaamheid waargenomen in dit onderzoek was vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van elbasvir/grazoprevir aan HCV-geïnfecteerde proefpersonen treden elbasvir- piekplasmaconcentraties op bij een mediane T_{max} van 3 uur (bereik van 3 tot 6 uur); grazoprevir- piekplasmaconcentraties treden op bij een mediane T_{max} van 2 uur (bereik van 30 minuten tot 3 uur). Voor elbasvir wordt de absolute biologische beschikbaarheid geschat op 32 %. Voor grazoprevir is de absolute biologische beschikbaarheid na een 200 mg enkelvoudige dosis 15 tot 27 % en na meerdere 200 mg doses 20 tot 40 %.

Ten aanzien van nuchtere omstandigheden bleek dat toediening van één enkele dosis elbasvir/grazoprevir met een vetrijke (900 kcal, 500 kcal uit vet) maaltijd aan gezonde proefpersonen dalingen veroorzaakte van de $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} van elbasvir van respectievelijk ongeveer 11 % en 15 %, en stijgingen van de $AUC_{0-\infty}$ en C_{max} van grazoprevir met respectievelijk ongeveer een factor 1,5 en 2,8. Deze verschillen in blootstelling aan elbasvir en grazoprevir zijn niet klinisch relevant; daarom kan elbasvir/grazoprevir worden ingenomen zonder rekening te houden met voedsel.

De farmacokinetiek van elbasvir bij gezonde proefpersonen en bij HCV-geïnfecteerde proefpersonen is vergelijkbaar. Orale blootstellingen aan grazoprevir zijn ongeveer 2 maal groter bij HCV-geïnfecteerde proefpersonen dan bij gezonde proefpersonen. Op basis van de farmacokinetische populatiemodellering bij niet-cirrotische, HCV-geïnfecteerde proefpersonen waren de geometrisch gemiddelde steady-state AUC_{0-24} en C_{max} van 50 mg elbasvir respectievelijk 2180 nM•u en 137 nM, en

waren de geometrisch gemiddelde steady-state AUC_{0-24} en C_{max} van 100 mg grazoprevir respectievelijk 1860 nM•u en 220 nM. Na toediening van elbasvir/grazoprevir eenmaal daags aan HCV-geïnfecteerde proefpersonen bereikten elbasvir en grazoprevir binnen ongeveer 6 dagen een steady-state.

Distributie

Elbasvir en grazoprevir worden sterk gebonden (respectievelijk > 99,9 % en > 98,8 %) aan humane plasma-eiwitten. Zowel elbasvir als grazoprevir bindt zich aan humaan serumalbumine en α 1-zuur-glycoproteïne. De plasma-eiwitbinding wordt niet noemenswaardig beïnvloed bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

Eliminatie

De geometrisch gemiddelde schijnbare terminale halfwaardetijd (% geometrisch gemiddelde variatiecoëfficiënt) is bij HCV-geïnfecteerde proefpersonen ongeveer 24 (24 %) uur met 50 mg elbasvir en ongeveer 31 (34 %) uur met 100 mg grazoprevir.

Biotransformatie

Elbasvir en grazoprevir worden gedeeltelijk geëlimineerd door oxidatief metabolisme, voornamelijk door CYP3A. Er werden geen circulerende metabolieten van elbasvir of van grazoprevir gedetecteerd in humaan plasma.

Uitscheiding

De primaire eliminatieroute van elbasvir en grazoprevir is via de stoelgang bij bijna alle (> 90 %) radioactief gemerkte doses die in feces werden teruggevonden, tegenover < 1 % in urine.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van elbasvir was ongeveer dosisproportioneel over het bereik van 5-100 mg eenmaal daags. De farmacokinetiek van grazoprevir steeg meer dan dosisproportioneel over het bereik van 10-800 mg eenmaal daags bij HCV-geïnfecteerde proefpersonen.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Bij niet-HCV-geïnfecteerde proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) die niet werden gedialyseerd, waren de AUC-waarden van elbasvir en grazoprevir met respectievelijk 86 % en 65 % verhoogd in vergelijking met niet-HCV-geïnfecteerde proefpersonen met een normale nierfunctie (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Bij niet-HCV-geïnfecteerde proefpersonen met een dialyseafhankelijke, ernstige nierfunctiestoornis waren de AUC-waarden van elbasvir en grazoprevir onveranderd in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Concentraties elbasvir waren niet meetbaar in de dialysaatmonsters. Er werd minder dan 0,5 % grazoprevir teruggevonden in het dialysaat tijdens een 4 uur durende dialysesessie.

Bij farmacokinetische populatieanalyse bij HCV-geïnfecteerde patiënten waren de AUC's van elbasvir en grazoprevir respectievelijk 25 % en 10 % hoger bij dialyseafhankelijke patiënten en respectievelijk 46 % en 40 % hoger bij niet-dialyseafhankelijke patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis in vergelijking met de AUC van elbasvir en grazoprevir bij patiënten zonder ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Bij niet-HCV-geïnfecteerde proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A [CP-A], score 5-6) was de $AUC_{0-\infty}$ van elbasvir met 40 % verlaagd en was de steady-state AUC_{0-24} van grazoprevir met 70 % verhoogd in vergelijking met de groep gezonde proefpersonen.

Bij niet-HCV-geïnfecteerde proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B [CP-B], score 7-9) en ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C [CP-C], score 10-15) was de $AUC_{0-\infty}$ van elbasvir met respectievelijk 28 % en 12 % verlaagd en was de steady-state AUC_{0-24} van

grazoprevir verhoogd met respectievelijk een factor 5 en factor 12 in vergelijking met de groep gezonde proefpersonen (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Uit farmacokinetische populatieanalyses van HCV-geïnfekteerde patiënten in fase 2- en 3-onderzoeken bleek dat de steady-state AUC₀₋₂₄ van grazoprevir met ongeveer 65 % steeg bij HCV-geïnfekteerde patiënten met gecompenseerde cirrose (allen met CP-A) in vergelijking met HCV-geïnfekteerde niet-cirrotische patiënten, terwijl de steady-state AUC van elbasvir vergelijkbaar was (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van elbasvir en grazoprevir zijn geëvalueerd bij 22 pediatrie proefpersonen van 12 jaar en ouder die een dagelijkse dosis Zepatier (50 mg elbasvir/100 mg grazoprevir) kregen. Blootstellingen aan elbasvir en grazoprevir bij pediatrie proefpersonen waren vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen.

Bij pediatrie proefpersonen van 12 jaar en ouder waren de geometrische gemiddelde steady-state AUC₀₋₂₄ en C_{max} van 50 mg elbasvir respectievelijk 2410 nM•u en 190 nM. De geometrische gemiddelde steady-state AUC₀₋₂₄ en C_{max} van 100 mg grazoprevir waren respectievelijk 1450 nM•u en 246 nM.

Ouderen

Bij farmacokinetische populatieanalyses worden de AUC's van elbasvir en grazoprevir respectievelijk 16 % en 45 % hoger geschat bij proefpersonen van 65 jaar en ouder in vergelijking met proefpersonen jonger dan 65 jaar. Deze veranderingen zijn niet klinisch relevant; daarom wordt er geen dosisaanpassing van elbasvir/grazoprevir aanbevolen op basis van leeftijd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Geslacht

Bij farmacokinetische populatieanalyses worden de AUC's van elbasvir en grazoprevir respectievelijk 50 % en 30 % hoger geschat bij vrouwen dan bij mannen. Deze veranderingen zijn niet klinisch relevant; daarom wordt er geen dosisaanpassing van elbasvir/grazoprevir aanbevolen op basis van geslacht (zie rubriek 4.4).

Gewicht/BMI

Bij farmacokinetische populatieanalyses had gewicht geen invloed op de farmacokinetiek van elbasvir. De AUC van grazoprevir wordt bij een proefpersoon van 53 kg in vergelijking met een proefpersoon van 77 kg 15 % hoger geschat. Deze verandering is niet klinisch relevant voor grazoprevir. Daarom wordt er geen dosisaanpassing van elbasvir/grazoprevir aanbevolen op basis van gewicht/BMI (zie rubriek 4.4).

Ras/Etniciteit

Bij farmacokinetische populatieanalyses worden de AUC's van elbasvir en grazoprevir respectievelijk 15 % en 50 % hoger geschat bij Aziaten dan bij blanke personen. Farmacokinetische populatieschattingen van blootstelling aan elbasvir en grazoprevir waren vergelijkbaar tussen blanke en negroïde personen/Afro-Amerikanen. Deze veranderingen zijn niet klinisch relevant; daarom wordt dosisaanpassing van elbasvir/grazoprevir niet aanbevolen op basis van ras/etniciteit (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit met grazoprevir of elbasvir. Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Er zijn geen onderzoeken op het gebied van carcinogeen potentieel uitgevoerd met grazoprevir en elbasvir.

Embryofoetale en postnatale ontwikkeling

Elbasvir

Elbasvir is toegediend aan ratten en konijnen waarbij er tot de hoogst geteste doses (ongeveer een factor 9 en een factor 17 boven de humane blootstelling bij respectievelijk ratten en konijnen) geen sprake was van bijwerkingen op de embryofoetale of postnatale ontwikkeling. Bij ratten en konijnen bleek elbasvir de placenta te passeren. Elbasvir werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten in concentraties die 4 maal zo hoog waren als de plasmaconcentraties van het moederdier.

Grazoprevir

Grazoprevir is toegediend aan ratten en konijnen waarbij er tot de hoogst geteste doses (ongeveer een factor 79 en een factor 39 boven de humane blootstelling bij respectievelijk ratten en konijnen) geen sprake was van bijwerkingen op de embryofoetale of postnatale ontwikkeling. Bij ratten en konijnen bleek grazoprevir de placenta te passeren. Grazoprevir werd uitgescheiden in de melk van zogende ratten in concentraties die < 1 maal zo hoog waren als de plasmaconcentraties van het moederdier.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Natriumlaurylsulfaat
Vitamine E polyethyleenglycolsuccinaat
Copovidon
Hypromellose
Microkristallijne cellulose
Mannitol (E421)
Lactosemonohydraat
Natriumcroscarmellose
Natriumchloride
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Lactosemonohydraat
Hypromellose
Titaandioxide
Triacetine
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)
Carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Tot gebruik bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verpakt in een verpakking met twee (2) kartonnen kaarten. Elke kaart bevat (2) aluminium blisterverpakkingen van 7 stuks op karton, met in totaal 28 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1119/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 juli 2016

Datum van laatste verlenging: 6 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zepatier 50 mg/100 mg filmomhulde tabletten
elbasvir/grazoprevir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg elbasvir en 100 mg grazoprevir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en natrium.
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1119/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

zepatier

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Binnenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zepatier 50 mg/100 mg filmomhulde tabletten
elbasvir/grazoprevir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg elbasvir en 100 mg grazoprevir.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose en natrium.
Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
14 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
MA
DI
WO
DO
VR
ZA
ZO

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD + logo

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1119/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

zepatier

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER DIE IN DE BINNENVERPAKKING IS GELIJMD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zepatier

elbasvir/grazoprevir

elbasvirum/grazoprevirum

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

MSD logo

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zepatier 50 mg/100 mg filmomhulde tabletten elbasvir/grazoprevir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Zepatier en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Zepatier en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Zepatier?

Zepatier is een antiviraal geneesmiddel dat de werkzame stoffen elbasvir en grazoprevir bevat.

Waarvoor wordt Zepatier ingenomen?

Zepatier wordt ingenomen voor het behandelen van een langdurige hepatitis C-infectie bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder die meer dan 30 kilogram wegen.

Hoe werkt Zepatier?

Hepatitis C is een virus dat de lever aantast. De werkzame stoffen in het geneesmiddel werken samen door twee verschillende eiwitten te blokkeren die het hepatitis C-virus nodig heeft om te groeien en te vermeerderen. Hierdoor kan de infectie permanent uit het lichaam worden verwijderd.

Zepatier wordt soms samen met een ander geneesmiddel, ribavirine, gebruikt.

Het is erg belangrijk dat u ook de bijsluiters van de andere geneesmiddelen leest als u deze samen met Zepatier gebruikt. Als u vragen heeft over uw geneesmiddelen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft bepaalde matige of ernstige leverproblemen.
- U gebruikt een van de volgende geneesmiddelen:
 - rifampicine, gewoonlijk gegeven tegen tuberculose
 - hiv-proteaseremmers zoals atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir of tipranavir
 - efavirenz of etravirine tegen hiv
 - elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat of elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovirafenamide tegen hiv

- ciclosporine om afstoting van een orgaantransplantaat tegen te gaan of om ernstige ontstekingsreacties van ogen, nieren, gewrichten of huid te behandelen
- bosentan tegen pulmonale arteriële hypertensie (verhoogde bloeddruk in de longslagader)
- carbamazepine of fenytoïne, voornamelijk gebruikt tegen epilepsie en toevallen (convulsies)
- modafinil om mensen te helpen die niet wakker kunnen blijven
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*, een kruidengeneesmiddel) tegen depressie of andere problemen.

Als u Zepatier gebruikt met ribavirine, lees dan ook de rubriek ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen?’ in de bijsluiter van ribavirine. Als u onzeker bent over de informatie in de bijsluiter, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u:

- een infectie met het hepatitis B-virus heeft of heeft gehad, omdat uw arts u mogelijk nauwkeuriger wil controleren
- ooit een geneesmiddel heeft gebruikt tegen hepatitis C
- andere leverproblemen heeft dan hepatitis C
- een levertransplantatie heeft gehad
- diabetes heeft. Na start van de behandeling met Zepatier moeten uw bloedsuikerspiegels nauwkeurig worden gecontroleerd en/of uw diabetesmedicatie worden aangepast. Sommige diabetespatiënten hadden na start van de behandeling met geneesmiddelen zoals Zepatier een verlaagd suikergehalte in het bloed (hypoglycemie).
- andere medische aandoeningen heeft.

Bloedonderzoek

Uw arts zal uw bloed onderzoeken vóór, tijdens en na uw behandeling met Zepatier. Hierdoor kan uw arts:

- beslissen of u Zepatier moet nemen en hoe lang
- beslissen welke andere geneesmiddelen u moet gebruiken met Zepatier en hoe lang
- u controleren op bijwerkingen
- controleren of uw behandeling aanslaat en of u vrij bent van hepatitis C
- controleren hoe uw lever werkt - breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u last krijgt van een van de volgende tekenen van leverproblemen: verlies van eetlust; misselijkheid of braken; vermoeidheid of zwakte; gele verkleuring van huid of ogen; veranderde kleur van ontlasting. Als u een van deze verschijnselen krijgt, zal uw arts mogelijk uw bloed willen onderzoeken om te controleren hoe uw lever werkt.

Kinderen

Zepatier mag niet aan kinderen jonger dan 12 jaar worden gegeven.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zepatier nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor kruidengeneesmiddelen en geneesmiddelen die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn. Houd een lijst bij van uw geneesmiddelen en laat deze aan uw arts of apotheker zien wanneer u een nieuw geneesmiddel krijgt.

Er zijn bepaalde geneesmiddelen die u **niet mag gebruiken** met Zepatier. Zie de lijst onder ‘Wanneer mag u dit middel niet innemen?’ in rubriek 2.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- oraal ketoconazol tegen schimmelinfecties
- tacrolimus om afstoting na orgaantransplantatie te voorkomen
- dabigatran om bloedstolsels te voorkomen

- rosuvastatine, atorvastatine, fluvastatine, simvastatine of lovastatine voor het verlagen van het cholesterolgehalte in het bloed
- sunitinib voor de behandeling van bepaalde soorten kanker
- warfarine en andere vergelijkbare geneesmiddelen aangeduid als vitamine K-antagonisten die worden gebruikt om het bloed te verdunnen. Uw arts kan het nodig vinden om vaker uw bloed te onderzoeken om te controleren hoe goed uw bloed stolt.

Uw leverfunctie kan verbeteren door behandeling van hepatitis C en kan daardoor andere geneesmiddelen beïnvloeden die door de lever worden verwerkt. Uw arts moet mogelijk deze andere geneesmiddelen die u gebruikt nauwkeurig controleren en aanpassen tijdens uw behandeling met Zepatier.

Uw arts zal mogelijk uw geneesmiddelen of de dosering hiervan moeten aanpassen.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u hierover twijfelt), overleg dan met uw arts of apotheker voordat u Zepatier gebruikt.

Zwangerschap en anticonceptie

De effecten van Zepatier op de zwangerschap zijn niet bekend. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Zepatier met ribavirine

- U mag niet zwanger worden als u Zepatier gebruikt met ribavirine. Ribavirine kan zeer schadelijk zijn voor een ongeboren baby. Dit betekent dat u en uw partner speciale voorzorgsmaatregelen moeten nemen bij seksuele omgang als de kans bestaat dat u of uw partner zwanger zou kunnen worden.
- U of uw partner moet een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens behandeling met Zepatier met ribavirine en gedurende enige tijd daarna. Praat met uw arts over de verschillende anticonceptiemethodes die geschikt zijn voor u.
- Als u of uw partner zwanger wordt terwijl u Zepatier gebruikt met ribavirine of in de maanden daarna, vertel dat dan direct aan uw arts.
- Het is erg belangrijk dat u de informatie over zwangerschap en anticonceptie in de bijsluiter van ribavirine zorgvuldig leest. Het is belangrijk dat zowel mannen als vrouwen de informatie lezen.

Borstvoeding

Neem contact op met uw arts voordat u Zepatier inneemt als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of de twee geneesmiddelen in Zepatier in de moedermelk terechtkomen.

Als u Zepatier inneemt met ribavirine, lees dan ook de rubrieken ‘Zwangerschap’ en ‘Borstvoeding’ in de bijsluiter voor dit geneesmiddel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bestuur geen voertuigen en gebruik geen machines als u zich na gebruik van dit geneesmiddel moe voelt.

Zepatier bevat lactose

Zepatier bevat lactosemonohydraat. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Zepatier bevat natrium

Dit middel bevat 69,85 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per tablet. Dit komt overeen met 3,5 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Als u ooit geneesmiddelen heeft gebruikt voor hepatitis C of als u een andere medische aandoening heeft, moet u contact opnemen met uw arts of apotheker voordat u Zepatier gebruikt.

Hoeveel van dit middel neemt u in?

De aanbevolen dosis is **één tablet eenmaal per dag** met of zonder voedsel. Uw arts zal u vertellen hoeveel weken u Zepatier moet gebruiken.

Slik de tablet in zijn geheel met of zonder voedsel door. De tablet niet fijnmalen, kauwen of delen. Vertel het uw arts of apotheker als u moeite heeft met het doorslikken van tabletten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer van Zepatier heeft ingenomen dan zou mogen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee zodat u de arts kunt laten zien wat u heeft ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Het is belangrijk dat u geen enkele dosis van dit geneesmiddel overslaat. Als u een dosis mist, ga dan na hoe lang het is geleden dat u Zepatier heeft ingenomen:

- Als er minder dan 16 uur zijn verstreken sinds het tijdstip waarop u uw dosis had moeten innemen, neem de vergeten dosis dan zo snel mogelijk in. Neem vervolgens uw volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip.
- Als er meer dan 16 uur zijn verstreken sinds het tijdstip waarop u uw dosis had moeten innemen, mag u de vergeten dosis niet meer innemen. Wacht en neem uw volgende dosis in op het gebruikelijke tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis (twee doses tegelijk) om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit middel, tenzij uw arts u dit vertelt. Het is erg belangrijk dat u de volledige behandeling afmaakt. Dit geeft het geneesmiddel de beste kans om uw hepatitis C-infectie te behandelen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen met dit geneesmiddel.

Krijgt u last van een van de volgende bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker:

Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- zich erg moe voelen (vermoeidheid)
- hoofdpijn.

Vaak: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- misselijkheid
- zich krachteloos voelen of weinig energie hebben (asthenie)
- jeuk
- diarree
- moeite met slapen (slapeloosheid, insomnie)
- gewrichtspijn of pijnlijke, gezwollen gewrichten

- verstopping (obstipatie)
- zich duizelig voelen
- verlies van eetlust
- zich geïrriteerd voelen
- spierpijn
- maagpijn
- ongebruikelijk haaruitval of dunner worden van het haar
- zich nerveus voelen (angst)
- depressie
- droge mond
- braken.

Soms: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- afwijkingen in uitslagen van leverfunctieonderzoek.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking en de doordrukstrip na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Tot gebruik bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- **De werkzame stoffen in dit middel zijn:** elbasvir en grazoprevir. Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg elbasvir en 100 mg grazoprevir.
- **De andere stoffen in dit middel zijn:**
Tabletkern:
 Natriumlaurylsulfaat, vitamine E polyethyleenglycolsuccinaat, copovidon, hypromellose, microkristallijne cellulose, mannitol (E421), lactosemonohydraat, natriumcroscarmellose, natriumchloride, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat
Filmomhulling:
 Lactosemonohydraat, hypromellose, titaandioxide, triacetine, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), carnaubawas

Hoe ziet Zepatier eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn beige, ovaal, met aan één kant '770' en aan de andere kant glad. De tablet is 21 mm lang en 10 mm breed.

De tabletten zijn verpakt in een verpakking met twee kartonnen kaarten. Elke kaart bevat twee aluminium doordrukstrips van 7 tabletten. Elke verpakking bevat in totaal 28 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

BE/LU

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

LT

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

BG

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

HU

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

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

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

DE

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

NO

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

EE

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

AT

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

EL

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

PL

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

ES

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

PT

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

IT

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

CY

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

LV

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

RO

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

SI

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

SK

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

FI

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

SE

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

UK (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.