

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg elbasvir og 100 mg grazoprevir.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 87,02 mg laktose (som monohydrat) og 69,85 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Beige, oval tablett med dimensjonene 21 mm × 10 mm, preget med «770» på den ene siden og umerket på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

ZEPATIER er indisert til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne og pediatriske pasienter 12 år og eldre som veier minst 30 kg (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For hepatitt C-virus (HCV)-genotypespesifikk aktivitet, se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med ZEPATIER bør initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med CHC.

Dosering

Den anbefalte dosen er én tablett én gang daglig.

Anbefalte regimer og behandlingsvarighet er vist i tabell 1 nedenfor (se pkt. 4.4 og 5.1):

Tabell 1: Anbefalt behandling med ZEPATIER ved kronisk hepatitt C-infeksjon hos pasienter med eller uten kompensert cirrhose (kun Child-Pugh A)

HCV-genotype	Behandling og varighet
1a	ZEPATIER i 12 uker ZEPATIER i 16 uker pluss ribavirin ^A bør vurderes hos pasienter med HCV-RNA-nivå > 800 000 IE/ml ved baseline og/eller tilstedeværelse av spesifikke NS5A-polymorfismer som medfører minst 5 ganger reduksjon i aktiviteten til elbasvir, for å minimere risikoen for behandlingssvikt (se pkt. 5.1).
1b	ZEPATIER i 12 uker
4	ZEPATIER i 12 uker ZEPATIER i 16 uker pluss ribavirin ^A bør vurderes hos pasienter med HCV-RNA-nivå > 800 000 IE/ml ved baseline for å minimere risikoen for behandlingssvikt (se pkt. 5.1).

^A I de kliniske studiene hos voksne var dosen av ribavirin vektbasert (<66 kg = 800 mg/dag, 66 til 80 kg = 1000 mg/dag, 81 til 105 kg = 1200 mg/dag, >105 kg = 1400 mg/dag) administrert i to adskilte doser sammen med mat.

Se preparatomtalen (SmPC) for ribavirin for spesifikke doseringsinstruksjoner, inkludert dosemodifikasjoner.

Pasientene bør informeres om at dersom oppkast forekommer innen 4 timer etter dosering, kan de ta en ekstra tablett opptil 8 timer før neste dose. Ved oppkast mer enn 4 timer etter dosering er det ikke nødvendig med en ekstra dose.

I tilfelle en dose med ZEPATIER blir glemt og det er innenfor 16 timer etter at ZEPATIER vanligvis skulle vært tatt, skal pasienten instrueres i å ta ZEPATIER så snart som mulig. Neste dose med ZEPATIER tas til vanlig tid. Dersom det har gått mer enn 16 timer etter at ZEPATIER vanligvis skulle vært tatt, skal pasienten informeres om at den glemte dosen IKKE skal tas. Neste dose skal tas til vanlig doseringstid. Pasienter skal instrueres i å ikke ta en dobbel dose.

Eldre

Det er ikke nødvendig med dosejustering av ZEPATIER hos eldre pasienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresykdom (ESRD)

Ingen dosejustering av ZEPATIER er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (inkludert pasienter på hemodialyse eller peritonealdialyse) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av ZEPATIER er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). ZEPATIER er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Sikkerhet og effekt av ZEPATIER er ikke fastslått hos levertransplanterte.

Pediatrik populasjon

Ingen dosejustering av ZEPATIER er nødvendig hos pediatriske pasienter 12 år og eldre som veier minst 30 kg (se pkt. 5.1 og 5.2).

Sikkerhet og effekt av ZEPATIER hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

De filmdrasjerte tablettene skal svelges hele og kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig administrering med hemmere av organisk aniontransporterende polypeptid 1B (OATP1B), som rifampicin, atazanavir, darunavir, lopinavir, sakinavir, tipranavir, kobicistat eller ciklosporin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Samtidig administrering med indukere av cytokrom P450 3A (CYP3A) eller P-glykoprotein (P-gp), som efavirenz, fenytoin, karbamazepin, bosentan, etravirin, modafinil eller johannesurt (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Økninger i ALAT

Hyppigheten av sene ALAT-økninger under behandling er direkte relatert til plasmaeksposeringen for grazoprevir. I kliniske studier med ZEPATIER med eller uten ribavirin opplevde < 1 % av forsøkspersonene økning i ALAT fra normale nivåer til mer enn 5 ganger øvre normalverdi (ULN) (se pkt. 4.8). Høyere forekomst av sene ALAT-økninger forekom hos kvinner (2 % [11/652]), asiater (2 % [4/165]) og pasienter ≥ 65 år (2 % [3/187]) (se pkt. 4.8 og 5.2). Disse sene ALAT-økningene inntraff vanligvis i eller etter behandlingsuke 8.

Leverfunksjonstester bør utføres før behandling, ved behandlingsuke 8 og som klinisk indisert. Ytterligere leverfunksjonstester bør utføres ved behandlingsuke 12 hos pasienter som får 16 ukers behandling.

- Pasienter skal instrueres i å kontakte helsepersonell umiddelbart hvis de opplever begynnende fatigue, svakhet, manglende appetitt, kvalme og oppkast, ikterus eller misfarget feces.
- Seponering av ZEPATIER skal vurderes hvis ALAT bekreftes å være høyere enn 10 ganger ULN.
- ZEPATIER bør seponeres hvis økning i ALAT følges av tegn eller symptomer på leverinflammasjon eller økende konjugert bilirubin, alkalisk fosfatase eller internasjonal normalisert ratio (INR).

Genotypespesifikk aktivitet

Effekten av ZEPATIER har ikke blitt fastslått ved HCV-genotype 2, 3, 5 og 6. ZEPATIER er ikke anbefalt hos pasienter infisert med disse genotypene.

Gjentatt behandling

Effekten av ZEPATIER hos pasienter tidligere behandlet med ZEPATIER eller legemidler i de samme klassene som ZEPATIER (NS5A-hemmere eller NS3/4A-hemmere bortsett fra telaprevir, simeprevir og boceprevir), har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1).

Interaksjoner med legemidler

Samtidig administrering av ZEPATIER og OATP1B-hemmere er kontraindisert fordi dette kan øke plasmakonsentrasjonen av grazoprevir betydelig.

Samtidig administrering av ZEPATIER og CYP3A- eller P-gp-indusere er kontraindisert fordi dette kan redusere plasmakonsentrasjonene av elbasvir og grazoprevir betydelig og kan føre til redusert terapeutisk effekt av ZEPATIER (se pkt. 4.3, 4.5 og 5.2).

Samtidig bruk av ZEPATIER og sterke CYP3A-hemmere øker konsentrasjonene av elbasvir og grazoprevir, og samtidig administrering anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Samtidig infeksjon med HCV/HBV (hepatitt B-virus)

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), noen fatale, er rapportert under eller etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før oppstart av behandling. Pasienter med samtidig HBV/HCV-infeksjon har risiko for HBV-reaktivering og bør derfor overvåkes og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.

Bruk hos pasienter med diabetes

Diabetikere kan oppleve forbedret glukosekontroll etter behandlingsstart med direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C (DAA). Dette kan gi symptomatisk hypoglykemi. Glukosenivåer bør monitoreres nøye, spesielt de første tre månedene av behandlingen, og diabetesbehandlingen bør endres ved behov. Legen som er ansvarlig for pasientens diabetesbehandling, bør informeres ved oppstart av behandling med direktevirkende antivirale legemidler (DAA).

Pediatrik populasjon

ZEPATIER er ikke indisert til barn under 12 år.

Hjelpestoffer

ZEPATIER inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

ZEPATIER inneholder 69,85 mg natrium per tablett. Dette tilsvarer 3,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mulig effekt av andre legemidler på ZEPATIER

Grazoprevir er et substrat for legemiddeltransportøren OATP1B. Samtidig administrering av ZEPATIER med legemidler som hemmer OATP1B-transportører, er kontraindisert fordi dette kan resultere i en betydelig økning i plasmakonsentrasjonen av grazoprevir (se pkt. 4.3 og 4.4).

Elbasvir og grazoprevir er substrater for CYP3A og P-gp. Samtidig administrering av indukere av CYP3A eller P-gp med ZEPATIER er kontraindisert fordi dette kan redusere elbasvirs og grazoprevirs plasmakonsentrasjoner, som kan føre til redusert terapeutisk effekt av ZEPATIER (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig administrering av ZEPATIER med sterke CYP3A-hemmere øker plasmakonsentrasjonen av elbasvir og grazoprevir, og samtidig administrering er ikke anbefalt (se tabell 2 og pkt. 4.4). Samtidig administrering av ZEPATIER med P-gp-hemmere er forventet å ha en minimal effekt på plasmakonsentrasjonen av ZEPATIER.

Potensialet for grazoprevir til å være et substrat for brystkreftresistensprotein (BCRP) kan ikke utelukkes.

Mulig effekt av ZEPATIER på andre legemidler

Elbasvir og grazoprevir er hemmere av legemiddeltransportøren BCRP i tarmen hos mennesker og kan øke plasmakonsentrasjonene av samtidig administrerte BCRP-substrater. Elbasvir er ikke en CYP3A-hemmer *in vitro*, og grazoprevir er en svak CYP3A-hemmer hos mennesker. Samtidig administrering av grazoprevir resulterte ikke i klinisk relevant økning i eksponeringen for CYP3A-substrater. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av CYP3A-substrater ved samtidig administrering av ZEPATIER.

Elbasvir gir minimal P-gp-hemming i tarmen hos mennesker og resulterer ikke i klinisk relevante økninger i konsentrasjonen av digoksin (et P-gp-substrat), med 11 % økning i AUC i plasma. På bakgrunn av *in vitro*-data er grazoprevir ikke en P-gp-hemmer. Elbasvir og grazoprevir hemmer ikke OATP1B hos mennesker. Basert på *in vitro*-data er det ikke forventet klinisk signifikante interaksjoner med ZEPATIER som hemmer av andre CYP-enzymene, UGT1A1, esteraser (CES1, CES2, og CatA), OAT1, OAT3 og OCT2. Basert på *in vitro*-data kan man ikke utelukke et potensiale for GZR til å hemme BSEP. På bakgrunn av *in vitro*-data er det lite sannsynlig at administrering av flere doser av elbasvir eller grazoprevir induserer metabolismen av legemidler som metaboliseres av CYP-isoformer.

Pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister

Ettersom leverfunksjonen kan forandre seg under behandling med ZEPATIER, er nøye overvåking av INR anbefalt.

Følger av behandling med direktevirkende antivirale midler (DAA) på legemidler som metaboliseres i leveren

Grazoprevirs svake hemming av CYP3A kan øke nivåene av CYP3A-substrater. I tillegg kan plasmakonsentrasjonene til legemidler som er CYP3A4-substrater, reduseres på grunn av en forbedret leverfunksjon under DAA-behandling knyttet til clearance av HCV. Nøye overvåking og potensiell dosejustering av CYP3A-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. kalsineurinhemmere) kan derfor være nødvendig under behandlingen, siden legemiddelkonsentrasjonene kan synke (se tabell 2).

Interaksjoner mellom ZEPATIER og andre legemidler

Tabell 2 gir en oversikt over påviste eller mulige legemiddelinteraksjoner. En pil opp, «↑», eller ned, «↓», representerer en endring i eksponering som krever overvåking eller en dosejustering av det legemidlet, eller at samtidig administrering ikke er anbefalt eller kontraindisert. Ingen klinisk relevant endring i eksponering er framstilt med en horisontal pil, «↔».

De legemiddelinteraksjonene som er beskrevet, er basert på resultater fra studier med enten ZEPATIER eller elbasvir (EBR) og grazoprevir (GZR) som enkeltlegemidler, eller er antatte legemiddelinteraksjoner som kan oppstå med elbasvir eller grazoprevir. Tabellen er ikke fullstendig.

Tabell 2: Interaksjoner og doseringsanbefalinger med andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
LEGEMIDLER MOT SYRERELATERTE LIDELSER		
<i>H2-reseptorantagonister</i>		
Famotidin (20 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose) / grazoprevir (100 mg enkeltdose)	↔ 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)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Protonpumpehemmere</i>		
Pantoprazol (40 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg enkeltdose) / grazoprevir (100 mg enkeltdose)	↔ 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)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Antacida</i>		
Aluminium- eller magnesiumhydroksid, kalsiumkarbonat	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIARYTMIKA		
Digoksin (0,25 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	↔ Digoksin AUC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (P-gp-hemming)	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatraneteksilat	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Dabigatran (P-gp-hemming)	Konsentrasjoner av dabigatran kan øke ved samtidig administrering med elbasvir, med mulig økt blødningsrisiko. Klinisk overvåking og laboratorieprøver anbefales.
Vitamin K-antagonister	Interaksjon ikke studert.	Nøye overvåking av INR er anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K-antagonister. Dette på grunn av forandringer i leverfunksjonen ved behandling med Zepatier.
ANTIPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenytoin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induksjon)	Samtidig administrering er kontraindisert.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C_{max}, C₁₂ eller C₂₄ (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol		
(400 mg oralt én gang daglig) / elbasvir (50 mg enkeltdose)	↔ Elbasvir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60)	Samtidig administrering anbefales ikke.
(400 mg oralt én gang daglig) / grazoprevir (100 mg enkeltdose)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (CYP3A-hemming)	
ANTIMYKOBACTERIELLE LEGEMIDLER		
Rifampicin		
(600 mg i.v. enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53)	Samtidig administrering er kontraindisert.
(600 mg i.v. enkeltdose) / grazoprevir (200 mg enkeltdose)	↑ 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-hemming)	
(600 mg oral enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose)	↔ 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 oral enkeltdose) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↑ 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-hemming)	
(600 mg oralt én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ 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-hemming og CYP3A-induksjon)	
ANTIASTMATIKA		
Montelukast (10 mg enkeltdose) / grazoprevir (200 mg enkeltdose)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	Ingen dosejustering er nødvendig.
ENDOTELINANTAGONISTER		
Bosentan	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induksjon)	Samtidig administrering er kontraindisert.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C_{max}, C₁₂ eller C₂₄ (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HCV		
Sofosbuvir (400 mg enkeltdose sofosbuvir) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ 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)	Ingen dosejustering er nødvendig.
NATURMIDLER/NATURLEGEMIDLER		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induksjon)	Samtidig administrering er kontraindisert.
ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HBV OG HIV: NUKLEOSID- OG NUKLEOTIDREVERSTRANSKRIPTAHEMMERE		
Tenofovirdisoproksilfumarat		
(300 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	↔ 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)	Ingen dosejustering er nødvendig.
(300 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ 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 én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (100 mg én gang daglig)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	
Lamivudin Abakavir Entekavir	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudin ↔ Abakavir ↔ Entekavir	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C_{max}, C₁₂ eller C₂₄ (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
Emtricitabin (200 mg én gang daglig)	Interaksjon studert med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (fast dosekombinasjon) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HIV: PROTEASEHEMMERE		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg én gang daglig) / ritonavir (100 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51; 7,54) (kombinasjon av mekanismer, inkludert CYP3A-hemming) ↔ Atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02; 1,29)	Samtidig administrering er kontraindisert.
(300 mg én gang daglig) / ritonavir (100 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C _{max} 6,24 (4,42; 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96; 17,02) (kombinasjon av OATP1B- og CYP3A-hemming) ↔ Atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C _{max} 1,12 (1,01; 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13; 2,34)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Darunavir/ritonavir		
(600 mg to ganger daglig) / ritonavir (100 mg to ganger daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	↔ 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)	Samtidig administrering er kontraindisert.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
(600 mg to ganger daglig) / ritonavir (100 mg to ganger daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<p>↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C_{max} 5,27 (4,04; 6,86) C₂₄ 8,05 (6,33; 10,24)</p> <p>(kombinasjon av OATP1B- og CYP3A-hemming)</p> <p>↔ Darunavir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C_{max} 1,10 (0,96; 1,25) C₁₂ 1,00 (0,85; 1,18)</p>	
Lopinavir/ritonavir		
(400 mg to ganger daglig) / ritonavir (100 mg to ganger daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	<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>(kombinasjon av mekanismer, inkludert CYP3A-hemming)</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>	Samtidig administrering er kontraindisert.
(400 mg to ganger daglig) / ritonavir (100 mg to ganger daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<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>(kombinasjon av OATP1B- og CYP3A-hemming)</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>	
Sakinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	<p>Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Grazoprevir</p> <p>(kombinasjon av mekanismer, inkludert CYP3A-hemming)</p>	Samtidig administrering er kontraindisert.
ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HIV: IKKE-NUKLEOSID-HIV-REVERSTRANSKRIPTAHEMMERE		
Efavirenz		
(600 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	<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- eller P-gp-induksjon)</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>	Samtidig administrering er kontraindisert.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
(600 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↓ Grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (CYP3A- eller P-gp-induksjon) ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induksjon)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Rilpivirin (25 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C _{max} 1,07 (0,99; 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98; 1,11) ↔ Grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93; 1,07) ↔ Rilpivirin AUC 1,13 (1,07; 1,20) C _{max} 1,07 (0,97; 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HIV: INTEGRASEHEMMERE (INSTI [«INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITORS»])		
Dolutegravir (50 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ 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)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Raltegravir (400 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose)	↔ 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)	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
(400 mg to ganger daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ 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)	
ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HIV: ANDRE		
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (fast dosekombinasjon)		
elvitegravir (150 mg én gang daglig) / kobicistat (150 mg én gang daglig) / emtricitabin (200 mg én gang daglig) / tenofoviridisoproksilfumarat (300 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (100 mg én gang daglig)	↑ 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- og OATP1B-hemming) ↑ 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- og OATP1B-hemming) ↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C _{max} 1,02 (0,93; 1,11) C ₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ Kobicistat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C _{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C _{max} 1,25 (1,14; 1,37) C ₂₄ 1,20 (1,15; 1,26)	Samtidig administrering med ZEPATIER er kontraindisert.
HMG-CoA-REDUKTASEHEMMERE		
Atorvastatin		
(20 mg enkeltdose) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↑ Atorvastatin AUC 3,00 (2,42; 3,72) C _{max} 5,66 (3,39; 9,45) (primært pga. BCRP-hemming i tarm) ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C _{max} 1,26 (0,83; 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)	Dosen av atorvastatin bør ikke overskride en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrering med ZEPATIER.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
(10 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↑ Atorvastatin AUC 1,94 (1,63; 2,33) C _{max} 4,34 (3,10; 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)	
Rosuvastatin		
(10 mg enkeltdose) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↑ Rosuvastatin AUC 1,59 (1,33; 1,89) C _{max} 4,25 (3,25; 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70; 0,91) (BCRP-hemming i tarm) ↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C _{max} 1,13 (0,77; 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)	Dosen av rosuvastatin bør ikke overskride en daglig dose på 10 mg ved samtidig administrering med ZEPATIER.
(10 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↑ Rosuvastatin AUC 2,26 (1,89; 2,69) C _{max} 5,49 (4,29; 7,04) C ₂₄ 0,98 (0,84; 1,13) (BCRP-hemming i tarm) ↔ Elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C _{max} 1,11 (0,99; 1,26) C ₂₄ 0,96 (0,86; 1,08) ↔ Grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C _{max} 0,97 (0,63; 1,50) C ₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)	
Fluvastatin Lovastatin Simvastatin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Fluvastatin (primært pga. BCRP-hemming i tarm) ↑ Lovastatin (CYP3A-hemming) ↑ Simvastatin (primært pga. BCRP-hemming i tarm og CYP3A-hemming)	Dosen av fluvastatin, lovastatin eller simvastatin bør ikke overskride en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrering med ZEPATIER.
Pitavastatin (1 mg enkeltdose) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ Pitavastatin AUC 1,11 (0,91; 1,34) C _{max} 1,27 (1,07; 1,52) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C _{max} 0,72 (0,57; 0,92) C ₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
Pravastatin (40 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<p>↔ Pravastatin 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>	Ingen dosejustering er nødvendig.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin (400 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<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>(delvis pga. OATP1B- og CYP3A-hemming)</p> <p>↔ Ciklosporin AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,90 (0,85; 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)</p>	Samtidig administrering er kontraindisert.
Mykofenolatmofetil (1000 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<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>↔ Mykofenolsyre AUC 0,95 (0,87; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67; 1,07)</p>	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelevelv. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
Prednison (40 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<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>	Ingen dosejustering er nødvendig.
Takrolimus (2 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<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>↑ Takrolimus 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-hemming)</p>	Ved samtidig administrering anbefales hyppig overvåking av takrolimuskonsentrasjonen i fullblod, endringer i nyrefunksjonen, og mulige takrolimusassosierte bivirkninger ved oppstart. Nøyte overvåking og potensiell dosejustering av takrolimus kan være nødvendig under behandlingen, siden konsentrasjonen av takrolimus kan synke på grunn av clearance av HCV.
KINASEHEMMERE		
Sunitinib	<p>Interaksjon ikke studert.</p> <p><i>Forventet:</i> ↑ Sunitinib</p> <p>(muligens pga. BCRP-hemming i tarm)</p>	Samtidig administrering av ZEPATIER med sunitinib kan øke konsentrasjonen av sunitinib, noe som medfører en økt risiko for sunitinibassosierte bivirkninger. Brukes med forsiktighet. Dosejustering av sunitinib kan være nødvendig.
SUBSTITUSJONSBEHANDLING VED OPIATAVHENGIGHET		
Buprenorfin/nalokson		
(8 mg/2 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C_{max} 1,13 (0,87; 1,46) C₂₄ 1,22 (0,99; 1,51)</p> <p>↔ Buprenorfin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C_{max} 0,94 (0,82; 1,08) C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09)</p> <p>↔ Nalokson AUC 0,88 (0,76; 1,02) C_{max} 0,85 (0,66; 1,09)</p>	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C_{max}, C₁₂ eller C₂₄ (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
(8–24 mg / 2–6 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C _{max} 0,76 (0,40; 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54; 0,88) ↔ Buprenorfin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C _{max} 0,90 (0,76; 1,07)	
Metadon		
(20–120 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	↔ R-metadon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C _{max} 1,07 (0,95; 1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96; 1,26) ↔ S-metadon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C _{max} 1,09 (0,95; 1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)	Ingen dosejustering er nødvendig.
(20–150 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ R-metadon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C _{max} 1,03 (0,96; 1,11) ↔ S-metadon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C _{max} 1,15 (1,07; 1,25)	
ORALE ANTIKONSEPTIVA		
Etinyløstradiol (EE) / Levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg EE / 0,15 mg LNG enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	↔ 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)	Ingen dosejustering er nødvendig.
(0,03 mg EE / 0,15 mg LNG enkeltdose) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ 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)	
FOSFATBINDERE		
Kalsiumacetat (2668 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose) / grazoprevir (100 mg enkeltdose)	↔ 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)	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
Sevelamerkarbonat (2400 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose) / grazoprevir (100 mg enkeltdose)	↔ 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 enkeltdose) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Ingen dosejustering er nødvendig.
STIMULERENDE LEGEMIDLER		
Modafinil	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induksjon)	Samtidig administrering er kontraindisert.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Hvis ZEPATIER administreres sammen med ribavirin, vil informasjon vedrørende ribavirin med hensyn til prevensjon, graviditetstesting, graviditet, amming og fertilitet også gjelde for dette kombinasjonsregimet (se preparatomtalen (SmPC) for samtidig administrert legemiddel for ytterligere informasjon).

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Når ZEPATIER brukes i kombinasjon med ribavirin, må kvinner i fertil alder eller deres mannlige partnere bruke en sikker form for prevensjon under behandlingen og i en periode etter at behandlingen er avsluttet.

Graviditet

Det er ingen adekvate og godt kontrollerte studier med ZEPATIER hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksicitet. Fordi reproduksjonsstudier på dyr ikke alltid er overførbare til mennesker, bør ZEPATIER bare brukes hvis den potensielle fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om elbasvir eller grazoprevir og deres metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av elbasvir og grazoprevir i melk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen med ZEPATIER skal avsluttes / avstås fra.

Fertilitet

Ingen data vedrørende effekt av elbasvir og grazoprevir på fertilitet er tilgjengelig. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av elbasvir eller grazoprevir på fertilitet ved elbasvir- og grazoprevireksponeringer høyere enn eksponeringen hos mennesker ved anbefalt klinisk dose (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er lite sannsynlig at ZEPATIER (administrert alene eller i kombinasjon med ribavirin) påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at fatigue er rapportert under behandling med ZEPATIER (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av ZEPATIER ble vurdert basert på 3 placebokontrollerte studier og 7 kliniske fase 2- og 3-studier uten kontrollgruppe hos ca. 2000 pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon med kompensert leversykdom (med eller uten cirrhose).

De vanligst rapporterte bivirkningene (mer enn 10 %) i kliniske studier var fatigue og hodepine. Færre enn 1 % av pasientene som ble behandlet med ZEPATIER med eller uten ribavirin, hadde alvorlige bivirkninger (abdominalsmerter, transitorisk iskemisk anfall [TIA] og anemi). Færre enn 1 % av forsøkspersonene som ble behandlet med ZEPATIER med eller uten ribavirin, seponerte behandlingen permanent pga. bivirkninger. Frekvensen av alvorlige bivirkninger og seponering pga. bivirkninger hos pasienter med kompensert cirrhose var sammenlignbar med den sett hos pasienter uten cirrhose.

Da elbasvir/grazoprevir ble undersøkt med ribavirin, var de mest hyppige bivirkningene av kombinasjonsbehandling med elbasvir/grazoprevir + ribavirin i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen til ribavirin.

Bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger ble observert hos pasienter som tok ZEPATIER uten ribavirin i 12 uker. Bivirkningene er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) eller svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3: Bivirkninger identifisert med ZEPATIER*

Frekvens	Bivirkninger
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	
Vanlige	reduisert appetitt
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	
Vanlige	insomni, angst, depresjon
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige	hodepine
Vanlige	svimmelhet
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Vanlige	kvalme, diaré, konstipasjon, øvre abdominalsmerter, abdominalsmerter, munntørhet, oppkast
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Vanlige	pruritus, alopeci
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Vanlige	artralgi, myalgi
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige	fatigue
Vanlige	asteni, irritabilitet

*Basert på samlede data fra pasienter behandlet med ZEPATIER i 12 uker uten ribavirin.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Unormale laboratorieverdier

Forandringer i utvalgte laboratorieverdier er vist i tabell 4.

Tabell 4: Utvalgte unormale behandlingsrelaterte laboratorieverdier

Laboratorieverdier	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALAT (IE/l)	
5,1–10,0 × ULN [†] (grad 3)	6 (0,7 %)
> 10,0 × ULN (grad 4)	6 (0,7 %)
Totalt bilirubin (mg/dl)	
2,6–5,0 × ULN (grad 3)	3 (0,4 %)
> 5,0 × ULN (grad 4)	0

*Basert på samlede data fra pasienter behandlet med ZEPATIER i 12 uker uten ribavirin

[†]ULN: Øvre normalverdi i følge testlaboratoriet.

Sene økninger i serum-ALAT

I kliniske studier med ZEPATIER med eller uten ribavirin, uavhengig av behandlingsvarighet, opplevde < 1 % (13/1690) av pasientene en økning i ALAT fra normale nivåer til mer enn 5 ganger ULN, vanligvis ved eller etter behandlingsuke 8 (gjennomsnittlig latenstid 10 uker, spredning 6–12 uker). Disse sene ALAT-økningene var som regel asymptomatiske. De fleste sene ALAT-økningene normaliserte seg med pågående behandling med ZEPATIER eller etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4). Hyppigheten av sene ALAT-økninger var høyere hos pasienter med høyere plasmakonsentrasjon av grazoprevir (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2). Tilfellene av sene økninger i ALAT var ikke påvirket av behandlingsvarigheten. Cirrhose var ikke en risikofaktor for sene ALAT-økninger. Færre enn 1 % av pasientene behandlet med ZEPATIER med eller uten ribavirin opplevde ALAT-økninger > 2,5–5 ganger ULN under behandlingen. Det var ingen seponering pga. disse ALAT-økningene.

Pediatriisk populasjon

Sikkerhetsvurderingen av Zepatier hos pediatrike pasienter i alderen 12 år og eldre er basert på data fra en fase 2b, åpen klinisk studie som inkluderte 22 pasienter som ble behandlet med Zepatier i 12 uker. Bivirkningene som ble observert var i samsvar med de som ble observert i kliniske studier av Zepatier hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering av ZEPATIER hos mennesker. Den høyeste dosen av elbasvir var 200 mg én gang daglig i 10 dager og én enkeltdose på 800 mg. Den høyeste dosen av grazoprevir var 1000 mg én gang daglig i 10 dager og én enkeltdose på 1600 mg. I disse studiene med friske frivillige var bivirkninger sammenlignbare i frekvens og alvorlighetsgrad med de rapportert i placebogruppene.

Ved overdosering anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger, og at passende symptomatisk behandling innledes.

Hemodialyse fjerner ikke elbasvir eller grazoprevir. Elbasvir og grazoprevir forventes ikke å bli fjernet ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direktevirkende antivirale midler, antivirale midler til behandling av HCV-infeksjoner, ATC-kode: J05AP54.

Virkningsmekanisme

ZEPATIER kombinerer to direktevirkende antivirale legemidler med forskjellige virkningsmekanismer og ikke-overlappende resistensprofiler for å angripe HCV på flere trinn i virusets livssyklus.

Elbasvir er en hemmer av HCV-NS5A, som er essensielt for viral RNA-replikasjon og viriondannelse.

Grazoprevir er en hemmer av HCV-NS3/4A-protease som er nødvendig for den proteolytiske spaltningen av HCV-kodet polyprotein (til modne former av NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- og NS5B-proteiner), og er essensiell for viral replikasjon. I en biokjemisk analyse hemmet grazoprevir den proteolytiske aktiviteten av de rekombinante NS3/4A-proteaseenzymene fra HCV-genotypene 1a, 1b, 3 og 4a, med IC₅₀-verdier fra 4 til 690 pM.

Antiviral aktivitet

EC₅₀-verdiene for elbasvir og grazoprevir i forhold til fullengde- eller kimære replikoner som koder NS5A- eller NS3-sekvenser fra referansesekvenser og kliniske isolater, er presentert i tabell 5.

Tabell 5: Aktivitet av elbasvir og grazoprevir i referansesekvenser og kliniske isolater ved GT1a, GT1b og GT4 i replikonceller

	Elbasvir	Grazoprevir
Referanse	EC₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Kliniske isolater	Median EC₅₀ (spredning) 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
Antall isolater testet: a = 5, b = 4, c = 14, d = 10, e = 9		

Resistens

I cellekultur

HCV-replikoner med redusert følsomhet for elbasvir og grazoprevir har blitt selektert i cellekultur for genotypene 1a, 1b og 4.

For elbasvir reduserte NS5A-enkelstsubstitusjonene Q30D/E/H/R, L31M/V og Y93C/H/N den antivirale aktiviteten av elbasvir med 6 til 2000 ganger i replikoner fra HCV-genotype 1a. I genotype 1b-replikoner reduserte NS5A-enkelstsubstitusjonene L31F og Y93H den antivirale aktiviteten av elbasvir med 17 ganger. I genotype 4-replikoner reduserte NS5A-enkelstsubstitusjonene L30S, M31V og Y93H den antivirale aktiviteten av elbasvir med 3 til 23 ganger. Kombinasjoner av resistensassosierte substitusjoner for elbasvir reduserte generelt den antivirale aktiviteten av elbasvir ytterligere ved HCV-genotypene 1a, 1b eller 4.

For grazoprevir reduserte NS3-enkelstsubstitusjonen D168A/E/G/S/V den antivirale aktiviteten av grazoprevir med 2 til 81 ganger i replikoner fra HCV-genotype 1a. I genotype 1b-replikoner reduserte NS3-enkelstsubstitusjonene F43S, A156S/T/V og D168A/G/V den antivirale aktiviteten av grazoprevir med 3 til 375 ganger. I genotype 4-replikoner reduserte NS3-enkelstsubstitusjonen D168A/V den antivirale aktiviteten av grazoprevir med 110 til 320 ganger. Kombinasjoner av resistensassosierte substitusjoner for grazoprevir reduserte generelt den antivirale aktiviteten av grazoprevir ytterligere i replikoner fra HCV-genotypene 1a, 1b, eller 4.

I kliniske studier

I en samleanalyse av forsøkspersoner med behandlingsregimer som inneholder elbasvir/grazoprevir eller elbasvir + grazoprevir med eller uten ribavirin i kliniske fase 2- og 3-studier, ble resistensanalyser gjennomført for 50 pasienter som opplevde virologisk svikt og hadde sekvensdata tilgjengelig (6 med virologisk svikt under behandling og 44 med tilbakefall etter avsluttet behandling).

Behandlingsrelaterte substitusjoner observert i den virale populasjonen hos disse forsøkspersonene basert på genotyper er vist i tabell 6. Behandlingsrelaterte substitusjoner ble påvist i begge HCV-legemidlenes angrepspunkt hos 23/37 (62 %) forsøkspersoner med genotype 1a, 1/8 (13 %) med genotype 1b og 2/5 (40 %) med genotype 4.

Tabell 6: Behandlingsrelaterte aminosyresubstitusjoner i samlet analyse av ZEPATIER med og uten ribavirinregimer i kliniske fase 2- og 3-studier

Mål	Oppstått aminosyresubstitusjon	Genotype 1a N = 37 % (n)	Genotype 1b N = 8 % (n)	Genotype 4 N = 5 % (n)
NS5A	Hvilken som helst av følgende NS5A-substitusjoner: 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	Hvilken som helst av følgende NS3-substitusjoner: 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)

*Referansesekvenser for NS5A ved aminosyre 28 er M (genotype 1a) og L (genotype 1b og genotype 4a og 4d).

[†]Referansesekvenser for NS5A ved aminosyre 31 er L (genotype 1a og genotype 1b) og M (genotype 4a og 4d).

[‡]Referansesekvenser for NS5A ved aminosyre 58 er H (genotype 1a) og P (genotype 1b og genotype 4a og 4d).

Kryssresistens

Elbasvir er aktiv *in vitro* mot genotype 1a-NS5A-substitusjoner ved M28V og Q30L, genotype 1b-substitusjoner ved L28M/V, R30Q, L31V og Y93C, og genotype 4-substitusjon ved M31V, som gir resistens mot andre NS5A-hemmere. Generelt kan andre NS5A-substitusjoner som gir resistens mot NS5A-hemmere, også gi resistens mot elbasvir. NS5A-substitusjoner som gir resistens mot elbasvir, kan redusere den antivirale aktiviteten av andre NS5A-hemmere.

Grazoprevir er aktiv *in vitro* mot følgende genotype 1a-NS3-substitusjoner som gir resistens mot andre NS3/4A-proteasehemmere: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S og I170T/V. Grazoprevir er aktiv *in vitro* mot

følgende genotype 1b-NS3-substitusjoner som gir resistens mot andre NS3/4A-proteasehemmere: 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 og V170A/I/T. Noen NS3-substitusjoner ved A156 og ved D168 medførte redusert antiviral aktivitet av grazoprevir så vel som andre NS3/4A-proteasehemmere.

Substitusjoner assosiert med resistens mot NS5B-hemmere påvirker ikke aktiviteten til elbasvir eller grazoprevir.

Varighet av resistensassosierte substitusjoner

Varigheten av elbasvirs og grazoprevirs behandlingsrelaterte aminosyresubstitusjoner i hhv. NS5A og NS3 ble vurdert hos genotype 1-infiserte forsøkspersoner i fase 2- og 3-studier hvor virus hadde behandlingsrelatert resistensassosiert substitusjon ved legemidlets angrepspunkt, og med tilgjengelige data gjennom minst 24 uker etter behandlingen ved bruk av populasjonssekvensering (eller Sanger-sekvensering).

Virale populasjoner med behandlingsrelaterte NS5A-resistensassosierte substitusjoner var generelt mer vedvarende enn NS3-resistensassosierte substitusjoner. Blant genotype 1a-infiserte pasienter vedvarte NS5A-resistensassosierte substitusjoner med målbare nivåer hos 95 % (35/37) av pasientene i oppfølgingsuke 12 og hos 100 % (9/9) av pasientene i oppfølgingsuke 24. Blant genotype 1b-infiserte pasienter vedvarte NS5A-resistensassosierte substitusjoner med målbare nivåer hos 100 % (7/7) av pasientene ved oppfølging i uke 12 og hos 100 % (3/3) av pasientene ved oppfølging i uke 24.

Blant genotype 1a-infiserte pasienter vedvarte NS3-resistensassosierte substitusjoner med målbare nivåer hos 31 % (4/13) av pasientene ved oppfølging i uke 24. Blant genotype 1b-infiserte pasienter vedvarte NS3-resistensassosierte substitusjoner med målbare nivåer hos 50 % (1/2) av pasientene ved oppfølging i uke 24.

På grunn av begrenset antall genotype 4-infiserte pasienter med behandlingsrelaterte NS5A- og NS3-resistensassosierte substitusjoner kunne det ikke fastslås noen trend for varigheten av behandlingsrelaterte substitusjoner ved denne genotypen.

Den langsiktige kliniske betydningen av utviklingen eller varigheten av virus som inneholder resistensassosierte substitusjoner forbundet med ZEPATIER, er ukjent.

Effekt av HCV-polymorfismer ved baseline på behandlingsrespons

I samlede analyser av forsøkspersoner som oppnådde SVR12 eller oppfylte kriterier for virologisk svikt, ble forekomst og effekt av henholdsvis NS5A-polymorfismer (inkludert M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D og Y93C/H/N) og NS3-polymorfismer (substitusjoner ved 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 og 175) som ga mer enn 5 ganger reduksjon av elbasvirs og grazoprevirs antivirale aktivitet *in vitro*, evaluert. Den observerte forskjellen i behandlingsresponsen med hensyn på behandlingsregime hos spesifikke pasientpopulasjoner med eller uten NS5A- eller NS3-polymorfismer ved baseline er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7: SVR hos GT1a-, GT1b- eller tidligere behandlede GT4-infiserte forsøkspersoner med NS5A- eller NS3-polymorfismer ved baseline

	SVR12 med hensyn på behandlingsregime			
	ZEPATIER, 12 uker		ZEPATIER + RBV, 16 uker	
Pasientpopulasjon	Forsøkspersoner uten NS5A-polymorfismer ved baseline,* % (n/N)	Forsøkspersoner med NS5A-polymorfismer ved baseline,* % (n/N)	Forsøkspersoner uten NS5A-polymorfismer ved baseline,* % (n/N)	Forsøkspersoner med NS5A-polymorfismer ved baseline,* % (n/N)
GT1a[†]	97 % (464/476)	53 % (16/30)	100 % (51/51)	100 % (4/4)
GT1b[‡]	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Forsøkspersoner uten NS3-polymorfismer ved baseline,[¶] % (n/N)	Forsøkspersoner med NS3-polymorfismer ved baseline,[¶] % (n/N)		
GT4 (tidligere behandlet)[#]	86 % (25/29)	100 % (7/7)		

*NS5A-polymorfismer (som medfører > 5 ganger tap av effekt av elbasvir) inkluderer M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D og Y93C/H/N
[†]Total forekomst av GT1a-infiserte forsøkspersoner med baseline NS5A-polymorfismer i de samlede analysene var 7 % (55/825)
[‡]Total forekomst av GT1b-infiserte forsøkspersoner med baseline NS5A-polymorfismer i de samlede analysene var 14 % (74/540)
[¶]Vurderte NS3-polymorfismer var enhver aminosyresubstitusjon ved posisjonene 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 og 175
[#]Total forekomst av GT4-infiserte forsøkspersoner med baseline NS3-polymorfismer i de samlede analysene var 19 % (7/36)

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av elbasvir/grazoprevir (administrert samtidig som en fast dosekombinasjon, EBR/GZR) eller elbasvir + grazoprevir (administrert samtidig som separate legemidler, EBR + GZR) ble evaluert i 8 kliniske studier hos voksne og 1 pediatrik klinisk studie på ca. 2000 pasienter (se tabell 8).

Tabell 8: Studier utført med ZEPATIER

Studie	Populasjon	Studiearm og varighet (Antall behandlede forsøkspersoner)	Ytterligere studiedetaljer
C-EDGE TN (dobbelblind)	GT 1, 4, 6 TN med eller uten cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR* i 12 uker (N = 316) • Placebo i 12 uker (N = 105) 	Placebokontrollert studie hvor forsøkspersoner ble randomisert i forholdet 3:1 til: EBR/GZR i 12 uker (umiddelbar behandlingsgruppe [ITG]) eller placebo i 12 uker etterfulgt av åpen behandling med EBR/GZR i 12 uker (utsatt behandlingsgruppe [DTG])
C-EDGE COINFECTION (åpen)	GT 1, 4, 6 TN med eller uten cirrhose Samtidig HCV/HIV-1-infeksjon	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR i 12 uker (N = 218) 	
C-SURFER (dobbelblind)	GT 1 TN eller TE med eller uten cirrhose Kronisk nyresvikt (CKD)	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* i 12 uker (N = 122) • Placebo i 12 uker (N = 113) 	Placebokontrollert studie hos forsøkspersoner med CKD-stadium 4 (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m ²) eller stadium 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²), inkludert forsøkspersoner på hemodialyse. Forsøkspersoner ble randomisert i et forhold på 1:1 til en av de følgende behandlingsgruppene: EBR + GZR i 12 uker (ITG) eller placebo i 12 uker, etterfulgt av åpen behandling med EBR/GZR i 12 uker (DTG). I tillegg fikk 11 forsøkspersoner åpen behandling med EBR + GZR i 12 uker (intensiv PK-arm).
C-WORTHY (åpen)	GT 1, 3 TN med eller uten cirrhose TE nullrespondere med eller uten cirrhose TN med samtidig HCV/HIV-1-infeksjon uten cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* i 8, 12 eller 18 uker (N = 31, 136 og 63, hhv.) • EBR* + GZR* + RBV[†] i 8, 12 eller 18 uker (N = 60, 152 og 65, hhv.) 	<p>Flerarmet flertrinnsstudie.</p> <p>Forsøkspersoner med GT 1b-infeksjon uten cirrhose ble randomisert i et forhold på 1:1 til EBR + GZR med eller uten RBV i 8 uker.</p> <p>TN-forsøkspersoner med GT 3-infeksjon uten cirrhose ble randomisert til EBR + GZR med RBV i 12 eller 18 uker.</p> <p>TN-forsøkspersoner med GT 1-infeksjon med eller uten cirrhose (med eller uten samtidig HCV/HIV-1-infeksjon) eller som var nullrespondere for peg-IFN + RBV, ble randomisert til EBR + GZR med eller uten RBV i 8, 12 eller 18 uker.</p>
C-SCAPE (åpen)	GT 4, 6 TN uten cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* i 12 uker (N = 14) • EBR* + GZR* + RBV[†] i 12 uker (N = 14) 	Forsøkspersonene ble randomisert i et forhold på 1:1 til studiearmene.

Studie	Populasjon	Studiearm og varighet (Antall behandlede forsøkspersoner)	Ytterligere studiedetaljer
C-EDGE TE (åpen)	GT 1, 4, 6 TE med eller uten cirrhose, og med eller uten samtidig HCV/HIV-1-infeksjon	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR i 12 eller 16 uker (N = 105 og 105, hhv.) • EBR/GZR + RBV[†] i 12 eller 16 uker (N = 104 og 106, hhv.) 	Forsøkspersonene ble randomisert i et forhold på 1:1:1:1 til studiearmene.
C-SALVAGE (åpen)	GT 1 TE med HCV-proteasehemmerregime [‡] med eller uten cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* + RBV[†] i 12 uker (N = 79) 	Forsøkspersoner som tidligere hadde opplevd behandlingssvikt med boceprevir, simeprevir eller telaprevir i kombinasjon med peg-IFN + RBV, fikk EBR + GZR med RBV i 12 uker.
C-EDGE COSTAR (dobbelblind)	GT 1, 4 og 6, TN med eller uten cirrhose, opiatagonist-behandling	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR i 12 uker (N = 201) • Placebo i 12 uker (N = 100) 	Placebokontrollert studie hvor forsøkspersoner ble randomisert i et forhold på 2:1 til EBR/GZR i 12 uker (ITG) eller placebo i 12 uker, etterfulgt av åpen behandling med EBR/GZR i 12 uker (DTG). Pasienter ble ikke ekskludert eller tatt ut av studien basert på en positiv urinprøvescreening.
MK-5172A-079 (åpen)	GT 1, 4 TN eller TE pediatriske forsøkspersoner	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR i 12 uker (N=22) 	Ikke-randomisert, enkeltarmet, åpen studie med behandlingsnaive eller behandlingserfarne pediatriske forsøkspersoner, inkludert 22 forsøkspersoner fra 12 år til under 18 år, med kronisk hepatitt C (CHC) GT 1 eller 4-infeksjon uten cirrhose som fikk EBR/GZR i 12 uker.

GT = Genotype

TN = Behandlingsnaiv

TE = Tidligere behandlet (tidligere behandlingssvikt med interferon [IFN] eller peginterferon alfa [peg-IFN] med eller uten ribavirin (RBV) eller intolerant for tidligere behandling)

* EBR = elbasvir 50 mg, GZR = grazoprevir 100 mg, EBR/GZR = administrert samtidig som en fast dosekombinasjon, EBR + GZR = gitt samtidig som separate legemidler

[†] RBV ble administrert som total daglig dose på 800 mg til 1400 mg basert på vekt (se pkt. 4.2)

[‡] Tidligere behandlingssvikt med boceprevir, telaprevir eller simeprevir i kombinasjon med peg-IFN + RBV

Primærendepunktet i alle studiene var vedvarende virologisk respons (SVR) og ble definert som HCV-RNA mindre enn nedre kvantifiseringsgrense (*lower limit of quantification*, LLOQ: 15 HCV-RNA IE/ml, med unntak av C-WORTHY and C-SCAPE [25 HCV-RNA IE/ml]) ved 12 uker etter avsluttet behandling (SVR12).

Blant genotype 1b/1andre-infiserte forsøkspersoner var median alder 55 år (spredning: 22 til 82); 61 % var menn; 60 % var hvite; 20 % var svarte eller afroamerikanske; 6 % var latinamerikanske eller av latinamerikansk opprinnelse; 82 % var behandlingsnaive; 18 % var tidligere behandlet; gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 26 kg/m²; 64 % hadde HCV-RNA-nivåer høyere enn 800 000 IE/ml ved baseline; 22 % hadde cirrhose; 71 % hadde ikke-C/C-IL28B-alleler (CT eller TT); 18 % hadde samtidig HCV/HIV-1-infeksjon.

Behandlingsresultater hos genotype 1b-infiserte forsøkspersoner behandlet med elbasvir/grazoprevir i 12 uker er vist i tabell 9.

Tabell 9: SVR hos genotype 1b[†]-infiserte forsøkspersoner[¶]

Karakteristika ved baseline	SVR
	EBR med GZR i 12 uker (N = 312)
Samlet SVR	96 % (301/312)
Resultat hos pasienter uten SVR	
Virologisk svikt under behandling*	0 % (0/312)
Tilbakefall	1 % (4/312)
Annet [‡]	2 % (7/312)
SVR etter cirrhosestatus	
Ikke-cirrhotisk	95 % (232/243)
Cirrhotisk	100 % (69/69)

[†]Inkluderer 4 forsøkspersoner infisert med annen genotype 1-subtype enn 1a eller 1b.

[¶]Inkluderer forsøkspersoner fra C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY og C-SURFER.

*Inkluderer forsøkspersoner med virologisk gjennombrudd.

[‡]«Annet» inkluderer forsøkspersoner som seponerte pga. bivirkninger, oppfølgingsbortfall, eller som trakk seg fra studien.

Blant genotype 1a-infiserte forsøkspersoner var median alder 54 år (spredning: 19–76); 71 % var menn; 71 % var hvite; 22 % var svarte eller afroamerikanske; 9 % var latinamerikanske eller av latinamerikansk opprinnelse; 74 % var behandlingsnaive; 26 % var tidligere behandlet; gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 27 kg/m²; 75 % hadde HCV-RNA-nivåer høyere enn 800 000 IE/ml ved baseline; 23 % hadde cirrhose; 72 % hadde ikke-C/C-IL28B-alleler (CT eller TT); 30 % hadde samtidig HCV/HIV-1-infeksjon.

Behandlingsresultater hos genotype 1a-infiserte forsøkspersoner behandlet med elbasvir/grazoprevir i 12 uker eller elbasvir/grazoprevir med ribavirin i 16 uker er vist i tabell 10.

Tabell 10: SVR hos genotype 1a-infiserte forsøkspersoner[¶]

Karakteristika ved baseline	SVR	
	EBR med GZR 12 uker N = 519	EBR med GZR + RBV 16 uker N = 58
Samlet SVR	93 % (483/519)	95 % (55/58)
Resultat hos forsøkspersoner uten SVR		
Virologisk svikt under behandling*	1 % (3/519)	0 % (0/58)
Tilbakefall	4 % (23/519)	0 % (0/58)
Annet [‡]	2 % (10/519)	5 % (3/58)
SVR etter cirrhosestatus		
Ikke-cirrhotisk	93 % (379/408)	92 % (33/36)
Cirrhotisk	94 % (104/111)	100 % (22/22)
SVR i forhold til tilstedeværelse av NS5A-resistensassosierte polymorfismer ved baseline ^{†, §}		
Ikke til stede	97 % (464/476)	100 % (51/51)
Til stede	53 % (16/30)	100 % (4/4)
SVR i forhold til HCV-RNA ved baseline		
≤ 800 000 IE/ml	98 % (135/138)	100 % (9/9)
> 800 000 IE/ml	91 % (348/381)	94 % (46/49)

[¶]Inkluderer forsøkspersoner fra C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY og C-SURFER.

*Inkluderer forsøkspersoner med virologisk gjennombrudd.

[‡]«Annet» inkluderer forsøkspersoner som seponerte pga. bivirkninger, oppfølgingsbortfall, eller som trakk seg fra studien.

[†]Inkluderer forsøkspersoner med sekvenseringsdata ved baseline, og som enten oppnådde SVR12 eller oppfylte kriteriene for virologisk svikt.

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

Blant genotype 4-infiserte forsøkspersoner var median alder 51 år (spredning: 28–75); 66 % var menn; 88 % var hvite; 8 % var svarte eller afroamerikanske; 11 % var latinamerikanske eller av latinamerikansk opprinnelse; 77 % var behandlingsnaive; 23 % var tidligere behandlet; gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 25 kg/m²; 56 % hadde HCV-RNA-nivåer høyere enn 800 000 IE/ml ved baseline; 22 % hadde cirrhose; 73 % hadde ikke-C/C-IL28B-alleler (CT eller TT); 40 % hadde samtidig HCV/HIV-1-infeksjon.

Behandlingsresultater hos genotype 4-infiserte forsøkspersoner behandlet med elbasvir/grazoprevir i 12 uker eller elbasvir/grazoprevir med ribavirin i 16 uker er vist i tabell 11.

Tabell 11: SVR hos genotype 4-infiserte forsøkspersoner [¶]

Karakteristika ved baseline	SVR	
	EBR med GZR 12 uker N = 65	EBR med GZR + RBV 16 uker N = 8
Samlet SVR	94 % (61/65)	100 % (8/8)
Resultat hos forsøkspersoner uten SVR		
Virologisk svikt under behandling*	0 % (0/65)	0 % (0/8)
Tilbakefall [†]	3 % (2/65)	0 % (0/8)
Annet [‡]	3 % (2/65)	0 % (0/8)
SVR etter cirrhosestatus		
Ikke-cirrhotisk	96 % (51/53)	100 % (4/4)
Cirrhotisk	83 % (10/12)	100 % (4/4)
SVR i forhold til HCV-RNA ved baseline		
≤ 800 000 IE/ml [‡]	93 % (27/29)	100 % (3/3)
> 800 000 IE/ml [†]	94 % (34/36)	100 % (5/5)

[¶]Inkluderer forsøkspersoner fra C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE og C-SCAPE.

*Inkluderer forsøkspersoner med virologisk gjennombrudd.

[†]Begge pasientene med tilbakefall hadde HCV-RNA > 800 000 IE/ml ved baseline.

[‡]Begge forsøkspersonene som ikke oppnådde SVR av andre grunner enn virologisk svikt, hadde HCV-RNA ≤ 800 000 IE/ml ved baseline.

[§]Inkluderer 1 pasient med «ukjent» cirrhosestatus i C-SCAPE.

Klinisk studie hos forsøkspersoner med avansert kronisk nyresykdom og CHC-infeksjon med genotype 1

I C-SURFER-studien ble samlet SVR oppnådd hos 94 % (115/122) av forsøkspersoner som fikk EBR + GZR i 12 uker.

Pediatrik populasjon

Effekten av ZEPATIER ble evaluert i en åpen klinisk studie hos 22 pediatriske forsøkspersoner fra 12 år til under 1 år som fikk ZEPATIER i 12 uker. HCV GT1a-infiserte personer med en eller flere NS5A-resistensassosierte substitusjoner ved baseline ble ekskludert fra studiedeltakelse.

I denne studien ble behandlingsnaive eller behandlingserfarne personer 12 år til under 18 år med genotype 1 eller 4 CHC, uten cirrhose, behandlet med ZEPATIER i 12 uker. Medianalderen var 13,5 år (område: 12 til 17); 50 % var kvinner; 95 % var hvite; vektområdet var 28,1 kg til 96,5 kg; 95,5 % hadde genotype 1 og 4,5 % hadde genotype 4; 63,6 % var behandlingsnaive, 36,4 % var behandlingserfarne; 45,5 % hadde HCV-RNA nivåer som var større enn 800 000 IE/ml. Den totale SVR12 -raten var 100 % (22/22). Sikkerhet, farmakokinetikk og effekt observert i denne studien var sammenlignbar med de som ble observert hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av elbasvir inntreffer ved en median T_{max} på 3 timer (spredning: 3 til 6 timer) etter administrering av elbasvir/grazoprevir hos HCV-infiserte forsøkspersoner; maksimal plasmakonsentrasjon av grazoprevir inntreffer ved en median T_{max} på 2 timer (spredning: 30 minutter til 3 timer). Den absolutte biotilgjengeligheten for elbasvir er estimert til 32 %. For grazoprevir varierte den absolutte biotilgjengeligheten fra 15 til 27 % etter en 200 mg enkeltdose og fra 20 til 40 % etter flere doser på 200 mg.

Administrering av en enkeltdose med elbasvir/grazoprevir med et fettriikt (900 kcal, 500 kcal fra fett) måltid til friske forsøkspersoner resulterte i nedgang i elbasvirs AUC_{0-inf} og C_{max} på hhv. ca. 11 % og 15 % i forhold til fastende tilstand og økninger i grazoprevirs AUC_{0-inf} og C_{max} på hhv. ca. 1,5 ganger og 2,8 ganger. Disse forskjellene i elbasvir- og grazoprevireksponering er ikke klinisk relevante; derfor kan elbasvir/grazoprevir tas uavhengig av mat.

Farmakokinetikken til elbasvir er tilsvarende hos friske forsøkspersoner som hos HCV-infiserte forsøkspersoner. Eksponering for grazoprevir etter oral administrering er ca. 2 ganger større hos HCV-infiserte forsøkspersoner sammenlignet med friske forsøkspersoner. Geometrisk gjennomsnittlig «steady state» for elbasvirs AUC_{0-24} og C_{max} ved 50 mg var hhv. 2180 nM • t og 137 nM basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering hos ikke-cirrhosiske, HCV-infiserte forsøkspersoner, og geometrisk gjennomsnittlig «steady state» for grazoprevirs AUC_{0-24} og C_{max} ved 100 mg var hhv. 1860 nM • t og 220 nM. Etter administrering av elbasvir/grazoprevir én gang daglig hos HCV-infiserte forsøkspersoner nådde elbasvir og grazoprevir «steady state» innen ca. 6 dager.

Distribusjon

Elbasvir og grazoprevir er betydelig bundet (hhv. > 99,9 % og 98,8 %) til humane plasmaproteiner. Både elbasvir og grazoprevir bindes til humant serumalbumin og α_1 -syreglykoprotein. Plasmaproteinbinding endres ikke betydelig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Eliminasjon

Det geometriske gjennomsnittet for tilsynelatende terminal halveringstid (% geometrisk gjennomsnittlig variasjonskoeffisient) er ca. 24 (24 %) timer ved 50 mg elbasvir og ca. 31 (34 %) timer ved 100 mg grazoprevir hos HCV-infiserte forsøkspersoner.

Biotransformasjon

Elbasvir og grazoprevir elimineres delvis ved oksidativ metabolisme, primært av CYP3A. Ingen sirkulerende metabolitter av verken elbasvir eller grazoprevir ble oppdaget i humant plasma.

Utskillelse

Den primære eliminasjonsveien for elbasvir og grazoprevir er gjennom feces. Nesten all (> 90 %) radiomerket dose ble gjenfunnet i feces sammenlignet med < 1 % i urin.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til elbasvir var tilnærmet doseproporsjonal ved 5–100 mg én gang daglig. Farmakokinetikken til grazoprevir økte mer enn doseproporsjonalt i området 10–800 mg én gang daglig hos HCV-infiserte forsøkspersoner.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Hos ikke-HCV-infiserte forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) som ikke var på dialyse, økte AUC-verdiene for elbasvir og grazoprevir med hhv. 86 % og 65 % sammenlignet med ikke-HCV-infiserte forsøkspersoner med normal nyrefunksjon ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²). Hos ikke-HCV-infiserte forsøkspersoner med dialyseavhengig, alvorlig nedsatt nyrefunksjon var AUC-verdier for elbasvir og grazoprevir uendret sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Konsentrasjonen av elbasvir var ikke målbar i dialysatprøver. Mindre enn 0,5 % grazoprevir ble gjenfunnet i dialysatet i løpet av en 4-timers dialysebehandling.

I farmakokinetiske populasjonsanalyser av HCV-infiserte pasienter var elbasvirs og grazoprevirs AUC henholdsvis 25 % og 10 % høyere hos dialyseavhengige pasienter og henholdsvis 46 % og 40 %

høyere hos ikke-dialyseavhengige pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med elbasvirs og grazoprevirs AUC hos pasienter uten alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Hos ikke-HCV-infiserte forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A [CP-A], verdi på 5–6) ble elbasvirs AUC_{0-inf} redusert med 40 % og grazoprevirs AUC₀₋₂₄ ved «steady state» økt med 70 % sammenlignet med tilsvarende friske forsøkspersoner.

Hos ikke-HCV-infiserte forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B [CP-B], verdi på 7–9) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C [CP-C], verdi på 10–15) ble elbasvirs AUC redusert med hhv. 28 % og 12 %, mens grazoprevirs AUC₀₋₂₄ ved «steady state» økte med hhv. 5 og 12 ganger sammenlignet med tilsvarende friske forsøkspersoner (se pkt. 4.2 og 4.3).

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av HCV-infiserte pasienter i fase 2- og 3-studier viste at grazoprevirs AUC₀₋₂₄ ved «steady state» økte med ca. 65 % hos HCV-infiserte pasienter med kompensert cirrhose (alle med CP-A) sammenlignet med HCV-infiserte ikke-cirrotiske pasienter. Elbasvirs AUC ved «steady state» var tilsvarende (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til elbasvir og grazoprevir er evaluert hos 22 pediatriske forsøkspersoner 12 år og eldre som fikk en daglig dose av ZEPATIER (50 mg elbasvir/100 mg grazoprevir). Eksponeringene for Elbasvir og grazoprevir hos pediatriske forsøkspersoner var sammenlignbare med de som ble observert hos voksne.

Hos pediatriske forsøkspersoner 12 år og eldre var geometrisk gjennomsnittlig steady-state AUC₀₋₂₄ for elbasvir og C_{max} ved 50 mg henholdsvis 2.410 nM • t og 190 nM, og geometrisk gjennomsnittlig steady-state grazoprevir AUC₀₋₂₄ og C_{max} ved 100 mg var henholdsvis 1.450 nM • timer og 246 nM.

Eldre

I farmakokinetiske populasjonsanalyser er elbasvirs og grazoprevirs AUC anslått å være hhv. 16 % og 45 % høyere hos forsøkspersoner ≥ 65 år sammenlignet med forsøkspersoner < 65 år. Disse endringene er ikke klinisk relevante. Det anbefales derfor ingen dosejustering av elbasvir/grazoprevir basert på alder (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kjønn

I farmakokinetiske populasjonsanalyser er AUC for elbasvir og grazoprevir anslått å være hhv. 50 % og 30 % høyere hos kvinner enn hos menn. Disse endringene er ikke klinisk relevante. Det anbefales derfor ingen dosejustering av elbasvir/grazoprevir basert på kjønn (se pkt. 4.4).

Vekt/BMI

I farmakokinetiske populasjonsanalyser var det ingen effekt av vekt på farmakokinetikken til elbasvir. Grazoprevirs AUC er anslått til å være 15 % høyere hos en pasient på 53 kg sammenlignet med en pasient på 77 kg. Denne endringen er ikke klinisk relevant for grazoprevir. Det anbefales derfor ingen dosejustering av elbasvir/grazoprevir basert på vekt/BMI (se pkt. 4.4).

Rase/etnisitet

I farmakokinetiske populasjonsanalyser er AUC for elbasvir og grazoprevir anslått til å være hhv. 15 % og 50 % høyere hos asiater i forhold til hvite. Farmakokinetiske populasjonsestimater for eksponering av elbasvir og grazoprevir var sammenlignbare mellom hvite og svarte/afroamerikanere. Disse endringene er ikke klinisk relevante. Det anbefales derfor ingen dosejustering av elbasvir/grazoprevir basert på rase/etnisitet (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet med grazoprevir eller elbasvir. I prekliniske studier ble det bare observert effekter

ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans. Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med grazoprevir og elbasvir.

Embryoføtal og postnatal utvikling

Elbasvir

Elbasvir ble gitt til rotter og kaniner uten å fremkalle negative effekter på embryoføtal eller postnatal utvikling opp til de høyeste dosene som ble testet (ca. 9 og 17 ganger over human eksponering hos hhv. rotter og kaniner). Elbasvir har vist seg å krysse placenta hos rotter og kaniner. Elbasvir ble utskilt i melk hos diegivende rotter med konsentrasjoner 4 ganger større enn morens plasmakonsentrasjoner.

Grazoprevir

Grazoprevir ble gitt til rotter og kaniner uten å fremkalle negative effekter på embryoføtal eller postnatal utvikling opp til de høyeste dosene som ble testet (ca. 79 og 39 ganger over human eksponering hos hhv. rotter og kaniner). Grazoprevir har vist seg å krysse placenta hos rotter og kaniner. Grazoprevir ble utskilt i melk hos diegivende rotter med konsentrasjoner < 1 gang plasmakonsentrasjonen hos moren.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Natriumlaurylsulfat
Vitamin E-polyetylenglykolsuksinat
Kopovidon
Hyromellose
Mikrokrystallinsk cellulose
Mannitol (E421)
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Natriumklorid
Kolloidal vannfri silika
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Laktosemonohydrat
Hyromellose
Titandioksid
Triacetin
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Sort jernoksid (E172)
Karnaubavoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen før bruk for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket inn i en kartong som inneholder to (2) foldekartonger, hvor hver foldekartong er forseglet og inneholder 2 blisterbrett av aluminium à 7 tabletter, totalt 28 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1119/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. juli 2016
Dato for siste fornyelse: 06. mai 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ytterkartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter
elbasvir/grazoprevir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg elbasvir og 100 mg grazoprevir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og natrium.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1119/001

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZEPATIER

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

Indre foldekartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter
elbasvir/grazoprevir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg elbasvir og 100 mg grazoprevir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og natrium.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
14 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.
Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD + logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1119/001

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

ZEPATIER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER LIMT FAST I INDRE FOLDEKARTONG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

ZEPATIER
elbasvir/grazoprevir
elbasvirum/grazoprevirum

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MSD-logo

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter elbasvir/grazoprevir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ZEPATIER er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ZEPATIER
3. Hvordan du bruker ZEPATIER
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ZEPATIER
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ZEPATIER er og hva det brukes mot

Hva ZEPATIER er

ZEPATIER er et antiviralt legemiddel som inneholder virkestoffene elbasvir og grazoprevir.

Hva ZEPATIER brukes mot

ZEPATIER brukes til å behandle langvarig hepatitt C-infeksjon hos voksne og barn i alderen 12 år og eldre som veier minst 30 kilo.

Hvordan ZEPATIER virker

Hepatitt C er et virus som infiserer leveren. Virkestoffene i legemidlet virker sammen ved å blokkere to forskjellige proteiner som hepatitt C-viruset trenger for å vokse og formere seg. Dette gjør at infeksjonen kan bli fjernet permanent fra kroppen.

ZEPATIER tas noen ganger sammen med et annet legemiddel, ribavirin.

Det er svært viktig at du også leser pakningsvedleggene for de andre legemidlene som du skal ta sammen med ZEPATIER. Hvis du har spørsmål om legemidlene dine, spør legen din eller apoteket.

2. Hva du må vite før du bruker ZEPATIER

Bruk ikke ZEPATIER dersom:

- du er allergisk mot elbasvir, grazoprevir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- du har visse moderate eller alvorlige leverproblemer
- du tar noen av følgende legemidler:
 - rifampicin, vanligvis til behandling av tuberkulose
 - HIV-proteasehemmere som atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir eller tipranavir
 - efavirenz eller etravirin til behandling av HIV
 - elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid til behandling av HIV
 - ciklosporin for å motvirke avstøtning av transplantert organ eller til å behandle alvorlige betennelsessykdommer i øyne, nyrer, ledd eller hud

- bosentan til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene)
- karbamazepin eller fenytoin, som hovedsakelig brukes til behandling av epilepsi og krampeanfoll
- modafinil for å hjelpe folk som ikke kan holde seg våken
- johannesurt (prikkerikum / *Hypericum perforatum*, et naturlegemiddel) til behandling av depresjon eller andre problemer

Hvis du tar ZEPATIER med ribavirin, må du sørge for at du leser «Bruk ikke»-avsnittet i pakningsvedlegget for ribavirin. Hvis du er usikker på informasjonen i pakningsvedlegget, kontakt legen din eller apoteket.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker ZEPATIER dersom du:

- har eller har hatt en infeksjon med hepatitt B-virus, siden legen din kan ønske å følge deg opp nøyere
- tidligere har tatt legemidler til behandling av hepatitt C
- har noen andre leverproblemer enn hepatitt C
- er levertransplantert
- har diabetes. Du kan ha behov for nøye overvåkning av ditt blodsukker og/eller justering av din diabetesbehandling etter oppstart med ZEPATIER. Noen pasienter med diabetes har opplevd lave nivåer av blodsukker (hypoglykemi) etter oppstart av behandling med legemidler som ZEPATIER.
- har andre medisinske tilstander.

Blodprøver

Legen din vil ta blodprøver før, under og etter behandlingen med ZEPATIER. Dette gjøres slik at legen kan:

- avgjøre om du bør ta ZEPATIER og hvor lenge
- bestemme hvilke andre legemidler du bør ta sammen med ZEPATIER og hvor lenge
- sjekke for bivirkninger
- kontrollere om behandlingen har virket, og om du er fri for hepatitt C
- sjekke hvordan leveren din fungerer – fortell legen din umiddelbart hvis du har noen av følgende tegn på leverproblemer: tap av appetitt, føler deg uvel eller kvalm, føler deg trøtt eller svak, gulfarging av hud eller øyne, eller fargeendringer i avføringen. Det kan hende legen din ønsker å ta blodprøver for å sjekke hvordan leveren din fungerer hvis du får noen av disse symptomene.

Barn og ungdom

ZEPATIER skal ikke brukes hos barn under 12 år.

Andre legemidler og ZEPATIER

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også naturlegemidler og reseptfrie legemidler. Før en liste over legemidlene dine, og vis den til legen og apoteket når du får et nytt legemiddel.

Det er noen legemidler du **ikke må ta** sammen med ZEPATIER. Se liste under «Bruk ikke ZEPATIER dersom du tar noen av følgende legemidler».

Fortell legen din eller apoteket hvis du tar noen av følgende legemidler:

- oral ketokonazol til behandling av soppinfeksjoner
- takrolimus for å forebygge avstøtning av transplantert organ
- dabigatran for å forebygge blodpropp
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin eller lovastatin for å senke kolesterolet i blodet
- sunitinib til å behandle visse kreftformer

- blodfortynnende legemidler som warfarin og andre liknende legemidler (såkalte vitamin K-antagonister). Legen din kan trenge å ta hyppigere blodprøver av deg for å undersøke i hvilken grad blodet ditt leverer seg.

Hepatitt C-behandlingen din kan gjøre at leveren din fungerer bedre. Dette kan påvirke nedbrytningen av andre legemidler i leveren din. Dersom du tar andre legemidler kan det hende at legen din vil følge ekstra nøye med på behandlingen din og muligens justere dosen din av ZEPATIER.

Det kan hende legen din må bytte eller endre dosen av legemidlene dine.

Hvis noe av dette ovenfor gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din eller apoteket før du tar ZEPATIER.

Graviditet og prevensjon

Effektene av ZEPATIER under graviditet er ikke kjent. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

ZEPATIER med ribavirin

- Du må ikke bli gravid hvis du tar ZEPATIER med ribavirin. Ribavirin kan være svært skadelig for fosteret. Dette betyr at du og din partner må ta spesielle forholdsregler ved seksuell aktivitet hvis det er noen sjanse for at du eller partneren din kan bli gravid.
- Du eller din partner må bruke et effektivt prevensjonsmiddel under behandling med ZEPATIER sammen med ribavirin og en stund etterpå. Snakk med legen din om ulike prevensjonsmetoder som er egnet for deg.
- Fortell legen din umiddelbart hvis du eller partneren din blir gravid mens du tar ZEPATIER sammen med ribavirin eller i månedene som følger.
- Det er svært viktig at du leser informasjonen om graviditet og prevensjon i pakningsvedlegget til ribavirin nøye. Det er viktig at både menn og kvinner leser informasjonen.

Amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du ammer. Det er ukjent om de to legemidlene i ZEPATIER går over i morsmelk.

Hvis du tar ZEPATIER sammen med ribavirin, sørg for at du også leser avsnittet «Graviditet og amming» i pakningsvedlegget for dette andre legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du føler deg trøtt etter å ha tatt dette legemidlet.

ZEPATIER inneholder laktose

ZEPATIER inneholder laktosemonohydrat. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

ZEPATIER inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 69,85 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver tablett. Dette tilsvarer 3,5 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker ZEPATIER

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Snakk med legen din eller apoteket før du tar ZEPATIER hvis du noen gang har brukt legemidler mot hepatitt C, eller hvis du har andre medisinske tilstander.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen er **én tablett daglig** med eller uten mat. Legen din vil fortelle deg hvor mange uker du bør ta ZEPATIER.

Svelg tablettene hel med eller uten mat. Ikke tygg, knus eller del tablettene. Snakk med legen din eller apoteket hvis du har problemer med å svelge tabletter.

Dersom du tar for mye av ZEPATIER

Kontakt lege umiddelbart dersom du tar for mye av ZEPATIER enn anbefalt dose. Ta legemiddelpakningen med deg slik at du kan vise legen hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta ZEPATIER

Det er viktig å ikke gå glipp av en dose av dette legemidlet. Hvis du går glipp av en dose, regn ut hvor lang tid det er siden du skulle ha tatt ZEPATIER:

- Hvis det har gått mindre enn 16 timer siden du skulle ha tatt dosen din, ta den glemte dosen så snart som mulig. Deretter tar du neste dose til vanlig tid.
- Hvis det har gått mer enn 16 timer siden du skulle ha tatt dosen din, ikke ta den glemte dosen. Vent og ta neste dose til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose (to doser samtidig) som erstatning for en glemt dose.

Ikke avbryt behandlingen med ZEPATIER

Ikke slutt å ta dette legemidlet med mindre legen din ber deg om det. Det er svært viktig at du fullfører hele behandlingsforløpet. Dette vil gi legemidlet den beste sjansen til å kurere hepatitt C-infeksjonen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Snakk med lege eller apotek dersom du merker noen av følgende bivirkninger.

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- betydelig tretthet (fatigue)
- hodepine

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- føle seg uvel (kvalme)
- føle seg svak eller mangel på energi (asteni)
- kløe
- diaré
- søvnvansker (insomni)
- leddsmerter eller smertefulle, hovne ledd
- forstoppelse
- svimmelhet
- tap av matlyst
- føle seg irritert
- muskelsmerter
- magesmerter
- uvanlig hårtap eller uttynning av håret
- nervøsitet (angst)
- depresjon
- munntørrehet
- være uvel (oppkast)

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- unormale laboratorieverdier for leverfunksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ZEPATIER

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og gjennomtrykkspakningen etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen før bruk for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ZEPATIER

- **Virkestoffer er:** elbasvir og grazoprevir. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg elbasvir og 100 mg grazoprevir.
- **Andre innholdsstoffer er:**
Tablettkjerne:
Natriumlaurylsulfat, vitamin E-polyetylenglykolsuksinat, kopovidon, hypromellose, mikrokrystallinsk cellulose, mannitol (E421), laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium, natriumklorid, kolloidal vannfri silika, magnesiumstearat
Filmdrasjering:
Laktosemonohydrat, hypromellose, titandioksid, triacetin, gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), sort jernoksid (E172), karnaubavoks

Hvordan ZEPATIER ser ut og innholdet i pakningen

De filmdrasjerte tablettene er beige, ovale, preget med «770» på den ene siden og glatt på den andre. Tabletten er 21 mm lang og 10 mm bred.

Tablettene er pakket inn i en kartong som inneholder to foldekartonger hvor hver av disse inneholder 2 blisterbrett à 7 tabletter. Hver kartong inneholder totalt 28 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

BE/LU

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

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

EE

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

EL

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

ES

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

LT

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no