

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg elbasvir og 100 mg grazoprevir.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 87,02 mg lactose (som monohydrat) og 69,85 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Oval beige tablet, 21 mm x 10 mm, med "770" præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ZEPATIER er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C (CHC) hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover, som vejer mindst 30 kg (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

For genotypespecifik aktivitet af hepatitis C-virus (HCV), se pkt. 4.4 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandling med ZEPATIER skal initieres og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af patienter med kronisk hepatitis C.

Dosering

Den anbefalede dosis er en tablet en gang dagligt.

Anbefalede doseringsregimer og behandlingsvarigheder er angivet i tabel 1 nedenfor (se pkt. 4.4 og 5.1).

Tabel 1: Anbefalet behandling med ZEPATIER ved behandling af kronisk hepatitis C-infektion hos patienter med eller uden kompenseret cirrose (kun Child-Pugh A)

HCV-genotype	Behandling og varighed
1a	ZEPATIER i 12 uger ZEPATIER i 16 uger plus ribavirin^A bør overvejes hos patienter med HCV-RNA > 800.000 IE/ml ved <i>baseline</i> og/eller med forekomst af specifikke NS5A-polymorfismer, som medfører mindst 5 gange reduceret aktivitet af elbasvir, for at minimere risikoen for behandlingssvigt (se pkt. 5.1).

HCV-genotype	Behandling og varighed
1b	ZEPATIER i 12 uger
4	ZEPATIER i 12 uger ZEPATIER i 16 uger plus ribavirin ^A bør overvejes hos patienter med HCV-RNA > 800.000 IE/ml ved <i>baseline</i> for at minimere risikoen for behandlingssvigt (se pkt. 5.1).

^A I de kliniske voksenstudier var ribavirin-dosis vægtbaseret (< 66 kg = 800 mg/dag; 66-80 kg = 1.000 mg/dag; 81-105 kg = 1.200 mg/dag; > 105 kg = 1.400 mg/dag), og dosis blev fordelt på to doser sammen med mad.

Se produktresuméet for ribavirin for specifikke instruktioner vedrørende dosering af ribavirin, inklusive dosisjustering.

Patienterne skal informeres om, at de kan tage en ekstra tablet op til 8 timer før næste dosis, hvis de kaster op inden for 4 timer efter dosering. Hvis de kaster op mere end 4 timer efter dosering, er en ekstra tablet ikke nødvendig.

Patienterne skal informeres om, at hvis en dosis af ZEPATIER er blevet glemt, og der er gået mindre end 16 timer, efter ZEPATIER normalt skulle tages, skal de tage ZEPATIER så hurtigt som muligt og herefter tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Hvis der er gået mere end 16 timer, efter ZEPATIER normalt skulle tages, skal patienten IKKE tage den glemte dosis og blot tage den næste dosis i henhold til det normale doseringsskema. Patienten skal informeres om ikke at tage en dobbeltdosis.

Ældre

Dosisjustering af ZEPATIER er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion og terminal nyresygdom (ESRD)

Dosisjustering af ZEPATIER er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (inklusive patienter, der får hæmodialyse eller peritonealdialyse) (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af ZEPATIER er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A). ZEPATIER er kontraindiceret hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.3 og 5.2).

ZEPATIERs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter, der har gennemgået en levertransplantation.

Pædiatrisk population

Dosisjustering af ZEPATIER er ikke nødvendig hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover, som vejer mindst 30 kg (se pkt. 5.1 og 5.2).

ZEPATIERs sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er ikke klarlagt.

Administration

Til oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter skal sluges hele og kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se pkt. 4.2 og 5.2).

Administration sammen med organisk anion-transport-polypeptid 1B- (OATP1B-) hæmmere såsom rifampicin, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat og ciclosporin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Administration sammen med CYP3A-induktorer eller P-glykoprotein- (P-gp-) induktorer såsom efavirenz, phenytoin, carbamazepin, bosentan, etravirin, modafinil eller perikon (*Hypericum perforatum*) (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forhøjet ALAT

Forekomst af sene ALAT-forhøjelser under behandlingen er direkte relateret til eksponeringen for grazoprevir i plasma. I kliniske studier med ZEPATIER med eller uden ribavirin oplevede <1% af forsøgspersonerne forhøjelse af ALAT fra et normalt niveau til et niveau på mere end 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) (se pkt. 4.8). Sene ALAT-forhøjelser forekom hos kvinder (2% [11/652]), asiater (2% [4/165]) og hos forsøgspersoner ≥ 65 år (2% [3/187]) (se pkt. 4.8 og 5.2). Disse sene ALAT-forhøjelser forekom generelt i eller efter behandlingsuge 8.

Laboratorieanalyser for leverfunktion skal udføres før behandling, i behandlingsuge 8 og som klinisk indiceret. Yderligere laboratorieanalyser for leverfunktionen skal udføres i behandlingsuge 12 hos patienter, som får 16 ugers behandling.

- Patienterne skal informeres om, at de straks skal kontakte sundhedspersonalet, hvis de oplever træthed, svaghed, appetitløshed, kvalme og opkastning, gulsot eller unormalt farvet fæces.
- Seponering af ZEPATIER skal overvejes, hvis det bekræftes, at ALAT er forhøjet til mere end 10 gange ULN.
- ZEPATIER skal seponeres, hvis ALAT-forhøjelse ledsages af symptomer på leverinflammation eller forhøjelse af konjugeret bilirubin, alkalisk fosfatase eller INR (International Normaliseret Ratio).

Genotypespecifik aktivitet

Virkning af ZEPATIER er ikke påvist for HCV-genotype 2, 3, 5 og 6. ZEPATIER anbefales ikke til patienter, som er inficeret med disse genotyper.

Gentagelse af behandling

Virkning af ZEPATIER er ikke påvist hos patienter, der tidligere har været eksponeret for ZEPATIER eller for lægemidler af samme klasse som ZEPATIER (NS5A-hæmmere eller NS3/4A-hæmmere bortset fra telaprevir, simeprevir, boceprevir) (se pkt. 5.1).

Lægemiddelinteraktioner

Samtidig administration af ZEPATIER og OATP1B-hæmmere er kontraindiceret, da det kan øge plasmakoncentrationen af grazoprevir betydeligt.

Samtidig administration af ZEPATIER og CYP3A- eller P-gp-induktorer er kontraindiceret, da det kan nedsætte plasmakoncentrationen af elbasvir og grazoprevir betydeligt og kan medføre reduceret terapeutisk virkning af ZEPATIER (se pkt. 4.3, 4.5 og 5.2).

Samtidig brug af ZEPATIER og potente CYP3A-hæmmere øger koncentrationen af elbasvir og grazoprevir, og samtidig administration anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Co-infektion med HCV og HBV (hepatitis B-virus)

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B-virus (HBV), herunder dødelige tilfælde, under eller efter behandling med direkte virkende antivirale lægemidler. HBV-screening bør udføres på alle patienter før behandlingsstart. HBV/HCV co-inficerede patienter har risiko for reaktivering af HBV og bør derfor monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Anvendelse hos patienter med diabetes

Patienter med diabetes kan opleve forbedret blodsukkerkontrol efter påbegyndelse af HCV-behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, hvilket potentielt kan resultere i symptomatisk hypoglykæmi. Blodsukkeret hos patienter med diabetes, der påbegynder behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, bør overvåges nøje, navnlig inden for de første 3 måneder, og patienternes diabetesmedicinering bør om nødvendigt ændres. Den læge, der er ansvarlig for patientens diabetesbehandling, bør informeres, når behandling med direkte virkende antivirale lægemidler påbegyndes.

Pædiatrisk population

ZEPATIER er ikke indiceret til børn under 12 år.

Hjælpstoffer

ZEPATIER indeholder lactosemonohydrat og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

ZEPATIER indeholder 69,85 mg natrium pr. tablet, svarende til 3,5% af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers potentielle indvirkning på ZEPATIER

Grazoprevir er substrat for OATP1B-lægemiddeltransportører. Samtidig administration af ZEPATIER og lægemidler, som hæmmer OATP1B-transportører, er kontraindiceret, da det kan medføre en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af grazoprevir (se pkt. 4.3 og 4.4).

Elbasvir og grazoprevir er substrater for CYP3A og P-gp. Samtidig administration af CYP3A- eller P-gp-induktorer og ZEPATIER er kontraindiceret, da det kan nedsætte plasmakoncentrationen af elbasvir og grazoprevir, hvilket kan medføre reduceret terapeutisk virkning af ZEPATIER (se pkt. 4.3 og 4.4).

Samtidig administration af ZEPATIER og potente CYP3A-hæmmere øger plasmakoncentrationen af elbasvir og grazoprevir, og samtidig administration anbefales ikke (se tabel 2 og pkt. 4.4). Samtidig administration af ZEPATIER og P-gp-hæmmere forventes at have minimal indflydelse på plasmakoncentrationen af ZEPATIER.

Det kan ikke udelukkes, at grazoprevir har potentiale til at være substrat for brystcancer-resistent protein (BCRP).

ZEPATIERs potentielle indvirkning på andre lægemidler

Elbasvir og grazoprevir hæmmer lægemiddeltransportøren BCRP på intestinallyt niveau hos mennesker og kan øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede BCRP-substrater. Elbasvir hæmmer

ikke CYP3A *in vitro*, og grazoprevir er en svag CYP3A-hæmmer hos mennesker. Administration sammen med grazoprevir resulterede ikke i klinisk relevante stigninger i eksponeringen for CYP3A-substrater. Derfor er dosisjustering af CYP3A-substrater ikke nødvendig, når de administreres sammen med ZEPATIER.

Elbasvir hæmmer i minimal grad intestinal P-gp hos mennesker og medfører ikke klinisk relevant stigning i koncentrationen af digoxin (et P-gp-substrat) (stigning på 11% i plasma-AUC). Baseret på *in vitro*-data hæmmer grazoprevir ikke P-gp. Elbasvir og grazoprevir hæmmer ikke OATP1B hos mennesker. Baseret på *in vitro*-data forventes der ikke klinisk signifikante interaktioner med ZEPATIER pga. hæmning af andre CYP-enzym, UGT1A1, esteraser (CES1, CES2 og CatA), OAT1, OAT3 og OCT2. Baseret på *in vitro*-data kan det ikke udelukkes, at grazoprevir har potentiale til at hæmme BSEP. Baseret på *in vitro*-data er det ikke sandsynligt, at administration af gentagne doser af elbasvir eller grazoprevir vil inducere metaboliseringen af lægemidler, der metaboliseres via CYP-isoformer.

Patienter i behandling med vitamin K-antagonister

Da leverfunktionen kan ændre sig under behandling med ZEPATIER, anbefales tæt monitorering af INR (international normaliseret ratio).

DAA-behandlings indvirkning på lægemidler, der metaboliseres i leveren

Grazoprevirs svage CYP3A-hæmning kan øge niveauerne af CYP3A-substrater. Derudover kan plasmakoncentrationen af lægemidler, der er CYP3A-substrater, falde ved forbedring i leverfunktionen under DAA-behandling, relateret til *clearance* af HCV. Derfor kan tæt monitorering og potentiel dosisjustering af CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. calcineurinhæmmere) være nødvendig under behandlingen, da lægemiddelniveauerne kan ændre sig (se tabel 2).

Lægemiddelinteraktioner mellem ZEPATIER og andre lægemidler

Tabel 2 viser en liste over dokumenterede eller potentielle lægemiddelinteraktioner. Pil op “↑” eller ned “↓” angiver en ændring i eksponering, som kræver monitorering eller dosisjustering af det pågældende lægemiddel, eller samtidig administration anbefales ikke eller er kontraindiceret. Ingen klinisk relevant ændring i eksponering er angivet med en vandret pil “↔”.

De beskrevne lægemiddelinteraktioner er baseret på resultater fra studier udført med enten ZEPATIER eller elbasvir (EBR) og grazoprevir (GZR) som enkeltstoffer, eller de lægemiddelinteraktioner, der kan forventes at opstå med elbasvir eller grazoprevir. Tabellen er ikke udtømmende.

Tabel 2: Lægemiddelinteraktioner med andre lægemidler og dosisanbefalinger

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
SYREREDUCERENDE MIDLER		
<i>H₂-receptorantagonister</i>		
Famotidin (20 mg enkeltdosis)/elbasvir (50 mg enkeltdosis)/grazoprevir (100 mg enkeltdosis)	↔ 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)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Protonpumpehæmmere</i>		
Pantoprazol (40 mg en gang dagligt)/elbasvir (50 mg enkeltdosis)/grazoprevir (100 mg enkeltdosis)	↔ 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)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Antacida</i>		
Aluminium- eller magnesiumhydroxid; calciumcarbonat	Interaktion er ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin (0,25 mg enkeltdosis)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)	↔ Digoxin AUC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (P-gp-hæmning)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatranetexilat	Interaktion er ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Dabigatran (P-gp-hæmning)	Koncentrationen af dabigatran kan stige ved administration sammen med elbasvir med mulig øget blødningsrisiko. Klinisk overvågning og laboratorieovervågning anbefales.
Vitamin K-antagonister	Interaktion er ikke undersøgt.	Tæt monitorering af INR anbefales ved alle vitamin K-antagonister. Dette skyldes, at leverfunktionen kan ændre sig under behandling med ZEPATIER.
ANTIKNVULSIVA		
Carbamazepin Phenytoin	Interaktion er ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol		
(400 mg oralt en gang dagligt)/ elbasvir (50 mg enkeltdosis)	↔ 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 administration anbefales ikke.
(400 mg oralt en gang dagligt)/ grazoprevir (100 mg enkeltdosis)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (CYP3A-hæmning)	
ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER		
Rifampicin		
(600 mg intravenøs enkeltdosis)/elbasvir (50 mg enkeltdosis)	↔ 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 administration er kontraindiceret.
(600 mg intravenøs enkeltdosis)/grazoprevir (200 mg enkeltdosis)	↑ 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-hæmning)	
(600 mg oral enkeltdosis)/elbasvir (50 mg enkeltdosis)	↔ 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 enkeltdosis)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↑ 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-hæmning)	
(600 mg oralt en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ 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-hæmning og CYP3A-induktion)	
ASTMAMIDLER		
Montelukast (10 mg enkeltdosis)/grazoprevir (200 mg enkeltdosis)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ENDOTHELIN-ANTAGONISTER		
Bosentan	Interaktion er ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
HCV-ANTIVIRALE MIDLER		
Sofosbuvir (400 mg enkeltdosis sofosbuvir)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ 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)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
NATURLÆGEMIDLER		
Perikon (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion er ikke undersøgt. Forventet: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
HBV- OG HIV-ANTIVIRALE MIDLER: NUKLEOS(T)ID REVERS TRANSKRIPTASE-HÆMMERE		
Tenofovirdisoproxilfumarat		
(300 mg en gang dagligt)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)	↔ 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)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
(300 mg en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ 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 en gang dagligt)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)/grazoprevir (100 mg en gang dagligt)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
Lamivudin Abacavir Entecavir	Interaktion er ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudin ↔ Abacavir ↔ Entecavir	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Emtricitabin (200 mg en gang dagligt)	Interaktion er undersøgt med elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (fastdosiskombination) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
HIV-ANTIVIRALE MIDLER: PROTEASEHÆMMERE		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg en gang dagligt)/ritonavir (100 mg en gang dagligt/elbasvir (50 mg en gang dagligt)	↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51; 7,54) (kombination af mekanismer, inklusive CYP3A-hæmning) ↔ 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 administration er kontraindiceret.
(300 mg en gang dagligt)/ritonavir (100 mg en gang dagligt/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C _{max} 6,24 (4,42; 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96; 17,02) (kombination af OATP1B- og CYP3A-hæmning) ↔ Atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C _{max} 1,12 (1,01; 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13; 2,34)	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
Darunavir/ritonavir		
(600 mg to gange dagligt)/ritonavir (100 mg to gange dagligt/elbasvir (50 mg en gang dagligt)	↔ 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 administration er kontraindiceret.
(600 mg to gange dagligt)/ritonavir (100 mg to gange dagligt/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C _{max} 5,27 (4,04; 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33; 10,24) (kombination af OATP1B- og CYP3A-hæmning) ↔ Darunavir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C _{max} 1,10 (0,96; 1,25) C ₁₂ 1,00 (0,85; 1,18)	
Lopinavir/ritonavir		
(400 mg to gange dagligt)/ritonavir (100 mg to gange dagligt/elbasvir (50 mg en gang dagligt)	↑ Elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C _{max} 2,87 (2,29; 3,58) C ₂₄ 4,58 (3,72; 5,64) (kombination af mekanismer, inklusive CYP3A-hæmning) ↔ Lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) C ₁₂ 1,07 (0,97; 1,18)	Samtidig administration er kontraindiceret.
(400 mg to gange dagligt)/ritonavir (100 mg to gange dagligt/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↑ Grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C _{max} 7,31 (5,65; 9,45) C ₂₄ 21,70 (12,99; 36,25) (kombination af OATP1B- og CYP3A-hæmning) ↔ Lopinavir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C _{max} 0,97 (0,88; 1,08) C ₁₂ 0,97 (0,81; 1,15)	
Saquinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	Interaktion er ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Grazoprevir (kombination af mekanismer, inklusive CYP3A-hæmning)	Samtidig administration er kontraindiceret.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
HIV-ANTIVIRALE MIDLER: NON-NUKLEOSID REVERS TRANSKRIPTASE-HÆMMERE		
Efavirenz		
(600 mg en gang dagligt)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)	↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C_{max} 0,55 (0,41; 0,73) C₂₄ 0,41 (0,28; 0,59) (CYP3A- eller P-gp-induktion) ↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C_{max} 0,74 (0,67; 0,82) C₂₄ 0,91 (0,87; 0,96)	Samtidig administration er kontraindiceret.
(600 mg en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↓ Grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C_{max} 0,13 (0,09; 0,19) C₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (CYP3A- eller P-gp-induktion) ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C_{max} 1,03 (0,99; 1,08) C₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirin	Interaktion er ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Rilpivirin (25 mg en gang dagligt)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C_{max} 1,07 (0,99; 1,16) C₂₄ 1,04 (0,98; 1,11) ↔ Grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C_{max} 0,97 (0,83; 1,14) C₂₄ 1,00 (0,93; 1,07) ↔ Rilpivirin AUC 1,13 (1,07; 1,20) C_{max} 1,07 (0,97; 1,17) C₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
HIV-ANTIVIRALE MIDLER: INTEGRASEHÆMMERE (AF GENOMOVERFØRSEL)		
Dolutegravir (50 mg enkeltdosis)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,98 (0,93; 1,03) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C_{max} 0,64 (0,44; 0,93) C₂₄ 0,86 (0,79; 0,93) ↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C_{max} 1,22 (1,05; 1,40) C₂₄ 1,14 (0,95; 1,36)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Raltegravir		
(400 mg enkeltdosis)/elbasvir (50 mg enkeltdosis)	↔ Elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C_{max} 0,89 (0,61; 1,29) C₂₄ 0,80 (0,55; 1,16) ↔ Raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C_{max} 1,09 (0,83; 1,44) C₁₂ 0,99 (0,80; 1,22)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
(400 mg to gange dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ Grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C_{max} 0,85 (0,62; 1,16) C₂₄ 0,90 (0,82; 0,99) ↔ Raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C_{max} 1,46 (0,78; 2,73) C₁₂ 1,47 (1,08; 2,00)	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
HIV-ANTIVIRALE MIDLER: ANDRE		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (fastdosiskombination)		
elvitegravir (150 mg en gang dagligt)/cobicistat (150 mg en gang dagligt)/emtricitabin (200 mg en gang dagligt)/tenofovir disoproxilfumarat (300 mg en gang dagligt)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)/grazoprevir (100 mg en gang dagligt)	↑ Elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C_{max} 1,91 (1,77; 2,05) C₂₄ 2,38 (2,19; 2,60) (CYP3A- og OATP1B-hæmning) ↑ Grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C_{max} 4,59 (3,70; 5,69) C₂₄ 2,78 (2,48; 3,11) (CYP3A- og OATP1B-hæmning) ↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C_{max} 1,02 (0,93; 1,11) C₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ Cobicistat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C_{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C_{max} 0,96 (0,90; 1,02) C₂₄ 1,19 (1,13; 1,25) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C_{max} 1,25 (1,14; 1,37) C₂₄ 1,20 (1,15; 1,26)	Administration sammen med ZEPATIER er kontraindiceret.
HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMERE		
Atorvastatin		
(20 mg enkeltdosis)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↑ Atorvastatin AUC 3,00 (2,42; 3,72) C_{max} 5,66 (3,39; 9,45) (primært på grund af intestinal BCRP-hæmning) ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C_{max} 1,26 (0,83; 1,90) C₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)	Atorvastatin-dosis må ikke overstige 20 mg dagligt ved administration sammen med ZEPATIER.
(10 mg enkeltdosis)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↑ Atorvastatin AUC 1,94 (1,63; 2,33) C_{max} 4,34 (3,10; 6,07) C₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
Rosuvastatin		
(10 mg enkeltdosis)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↑ Rosuvastatin AUC 1,59 (1,33; 1,89) C_{max} 4,25 (3,25; 5,56) C₂₄ 0,80 (0,70; 0,91) (intestinal BCRP-hæmning) ↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C_{max} 1,13 (0,77; 1,65) C₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)	Rosuvastatin-dosis må ikke overstige 10 mg dagligt ved administration sammen med ZEPATIER.
(10 mg enkeltdosis)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↑ Rosuvastatin AUC 2,26 (1,89; 2,69) C_{max} 5,49 (4,29; 7,04) C₂₄ 0,98 (0,84; 1,13) (intestinal BCRP-hæmning) ↔ Elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C_{max} 1,11 (0,99; 1,26) C₂₄ 0,96 (0,86; 1,08) ↔ Grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C_{max} 0,97 (0,63; 1,50) C₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)	
Fluvastatin Lovastatin Simvastatin	Interaktion er ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ Fluvastatin (primært på grund af intestinal BCRP-hæmning) ↑ Lovastatin (CYP3A-hæmning) ↑ Simvastatin (primært på grund af intestinal BCRP-hæmning og CYP3A-hæmning)	Fluvastatin-, lovastatin- eller simvastatin-dosis må ikke overstige 20 mg dagligt ved administration sammen med ZEPATIER.
Pitavastatin (1 mg enkeltdosis)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ 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) C₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
Pravastatin (40 mg enkeltdosis)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ Pravastatin AUC 1,33 (1,09; 1,64) C_{max} 1,28 (1,05; 1,55) ↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,97 (0,92; 1,02) ↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C_{max} 1,42 (1,00; 2,03) C₂₄ 1,07 (0,99; 1,16)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin (400 mg enkeltdosis)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C_{max} 1,95 (1,84; 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98; 2,47) ↑ Grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C_{max} 17,00 (12,94; 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82; 4,09) (dels på grund af OATP1B- og CYP3A-hæmning) ↔ Ciclosporin AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,90 (0,85; 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)	Samtidig administration er kontraindiceret.
Mycophenolatmofetil (1.000 mg enkeltdosis)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C_{max} 1,07 (0,98; 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97; 1,14) ↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C_{max} 0,58 (0,42; 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89; 1,06) ↔ Mycophenolsyre AUC 0,95 (0,87; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67; 1,07)	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
Prednison (40 mg enkeltdosis)/ elbasvir (50 mg en gang dagligt)/ grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ Elbasvir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16; 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97; 1,12) ↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10; 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87; 1,00) ↔ Prednison AUC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10) ↔ Prednisolon AUC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Tacrolimus (2 mg enkeltdosis)/ elbasvir (50 mg en gang dagligt)/ grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ Elbasvir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88; 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83; 1,02) ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83; 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87; 1,02) ↑ Tacrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52; 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49; 1,94) (CYP3A-hæmning)	Efter initiering af samtidig administration anbefales hyppig monitorering af tacrolimus-koncentrationen i fuldblod, for ændringer i nyrefunktionen og for tacrolimus-associerede bivirkninger. Tæt monitorering og potentiel dosisjustering af tacrolimus kan være nødvendig under behandlingen, da tacrolimusniveauerne kan falde relateret til <i>clearance</i> af HCV.
KINASEHÆMMER		
Sunitinib	Interaktion er ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↑ sunitinib (muligvis på grund af intestinal BCRP-hæmning)	Administration af ZEPATIER sammen med sunitinib kan øge koncentrationen af sunitinib, hvilket fører til en øget risiko for sunitinib-associerede bivirkninger. Skal anvendes med forsigtighed. Dosisjustering af sunitinib kan være nødvendig.

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
OPIOID-SUBSTITUTIONSBEHANDLING		
Buprenorfin/naloxon		
(8 mg/2 mg enkeltdosis)/elbasvir (50 mg enkeltdosis)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C_{max} 1,13 (0,87; 1,46) C₂₄ 1,22 (0,99; 1,51) ↔ Buprenorfin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C_{max} 0,94 (0,82; 1,08) C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09) ↔ Naloxon AUC 0,88 (0,76; 1,02) C_{max} 0,85 (0,66; 1,09)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
(8-24 mg/2-6 mg en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C_{max} 0,76 (0,40; 1,44) C₂₄ 0,69 (0,54; 0,88) ↔ Buprenorfin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C_{max} 0,90 (0,76; 1,07)	
Methadon		
(20-120 mg en gang dagligt)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)	↔ R-methadon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C_{max} 1,07 (0,95; 1,20) C₂₄ 1,10 (0,96; 1,26) ↔ S-methadon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C_{max} 1,09 (0,95; 1,25) C₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
(20-150 mg en gang dagligt)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ R-methadon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C_{max} 1,03 (0,96; 1,11) ↔ S-methadon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C_{max} 1,15 (1,07; 1,25)	
ORALE KONTRACEPTIVA		
Ethinylestradiol (EE)/Levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg EE/0,15 mg LNG som enkeltdosis)/elbasvir (50 mg en gang dagligt)	↔ 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)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
(0,03 mg EE/0,15 mg LNG som enkeltdosis)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ 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)	

Lægemiddel i henhold til terapeutiske områder	Virkning på lægemiddelniveauer. Gennemsnitsratio (90% konfidensinterval) for AUC, C _{max} , C ₁₂ eller C ₂₄ (sandsynlig interaktionsmekanisme)	Anbefalinger vedrørende administration sammen med ZEPATIER
PHOSPHATBINDERE		
Calciumacetat (2.668 mg enkeltdosis)/elbasvir (50 mg enkeltdosis)/grazoprevir (100 mg enkeltdosis)	↔ 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)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Sevelamercarbonat (2.400 mg enkeltdosis)/elbasvir (50 mg enkeltdosis)/grazoprevir (100 mg enkeltdosis)	↔ 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 enkeltdosis)/grazoprevir (200 mg en gang dagligt)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
STIMULANTIA		
Modafinil	Interaktion er ikke undersøgt. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induktion)	Samtidig administration er kontraindiceret.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Hvis ZEPATIER administreres sammen med ribavirin gælder informationen for ribavirin med hensyn til kontrception, graviditetstest, graviditet, amning og fertilitet også for dette kombinationsregime (se produktresuméet for det lægemiddel, der administreres sammen med ZEPATIER, for yderligere oplysninger).

Kvinder i den fertile alder/kontrception hos mænd og kvinder

Når ZEPATIER anvendes i kombination med ribavirin, skal kvinder i den fertile alder eller deres mandlige partner anvende sikker kontrception under behandlingen og i en periode efter ophørt behandling.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier fra anvendelse af ZEPATIER til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. Eftersom reproduktionsstudier hos dyr ikke altid er prædiktive for human respons, må ZEPATIER kun anvendes, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Det er ukendt, om elbasvir eller grazoprevir eller deres metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyreforsøg viser, at elbasvir og grazoprevir udskilles i mælk. Det skal besluttes, om amning eller behandling med ZEPATIER skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om elbasvirs og grazoprevirs indvirkning på human fertilitet. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af elbasvir eller grazoprevir på fertilitet ved eksponering for elbasvir og grazoprevir, der var højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede kliniske dosis (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Det er ikke sandsynligt, at ZEPATIER (administreret som monoterapi eller i kombination med ribavirin) påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at der er rapporteret om træthed ved behandling med ZEPATIER (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

ZEPATIERs sikkerhed blev vurderet på basis af 3 placebokontrollerede studier og 7 ikke-kontrollerede kliniske fase II- og III-studier hos cirka 2.000 forsøgspersoner med kronisk hepatitis C-infektion med kompenseret leversygdom (med eller uden cirrose).

I kliniske studier var de hyppigst rapporterede bivirkninger (hos flere end 10%) træthed og hovedpine. Under 1% af forsøgspersonerne, der fik ZEPATIER med eller uden ribavirin, havde alvorlige bivirkninger (abdominalsmærter, transitorisk cerebral iskæmi og anæmi). Under 1% af forsøgspersonerne, der fik ZEPATIER med eller uden ribavirin, seponerede behandlingen permanent som følge af bivirkninger. Hyppigheden af alvorlige bivirkninger og seponering som følge af bivirkninger hos forsøgspersoner med kompenseret cirrose var sammenlignelig med hyppigheden hos forsøgspersoner uden cirrose.

Når elbasvir/grazoprevir blev givet i kombination med ribavirin, var de hyppigst rapporterede bivirkninger i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for ribavirin.

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger blev identificeret hos patienter, der har taget ZEPATIER uden ribavirin i 12 uger. Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er defineret på følgende måde: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eller Meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 3: Bivirkninger, som blev identificeret med ZEPATIER*

Hyppighed	Bivirkning
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Almindelig	Appetitløshed
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	
Almindelig	Insomni, angst, depression
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Svimmelhed
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Almindelig	Kvalme, diarré, obstipation, øvre abdominalsmerter, abdominalsmerter, mundtørhed, opkastning
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig	Pruritus, alopeci
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig	Artralgi, myalgi
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Meget almindelig	Træthed
Almindelig	Asteni, irritabilitet

*Baseret på puljede data fra patienter, der fik ZEPATIER i 12 uger uden ribavirin

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Unormale laboratorieværdier

Ændringer i udvalgte laboratorieparametre er beskrevet i tabel 4.

Tabel 4: Udvalgte unormale laboratorieværdier, der er opstået under behandlingen

Laboratorieparametre	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%)
Total bilirubin (mg/dl)	
2,6-5,0 × ULN (grad 3)	3 (0,4%)
>5,0 × ULN (grad 4)	0

*Baseret på puljede data fra patienter, der fik ZEPATIER i 12 uger uden ribavirin

†ULN: Øvre normalgrænse i henhold til testlaboratoriet.

Sene ALAT-forhøjelser i serum

Uanset behandlingsvarighed oplevede <1% (13/1.690) af forsøgspersonerne forhøjet ALAT fra et normalt niveau til et niveau på mere end 5 gange ULN, som regel i eller efter behandlingsuge 8 (gennemsnitlig tid til indtræden 10 uger, interval 6-12 uger) i kliniske studier med ZEPATIER med eller uden ribavirin. Disse sene ALAT-forhøjelser var typisk asymptomatiske. De fleste sent forhøjede ALAT-niveauer faldt igen med fortsat behandling med ZEPATIER eller efter behandlingsophør (se pkt. 4.4). Hyppigheden af sene ALAT-forhøjelser var større hos forsøgspersoner med en højere plasmakoncentration af grazoprevir (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2). Incidensen af sene ALAT-forhøjelser blev ikke påvirket af behandlingsvarigheden. Cirrose var ikke en risikofaktor for sene ALAT-forhøjelser. Mindre end 1% af forsøgspersonerne, som blev behandlet med ZEPATIER med eller uden ribavirin, oplevede ALAT-forhøjelser >2,5-5 gange ULN i løbet af behandlingen. Der var ingen, der seponerede behandlingen som følge af disse ALAT-forhøjelser.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsvurderingen af ZEPATIER hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover er baseret på data fra et åbent klinisk fase 2b-studie, som inkluderede 22 patienter, som var blevet behandlet med ZEPATIER i 12 uger. De observerede bivirkninger svarede til dem, der blev observeret i kliniske studier med ZEPATIER hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering af ZEPATIER hos mennesker. Den højeste dosis af elbasvir var 200 mg en gang dagligt i 10 dage og en enkeltdosis på 800 mg. Den højeste dosis af grazoprevir var 1.000 mg en gang dagligt i 10 dage og en enkeltdosis på 1.600 mg. I disse studier med raske frivillige var bivirkningerne sammenlignelige med de bivirkninger, der blev rapporteret i placebogrupperne, med hensyn til hyppighed og sværhedsgrad.

I tilfælde af overdosering anbefales det at overvåge patienten for symptomer på bivirkninger og iværksætte behandling af eventuelle symptomer.

Hæmodialyse fjerner ikke elbasvir eller grazoprevir. Det forventes ikke, at elbasvir og grazoprevir kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, direkte virkende antivirale midler, antivirale midler til behandling af HCV-infektioner, ATC-kode: J05AP54.

Virkningsmekanisme

ZEPATIER kombinerer to direkte virkende antivirale midler med forskellige virkningsmekanismer og ikke-overlappende resistensprofiler, der er målrettet HCV i flere faser af den virale livscyklus.

Elbasvir hæmmer HCV-NS5A, som er afgørende for viral RNA-replikation og samling af virioner.

Grazoprevir hæmmer HCV-NS3/4A-protease, der er nødvendig for proteolytisk spaltning af det HCV-kodede polyprotein (til modne former af proteinerne NS3, NS4A, NS4B, NS5A og NS5B), og som er afgørende for viral replikation. I en biokemisk analyse hæmmede grazoprevir den proteolytiske aktivitet af de rekombinante NS3/4A-proteasezymer fra HCV-genotype 1a, 1b, 3 og 4a med IC₅₀-værdier i intervallet 4 til 690 pM.

Antiviral aktivitet

EC₅₀-værdierne for elbasvir og grazoprevir mod replikoner i fuld længde eller kimære replikoner, der koder NS5A- eller NS3-sekvenser fra referencesekvenser og kliniske isolater, er vist i tabel 5.

Tabel 5: Elbasvirs og grazoprevirs aktivitet i GT1a-, GT1b- og GT4-referencesekvenser og kliniske isolater i replikon-celler

	Elbasvir	Grazoprevir
Reference	EC ₅₀ nM	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
Kliniske isolater	Median EC ₅₀ (interval) 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
Antal testede isolater: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Resistens

I cellekultur

I cellekultur er der blevet fundet HCV-replikoner med nedsat følsomhed for elbasvir og grazoprevir for genotype 1a, 1b og 4.

Elbasvir: I HCV-genotype 1a-replikoner reducerede enkeltsubstitutionerne Q30D/E/H/R, L31M/V og Y93C/H/N i NS5A elbasvirs antivirale aktivitet 6 til 2.000 gange. I genotype 1b-replikoner reducerede enkeltsubstitutionerne L31F og Y93H i NS5A elbasvirs antivirale aktivitet 17 gange. I genotype 4-replikoner reducerede enkeltsubstitutionerne L30S, M31V og Y93H i NS5A elbasvirs antivirale aktivitet 3 til 23 gange. I HCV-genotype 1a-, 1b- og 4-replikoner reducerede kombinationer af elbasvir-resistens-associerede substitutioner generelt elbasvirs antivirale aktivitet yderligere.

Grazoprevir: I HCV-genotype 1a-replikoner reducerede enkeltsubstitutionerne D168A/E/G/S/V i NS3 grazoprevirs antivirale aktivitet 2 til 81 gange. I genotype 1b-replikoner reducerede enkeltsubstitutionerne F43S, A156S/T/V og D168A/G/V i NS3 grazoprevirs antivirale aktivitet 3 til 375 gange. I genotype 4-replikoner reducerede enkeltsubstitutionerne D168A/V i NS3 grazoprevirs antivirale aktivitet 110 til 320 gange. I HCV-genotype 1a-, 1b- eller 4-replikoner reducerede kombinationer af grazoprevir-resistens-associerede substitutioner generelt grazoprevirs antivirale aktivitet yderligere.

I kliniske studier

I en puljet analyse af forsøgspersoner, som blev behandlet med regimer indeholdende elbasvir/grazoprevir eller elbasvir + grazoprevir med eller uden ribavirin i kliniske fase II- og III-studier, blev der udført resistensanalyser hos 50 forsøgspersoner, som oplevede virologisk svigt, og som havde tilgængelige sekvensdata (6 med virologisk svigt under behandlingen, 44 med recidiv efter behandlingen).

Behandlingsrelaterede substitutioner, som blev observeret i viruspopulationer hos disse forsøgspersoner, er vist i tabel 6 på basis af genotype. Behandlingsrelaterede substitutioner blev detekteret i targets for begge HCV-lægemidler hos 23/37 (62%) forsøgspersoner med genotype 1a, 1/8 (13%) forsøgspersoner med genotype 1b og 2/5 (40%) forsøgspersoner med genotype 4.

Tabel 6: Aminosyresubstitutioner, der opstod under behandlingen, i den puljede analyse af ZEPATIER med og uden ribavirin i kliniske fase II- og III-studier

Mål	Opståede aminosyresubstitutioner	Genotype 1a N = 37 % (n)	Genotype 1b N = 8 % (n)	Genotype 4 N = 5 % (n)
NS5A	Enhver af følgende NS5A-substitutioner: 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	Enhver af følgende NS3-substitutioner: 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)

*Referencesekvenser for NS5A ved aminosyreposition 28 er: M (genotype 1a) og L (genotype 1b og genotype 4a og 4d).

†Referencesekvenser for NS5A ved aminosyreposition 31 er: L (genotype 1a og genotype 1b) og M (genotype 4a og 4d).

‡Referencesekvenser for NS5A ved aminosyreposition 58 er: H (genotype 1a) og P (genotype 1b og genotype 4a og 4d).

Krydsresistens

Elbasvir er aktivt *in vitro* mod genotype 1a NS5A-substitutionerne M28V og Q30L, genotype 1b-substitutionerne L28M/V, R30Q, L31V og Y93C og genotype 4-substitutionen M31V, der giver resistens over for andre NS5A-hæmmere. Andre NS5A-substitutioner, der giver resistens over for NS5A-hæmmere, kan generelt også give resistens over for elbasvir. NS5A-substitutioner, der giver resistens over for elbasvir, kan reducere den antivirale aktivitet af andre NS5A-hæmmere.

Grazoprevir er aktivt *in vitro* mod følgende genotype 1a NS3-substitutioner, der giver resistens over for andre NS3/4A-proteasehæmmere: 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 aktivt *in vitro*

mod følgende genotype 1b NS3-substitutioner, der giver resistens over for andre NS3/4A-proteasehæmmere: 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. Nogle NS3-substitutioner ved position A156 og position D168 giver reduceret antiviral aktivitet over for grazoprevir og over for andre NS3/4A-proteasehæmmere.

Substitutioner, der er associeret med resistens over for NS5B-hæmmere, påvirker ikke elbasvirs eller grazoprevirs aktivitet.

Persistens af resistens-associerede substitutioner

Persistensen af behandlingsrelaterede elbasvir- og grazoprevir-aminosyresubstitutioner i henholdsvis NS5A og NS3 blev vurderet ved hjælp af populationssekventering (eller Sanger-sekventering) i fase II- og III-studier hos genotype 1-inficerede forsøgspersoner, hvis virus havde behandlingsrelateret resistens-associeret substitution i target for henholdsvis elbasvir og grazoprevir, og som havde tilgængelige data til og med mindst 24 uger efter behandlingen.

Viruspopulationer med behandlingsrelaterede NS5A-resistens-associerede substitutioner var generelt mere persistente end NS3-resistens-associerede substitutioner. Blandt genotype 1a-inficerede forsøgspersoner var NS5A-resistens-associerede substitutioner persistente med detekterbare niveauer ved opfølgningssuge 12 hos 95% (35/37) af forsøgspersonerne og hos 100% (9/9) af forsøgspersonerne med data fra opfølgningssuge 24. Blandt genotype 1b-inficerede forsøgspersoner var NS5A-resistens-associerede substitutioner persistente med detekterbare niveauer hos 100% (7/7) af forsøgspersonerne ved opfølgningssuge 12 og hos 100% (3/3) af forsøgspersonerne med data fra opfølgningssuge 24.

Blandt genotype 1a-inficerede forsøgspersoner var NS3-resistens-associerede substitutioner persistente med detekterbare niveauer ved opfølgningssuge 24 hos 31% (4/13) af forsøgspersonerne. Blandt genotype 1b-inficerede forsøgspersoner var NS3-resistens-associerede substitutioner persistente med detekterbare niveauer ved opfølgningssuge 24 hos 50% (1/2) af forsøgspersonerne.

På grund af et begrænset antal genotype 4-inficerede forsøgspersoner med behandlingsrelaterede NS5A- og NS3-resistens-associerede substitutioner kunne tendenser i persistensen af behandlingsrelaterede substitutioner ikke klarlægges hos denne genotype.

Den kliniske langtidseffekt ved forekomst af eller persistens hos virus, der har ZEPATIER-resistens-associerede substitutioner, kendes ikke.

Indvirkning af HCV-polymorfismer ved *baseline* på behandlingsrespons

I puljede analyser af forsøgspersoner, som opnåede SVR12 (vedvarende virologisk respons (*sustained virologic response, SVR*) 12 uger efter behandlingsophør) eller opfyldte kriterierne for virologisk svigt, blev prævalensen og indvirkningen af NS5A-polymorfismer (inklusive M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D og Y93C/H/N) og NS3-polymorfismer (substitutioner i position 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 og 175), der giver mere en 5 gange reduktion i hhv. elbasvirs og grazoprevirs antivirale aktivitet *in vitro*, evalueret. Tabel 7 opsummerer de observerede forskelle i behandlingsrespons hos specifikke patientpopulationer med eller uden NS5A- eller NS3-polymorfismer ved *baseline* ud fra behandlingsregime.

Tabel 7: SVR hos GT1a-, GT1b- eller behandlingserfarne GT4-inficerede forsøgspersoner, der bærer NS5A- eller NS3-polymorfismer ved *baseline*

	SVR12 ud fra behandlingsregime			
	ZEPATIER, 12 uger		ZEPATIER + RBV, 16 uger	
Patient-population	Forsøgspersoner uden NS5A-polymorfismer ved <i>baseline</i> ,* % (n/N)	Forsøgspersoner med NS5A-polymorfismer ved <i>baseline</i> ,* % (n/N)	Forsøgspersoner uden NS5A-polymorfismer ved <i>baseline</i> ,* % (n/N)	Forsøgspersoner med NS5A-polymorfismer ved <i>baseline</i> ,* % (n/N)
GT1a [†]	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
GT1b [‡]	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Forsøgspersoner uden NS3-polymorfismer [¶] ved <i>baseline</i> % (n/N)	Forsøgspersoner med NS3-polymorfismer [¶] ved <i>baseline</i> % (n/N)		
GT4 (behandlings-erfarne) [#]	86% (25/29)	100% (7/7)		
*NS5A-polymorfismer (der giver et tab i potens for elbasvir på >5 gange) inkluderede M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D og Y93C/H/N [†]Den samlede prævalens af GT1a-inficerede forsøgspersoner med NS5A-polymorfismer ved <i>baseline</i> i de puljede analyser var 7% (55/825) [‡]Den samlede prævalens af GT1b-inficerede forsøgspersoner med NS5A-polymorfismer ved <i>baseline</i> i de puljede analyser var 14% (74/540) [¶]Relevante NS3-polymorfismer var enhver aminosyresubstitution i position 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 og 175 [#]Den samlede prævalens af GT4-inficerede forsøgspersoner med NS3-polymorfismer ved <i>baseline</i> i de puljede analyser var 19% (7/36)				

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af elbasvir/grazoprevir (administreret samtidigt som en fastdosiskombination; EBR/GZR) eller elbasvir + grazoprevir (administreret samtidigt som enkeltstoffer; EBR + GZR) blev vurderet i 8 kliniske voksenstudier og 1 pædiatrisk klinisk studie med cirka 2.000 forsøgspersoner (se tabel 8).

Tabel 8: Studier udført med ZEPATIER

Studie	Population	Studiearme og behandlingsvarighed (antal behandlede forsøgspersoner)	Yderligere oplysninger om studiet
C-EDGE TN (dobbelblindet)	GT 1, 4, 6 TN med eller uden cirrose	- EBR/GZR* i 12 uger (N=316) - Placebo i 12 uger (N=105)	Placebokontrolleret studie, hvor forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 3:1 til EBR/GZR i 12 uger (øjeblikkelig behandlingsgruppe [ITG]) eller placebo i 12 uger efterfulgt af åben behandling med EBR/GZR i 12 uger (udskudt behandlingsgruppe (DTG)).
C-EDGE COINFECTION (åbent)	GT 1, 4, 6 TN med eller uden cirrose HCV/hiv 1-co-infektion	EBR/GZR i 12 uger (N=218)	
C-SURFER (dobbelblindet)	GT 1 TN eller TE med eller uden cirrose Kronisk nyresygdom	- EBR* + GZR* i 12 uger (N=122) - Placebo i 12 uger (N=113)	Placebokontrolleret studie med forsøgspersoner med kronisk nyresygdom (CKD) i stadium 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²) eller stadium 5 (eGFR <15 ml/min/1,73 m ²), inklusive forsøgspersoner i hæmodialyse. Forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 1:1 til en af følgende behandlingsgrupper: EBR + GZR i 12 uger (ITG) eller placebo i 12 uger efterfulgt af åben behandling med EBR/GZR i 12 uger (DTG). Derudover fik 11 forsøgspersoner åben EBR + GZR i 12 uger (intensiv farmakokinetisk arm).

Studie	Population	Studiearme og behandlingsvarighed (antal behandlede forsøgspersoner)	Yderligere oplysninger om studiet
C-WORTHY (åbent)	GT 1, 3 TN med eller uden cirrose TE med nul respons med eller uden cirrose TN HCV/hiv 1-co-infektion uden cirrose	- EBR* + GZR* i 8, 12 eller 18 uger (N= hhv. 31, 136 og 63) - EBR* + GZR* + RBV† i 8, 12 eller 18 uger (N= hhv. 60, 152 og 65)	Flertrinsstudie med flere behandlingsarme. Forsøgspersoner med GT 1b-infektion uden cirrose blev randomiseret i forholdet 1:1 til EBR + GZR med eller uden RBV i 8 uger. TN forsøgspersoner med GT 3-infektion uden cirrose blev randomiseret til EBR + GZR med RBV i 12 eller 18 uger. TN forsøgspersoner med GT 1-infektion med eller uden cirrose (med eller uden HCV/hiv 1-co-infektion), eller som havde nul respons på peg-IFN + RBV, blev randomiseret til EBR + GZR med eller uden RBV i 8, 12 eller 18 uger.
C-SCAPE (åbent)	GT 4, 6 TN uden cirrose	- EBR* + GZR* i 12 uger (N=14) - EBR* + GZR* + RBV† i 12 uger (N=14)	Forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 1:1 til studiearmene.
C-EDGE TE (åbent)	GT 1, 4, 6 TE med eller uden cirrose og med eller uden HCV/hiv 1-co-infektion	- EBR/GZR i 12 eller 16 uger (N= hhv. 105 og 105) - EBR/GZR + RBV† i 12 eller 16 uger (N= hhv. 104 og 106)	Forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 1:1:1:1 til studiearmene.
C-SALVAGE (åbent)	GT 1 TE med HCV-proteasehæmmerregime‡ med eller uden cirrose	EBR* + GZR* + RBV† i 12 uger (N=79)	Forsøgspersoner, som har haft svigt af tidligere behandling med boceprevir, simeprevir eller telaprevir i kombination med peg-IFN + RBV, fik EBR + GZR med RBV i 12 uger.

Studie	Population	Studiearme og behandlingsvarighed (antal behandlede forsøgspersoner)	Yderligere oplysninger om studiet
C-EDGE COSTAR (dobbeltblindet)	GT 1, 4, 6 TN med eller uden cirrose Behandling med opiatagonist	- EBR/GZR i 12 uger (N=201) - Placebo i 12 uger (N=100)	Placebokontrolleret studie, hvor forsøgspersonerne blev randomiseret i forholdet 2:1 til EBR/GZR i 12 uger (ITG) eller placebo i 12 uger efterfulgt af åben behandling med EBR/GZR i 12 uger (DTG). Forsøgspersonerne blev ikke ekskluderet og udtrådte ikke af studiet på grund af en positiv urinprøve ved rusmiddeltestning.
MK-5172A-079 (åbent)	GT 1, 4 TN eller TE pædiatriske forsøgspersoner	EBR/GZR i 12 uger (N=22)	Ikke-randomiseret, åbent studie med en behandlingsarm med behandlingsnaive eller behandlingserfarne pædiatriske forsøgspersoner, inklusive 22 forsøgspersoner i alderen 12 til 18 år, med kronisk hepatitis C (CHC) GT 1- eller 4-infektion uden cirrose, som fik EBR/GZR i 12 uger.

GT = Genotype

TN = Behandlingsnaive

TE = Behandlingserfarne (svigt af tidligere behandling med interferon [IFN] eller peginterferon alfa [peg-IFN] med eller uden ribavirin (RBV), eller som var intolerante over for tidligere behandling)

*EBR = elbasvir 50 mg, GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = administreret samtidigt som en fastdosiskombination; EBR + GZR = administreret samtidigt som separate enkeltstoffer

† RBV blev administreret med en samlet daglig dosis på 800-1.400 mg på basis af vægt (se pkt. 4.2)

‡ Tidligere behandlingssvigt med boceprevir, telaprevir eller simeprevir i kombination med peg-IFN + RBV

Vedvarende virologisk respons (SVR) var det primære endepunkt i alle studier og blev defineret som HCV-RNA under den nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ: 15 HCV-RNA IE/ml undtagen i C-WORTHY og C-SCAPE [25 HCV-RNA IE/ml]) 12 uger efter behandlingsophør (SVR12).

Blandt genotype 1b/1 andet-inficerede forsøgspersoner var medianalderen 55 år (22 til 82); 61% var mænd; 60% var kaukasere; 20% var negroide eller afroamerikanere; 6% var latinamerikanere; 82% var behandlingsnaive; 18% var behandlingserfarne; gennemsnitligt BMI (*body mass index*) var 26 kg/m²; 64% havde HCV-RNA over 800.000 IE/ml ved *baseline*; 22% havde cirrose; 71% havde ikke-C/C IL28B-alleler (CT- eller TT-genotyper); 18% havde HCV/hiv 1-co-infektion.

Behandlingsresultater for genotype 1b-inficerede forsøgspersoner, som blev behandlet med elbasvir/grazoprevir i 12 uger, er vist i tabel 9.

Tabel 9: SVR hos genotype 1b[†]-inficerede forsøgspersoner[¶]

<i>Baseline</i> -karakteristika	SVR
	EBR med GZR i 12 uger (N = 312)
Samlet SVR	96% (301/312)
Resultat for forsøgspersoner, der ikke opnåede SVR	
Virologisk svigt under behandling*	0% (0/312)
Recidiv	1% (4/312)
Andet [‡]	2% (7/312)
SVR ud fra cirrosestatus	
Uden cirrose	95% (232/243)
Med cirrose	100% (69/69)

[†]Inkluderer fire forsøgspersoner inficeret med andre genotype 1-subtyper end 1a eller 1b.

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

*Inkluderer forsøgspersoner med virologisk gennembrud.

[‡]Andet inkluderer forsøgspersoner, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger, manglende opfølgning eller udtræden af studiet.

Blandt genotype 1a-inficerede forsøgspersoner var medianalderen 54 år (19 til 76); 71% var mænd; 71% var kaukasere; 22% var negroide eller afroamerikanere; 9% var latinamerikanere; 74% var behandlingsnaive; 26% var behandlingserfarne; gennemsnitligt BMI var 27 kg/m²; 75% havde HCV-RNA over 800.000 IE/ml ved *baseline*; 23% havde cirrose; 72% havde ikke-C/C IL28B-alleler (CT- eller TT-genotyper); 30% havde HCV/hiv 1-co-infektion.

Behandlingsresultater for genotype 1a-inficerede forsøgspersoner, som blev behandlet med elbasvir/grazoprevir i 12 uger eller elbasvir/grazoprevir med ribavirin i 16 uger, er vist i tabel 10.

Tabel 10: SVR hos genotype 1a-inficerede forsøgspersoner[¶]

<i>Baseline</i> -karakteristika	SVR	
	EBR med GZR 12 uger N=519	EBR med GZR + RBV 16 uger N=58
Samlet SVR	93% (483/519)	95% (55/58)
Resultat for forsøgspersoner, der ikke opnåede SVR		
Virologisk svigt under behandling*	1% (3/519)	0% (0/58)
Recidiv	4% (23/519)	0% (0/58)
Andet [‡]	2% (10/519)	5% (3/58)
SVR ud fra cirrosestatus		
Uden cirrose	93% (379/408)	92% (33/36)
Med cirrose	94% (104/111)	100% (22/22)
SVR ud fra forekomst af NS5A-resistens-associerede polymorfismer ved <i>baseline</i> ^{†, §}		
Ikke til stede	97% (464/476)	100% (51/51)
Til stede	53% (16/30)	100% (4/4)
SVR ud fra HCV-RNA ved <i>baseline</i>		
≤800.000 IE/ml	98% (135/138)	100% (9/9)
>800.000 IE/ml	91% (348/381)	94% (46/49)

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

*Inkluderer forsøgspersoner med virologisk gennembrud.

[‡]Andet inkluderer forsøgspersoner, som afbrød behandlingen på grund af bivirkninger, manglende opfølgning eller udtræden af studiet.

[†]Inkluderer forsøgspersoner med sekventeringsdata ved *baseline*, og som enten opnåede SVR12 eller opfyldte kriterierne for virologisk svigt.

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

Blandt genotype 4-inficerede forsøgspersoner var medianalderen 51 år (28 til 75); 66% var mænd; 88% var kaukasere; 8% var negroide eller afroamerikanere; 11% var latinamerikanere; 77% var behandlingsnaive; 23% var behandlingserfarne; gennemsnitligt BMI var 25 kg/m²; 56% havde HCV-RNA over 800.000 IE/ml ved *baseline*; 22% havde cirrose; 73% havde ikke-C/C IL28B-alleler (CT- eller TT-genotyper); 40% havde HCV/hiv 1-co-infektion.

Behandlingsresultater for genotype 4-inficerede forsøgspersoner, som blev behandlet med elbasvir/grazoprevir i 12 uger eller elbasvir/grazoprevir med ribavirin i 16 uger, er vist i tabel 11.

Tabel 11: SVR hos genotype 4-inficerede forsøgspersoner[¶]

<i>Baseline</i> -karakteristika	SVR	
	EBR med GZR 12 uger N=65	EBR med GZR + RBV 16 uger N=8
Samlet SVR	94% (61/65)	100% (8/8)
Resultat for forsøgspersoner, der ikke opnåede SVR		
Virologisk svigt under behandling*	0% (0/65)	0% (0/8)
Recidiv [†]	3% (2/65)	0% (0/8)
Andet [‡]	3% (2/65)	0% (0/8)
SVR ud fra cirrosestatus		
Uden cirrose [§]	96% (51/53)	100% (4/4)
Med cirrose	83% (10/12)	100% (4/4)
SVR ud fra HCV-RNA ved <i>baseline</i>		
≤800.000 IE/ml [‡]	93% (27/29)	100% (3/3)
>800.000 IE/ml [‡]	94% (34/36)	100% (5/5)

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

*Inkluderer forsøgspersoner med virologisk gennembrud.

[†]Begge forsøgspersoner med recidiv havde HCV-RNA >800.000 IE/ml ved *baseline*.

[‡]Begge forsøgspersoner, som ikke opnåede SVR af andre årsager end virologisk svigt, havde HCV-RNA ≤800.000 IE/ml ved *baseline*.

[§]Inkluderer 1 forsøgsperson med cirrosestatus "ukendt" i C-SCAPE.

Klinisk studie med forsøgspersoner med fremskreden kronisk nyresygdom med kronisk hepatitis C-infektion af genotype 1

I C-SURFER-studiet blev samlet SVR opnået hos 94% (115/122) af forsøgspersonerne, som fik EBR + GZR i 12 uger.

Pædiatrisk population

ZEPATIERs virkning blev vurderet i et åbent klinisk studie med 22 forsøgspersoner i alderen 12 til 18 år, som fik ZEPATIER i 12 uger. HCV GT1a-inficerede forsøgspersoner med en eller flere NS5A resistensassocierede substitutioner ved *baseline* blev ekskluderet fra deltagelse i studiet.

I dette studie blev behandlingsnaive eller behandlingerfarne forsøgspersoner i alderen 12 til 18 år med genotype 1 eller 4 CHC, uden cirrose, behandlet med ZEPATIER i 12 uger. Medianalderen var 13,5 år (interval: 12 til 17 år); 50% var kvinder; 95% var hvide; vægtintervallet var 28,1 kg til 96,5 kg; 95,5% havde genotype 1, og 4,5% havde genotype 4; 63,6% var behandlingsnaive, 36,4% var behandlingserfarne; 45,5% havde HCV RNA-niveauer over 800.000 IE/ml ved *baseline*. Generelt var SVR₁₂ 100% (22/22). Sikkerheden, farmakokinetikken og virkningen observeret i studiet var sammenlignelig med dem, der blev observeret hos voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter administration af elbasvir/grazoprevir til HCV-inficerede forsøgspersoner nås den maksimale plasmakonzentration for elbasvir med en median T_{max} på 3 timer (3-6 timer); den maksimale plasmakonzentration for grazoprevir nås med en median T_{max} på 2 timer (30 minutter til 3 timer). For elbasvir er den absolutte biotilgængelighed estimeret til at være 32%. For grazoprevir lå den absolutte biotilgængelighed efter enkelt dosis på 200 mg i intervallet 15–27%, og efter flere doser på 200 mg lå den i intervallet 20–40%.

I forhold til fastende tilstand medførte administration af en enkelt dosis elbasvir/grazoprevir sammen med et måltid med højt fedtindhold (900 kcal, 500 kcal fra fedt) til raske forsøgspersoner fald i $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} for elbasvir på hhv. cirka 11% og 15% og stigning i $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} for grazoprevir på hhv. cirka 1,5 og 2,8 gange. Disse forskelle i eksponeringen for elbasvir og grazoprevir er ikke klinisk relevante. Derfor kan elbasvir/grazoprevir indtages uden hensyntagen til mad.

Farmakokinetikken for elbasvir er sammenlignelig hos raske forsøgspersoner og HCV-inficerede forsøgspersoner. Orale eksponeringer for grazoprevir er cirka 2 gange højere hos HCV-inficerede forsøgspersoner sammenlignet med raske forsøgspersoner. På basis af farmakokinetiske populationsanalyser hos HCV-inficerede forsøgspersoner uden cirrose var den geometriske gennemsnitlige *steady state* AUC_{0-24} og C_{max} for elbasvir ved 50 mg hhv. 2.180 nM•t og 137 nM, og den geometriske gennemsnitlige *steady state* AUC_{0-24} og C_{max} for grazoprevir ved 100 mg var hhv. 1.860 nM•t og 220 nM. Efter administration af elbasvir/grazoprevir en gang dagligt til HCV-inficerede forsøgspersoner blev *steady state* for elbasvir og grazoprevir opnået inden for cirka 6 dage.

Fordeling

Elbasvir og grazoprevir har en høj bindingsgrad (hhv. >99,9% og 98,8%) til humane plasmaproteiner. Både elbasvir og grazoprevir bindes til humant serum-albumin og surt α_1 -glykoprotein. Plasmaproteinbindingen er ikke nævneværdigt ændret hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Elimination

Den geometriske gennemsnitlige tilsyneladende terminale halveringstid (geometrisk gennemsnitlig variationskoefficient i %) hos HCV-inficerede forsøgspersoner er cirka 24 (24%) timer ved 50 mg elbasvir og cirka 31 (34%) timer ved 100 mg grazoprevir.

Biotransformation

Elbasvir og grazoprevir elimineres delvist ved oxidativ metabolisering, hovedsageligt via CYP3A. Der blev hverken påvist cirkulerende metabolitter af elbasvir eller af grazoprevir i humant plasma.

Udskillelse

Den primære eliminationsvej for elbasvir og grazoprevir er via fæces med størstedelen (>90%) af den radioaktive dosis genfundet i fæces sammenlignet med <1% i urin.

Linearitet/non-linearitet

Elbasvirs farmakokinetik var nogenlunde dosisproportional inden for et interval på 5-100 mg en gang dagligt. Grazoprevirs farmakokinetik steg mere end dosisproportionalt inden for et interval på 10-800 mg en gang dagligt hos HCV-inficerede forsøgspersoner.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Hos forsøgspersoner uden HCV-infektion med svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), som ikke var i dialyse, steg AUC-værdierne for elbasvir og grazoprevir med hhv. 86% og 65% i forhold til forsøgspersoner uden HCV-infektion med normal nyrefunktion (eGFR >80 ml/min/1,73 m²). Hos forsøgspersoner uden HCV-infektion med dialyseafhængig svært nedsat nyrefunktion var AUC-værdierne for elbasvir og grazoprevir uændrede i forhold til forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Koncentrationen af elbasvir var ikke kvantificerbar i dialysatprøver. Mindre end 0,5% af grazoprevir blev genfundet i dialysat i løbet af en 4-timers dialysesession.

I en farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med HCV-infektion var AUC for elbasvir og grazoprevir hhv. 25% og 10% højere hos dialyseafhængige patienter og hhv. 46% og 40% højere hos

ikke-dialyseafhængige patienter med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med AUC for elbasvir og grazoprevir hos patienter uden svært nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Hos forsøgspersoner uden HCV-infektion med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A [CP-A], score på 5-6) var $AUC_{0-\infty}$ for elbasvir 40% lavere og *steady state* AUC_{0-24} for grazoprevir 70% højere sammenlignet med tilsvarende raske forsøgspersoner.

Hos forsøgspersoner uden HCV-infektion med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B [CP-B], score på 7-9) og svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C [CP-C], score på 10-15) var AUC for elbasvir hhv. 28% og 12% lavere, hvorimod *steady state* AUC_{0-24} for grazoprevir var hhv. 5 gange og 12 gange højere sammenlignet med tilsvarende raske forsøgspersoner (se pkt. 4.2 og 4.3).

Farmakokinetiske populationsanalyser af patienter med HCV-infektion i fase II- og III-studier viste, at *steady state* AUC_{0-24} for grazoprevir var cirka 65% højere hos patienter med HCV-infektion med kompenseret cirrose (alle med CP-A) sammenlignet med patienter med HCV-infektion uden cirrose, mens *steady state* AUC for elbasvir var sammenlignelige (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for elbasvir og grazoprevir er blevet vurderet hos 22 pædiatriske forsøgspersoner i alderen 12 år og derover, som fik en daglig dosis af ZEPATIER (50 mg elbasvir/100 mg grazoprevir). Pædiatriske forsøgspersoners eksponering for elbasvir og grazoprevir var sammenlignelig med den, der blev observeret hos voksne.

Hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover var den geometrisk gennemsnitlige *steady-state* AUC_{0-24} og C_{max} for elbasvir ved 50 mg henholdsvis 2.410 nM•t og 190 nM, og den geometrisk gennemsnitlige *steady-state* AUC_{0-24} og C_{max} for grazoprevir ved 100 mg var henholdsvis 1.450 nM•t og 246 nM.

Ældre

I farmakokinetiske populationsanalyser estimeres AUC for elbasvir og grazoprevir at være hhv. 16% og 45% højere hos forsøgspersoner ≥ 65 år sammenlignet med forsøgspersoner under 65 år. Disse ændringer er ikke klinisk relevante, og dosisjustering af elbasvir/grazoprevir på basis af alder anbefales derfor ikke (se pkt. 4.2 og 4.4).

Køn

I farmakokinetiske populationsanalyser estimeres AUC for elbasvir og grazoprevir at være hhv. 50% og 30% højere hos kvinder sammenlignet med mænd. Disse ændringer er ikke klinisk relevante, og dosisjustering af elbasvir/grazoprevir på basis af køn anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

Vægt/BMI

I farmakokinetiske populationsanalyser var der ingen indvirkning af vægt på elbasvirs farmakokinetik. AUC for grazoprevir estimeres at være 15% højere hos en forsøgsperson, der vejer 53 kg, i forhold til en forsøgsperson, der vejer 77 kg. Denne ændring for grazoprevir er ikke klinisk relevant. Dosisjustering af elbasvir/grazoprevir på basis af vægt/BMI anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

Race/etnisk oprindelse

I farmakokinetiske populationsanalyser estimeres AUC for elbasvir og grazoprevir at være hhv. 15% og 50% højere for asiater sammenlignet med kaukasere. Populationsfarmakokinetiske estimater for eksponeringen for elbasvir og grazoprevir var sammenlignelige mellem kaukasere og negroide/afroamerikanere. Disse ændringer er ikke klinisk relevante, og dosisjustering af elbasvir/grazoprevir på basis af race/etnisk oprindelse anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet med elbasvir eller grazoprevir. I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med elbasvir og grazoprevir.

Embryo-føtal og postnatal udvikling

Elbasvir

Elbasvir blev givet til rotter og kaniner uden at fremkalde en negativ virkning på embryo-føtal eller postnatal udvikling ved de højeste testede doser (for rotter og kaniner hhv. cirka 9 og 17 gange over eksponeringen hos mennesker). Det er vist, at elbasvir passerer placenta hos rotter og kaniner. Elbasvir blev udskilt i mælken hos diegivende rotter i koncentrationer, der var 4 gange højere end de maternelle plasmakoncentrationer.

Grazoprevir

Grazoprevir blev givet til rotter og kaniner uden at fremkalde en negativ virkning på embryo-føtal eller postnatal udvikling ved de højeste testede doser (for rotter og kaniner hhv. cirka 79 og 39 gange over eksponeringen hos mennesker). Det er vist, at grazoprevir passerer placenta hos rotter og kaniner. Grazoprevir blev udskilt i mælken hos diegivende rotter i koncentrationer, der var lavere end de maternelle plasmakoncentrationer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Natriumlaurylsulfat
E-vitamin, polyethylenglycolsuccinat
Copovidon
Hypromellose
Mikrokrystallinsk cellulose
Mannitol (E421)
Lactosemonohydrat
Croscarmellosennatrium
Natriumchlorid
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Lactosemonohydrat
Hypromellose
Titandioxid
Triacetin
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)
Carnaubavoks

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale pakning indtil brug for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tabletterne er pakket i en æske, der indeholder 2 blisteromslag af karton. Der er 2 x 7 stk. aluminiumblisterkort i hvert blisteromslag, hvilket giver i alt 28 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1119/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. juli 2016

Dato for seneste fornyelse: 6. maj 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Ydre karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmovertukne tabletter
elbasvir/grazoprevir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg elbasvir og 100 mg grazoprevir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og natrium.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1119/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zepatier

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**Blisteromslag****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmovertukne tabletter
elbasvir/grazoprevir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg elbasvir og 100 mg grazoprevir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og natrium.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukne tabletter
14 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.
MA
TI
ON
TO
FR
LØ
SØ

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

MSD + logo

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1119/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Zepatier

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERFOLIE I BLISTEROMSLAG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ZEPATIER

elbasvir/grazoprevir

elbasvirum/grazoprevirum

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MSD logo

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zepatier 50 mg/100 mg filmovertrukne tabletter elbasvir/grazoprevir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zepatier
3. Sådan skal du tage Zepatier
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Zepatier er

Zepatier er et antiviralt lægemiddel (virker mod virus), som indeholder de aktive stoffer elbasvir og grazoprevir.

Anvendelse

Zepatier anvendes til at behandle langvarig hepatitis C-infektion hos voksne og børn i alderen 12 år og derover, som vejer mindst 30 kg.

Virkning

Hepatitis C er en virusinfektion i leveren. De aktive stoffer i dette lægemiddel arbejder sammen ved at blokere to forskellige proteiner, som hepatitis C-viruset skal bruge til at vokse og formere sig. Dette gør det muligt at bekæmpe infektionen fuldstændigt.

Zepatier tages nogle gange sammen med et andet lægemiddel, der hedder ribavirin.

Det er meget vigtigt, at du også læser indlægssedlerne for de andre lægemidler, som du skal tage sammen med Zepatier. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om dine lægemidler.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zepatier

Tag ikke Zepatier

- hvis du er allergisk over for elbasvir, grazoprevir eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- hvis du har visse leverproblemer, enten moderate eller alvorlige
- hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:
 - rifampicin, der normalt anvendes til behandling af tuberkulose
 - proteasehæmmere såsom atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir eller tipranavir til behandling af hiv-infektion

- efavirenz eller etravirin til behandling af hiv-infektion
- elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat eller elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid til behandling af hiv-infektion
- ciclosporin, der bruges til at forebygge, at et transplanteret organ afstødes, eller til behandling af alvorlige betændelseslignende (inflammatoriske) sygdomme i øjne, nyrer, led eller hud
- bosentan til behandling af højt blodtryk i lungekredsløbet (pulmonal arteriel hypertension (PAH))
- carbamazepin eller phenytoin, der hovedsageligt anvendes til behandling af epilepsi og til forebyggelse af krampeanfald
- modafinil, der hjælper folk med at holde sig vågne
- perikon (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel) mod depression eller andre problemer.

Hvis du tager Zepatier sammen med ribavirin, skal du sørge for at læse punktet ”Tag ikke” i indlægssedlen for ribavirin. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om oplysningerne i indlægssedlen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Zepatier, hvis du:

- har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere
- nogensinde har taget lægemidler mod hepatitis C
- har andre leverproblemer end hepatitis C
- har gennemgået en levertransplantation
- har diabetes. Det kan være, at dit blodsukker skal overvåges tættere, og/eller at din diabetesmedicin skal justeres efter påbegyndelse af behandling med Zepatier. Nogle patienter med diabetes har oplevet lavt blodsukker (hypoglykæmi) efter påbegyndelse af behandling med lægemidler som Zepatier
- lider af andre sygdomme.

Blodprøver

Din læge vil undersøge dit blod før, under og efter din behandling med Zepatier. Derved kan lægen:

- beslutte, om du skal tage Zepatier og i hvor lang tid
- beslutte, hvilke andre lægemidler du skal tage sammen med Zepatier og i hvor lang tid
- kontrollere, om der er bivirkninger
- kontrollere, om din behandling har virket, og om du er fri for hepatitis C-virus
- kontrollere, hvordan din lever virker. Fortæl det straks til lægen, hvis du får et eller flere af følgende tegn på leverproblemer: appetitløshed; kvalme eller opkastning; føler dig træt eller svag; får gulfarvning af huden eller øjnene; afføringens farve har ændret sig. Lægen vil eventuelt undersøge dit blod for at kontrollere, hvordan din lever virker, hvis du udvikler et eller flere af disse symptomer.

Børn

Zepatier må ikke anvendes til børn under 12 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Zepatier

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også naturlægemidler og lægemidler, som ikke er købt på recept. Lav en liste over alle de lægemidler, du får, og vis den til lægen eller apotekspersonalet, når du får et nyt lægemiddel.

Der er visse lægemidler, som du **ikke må tage** sammen med Zepatier. Se listen under 3. punkt ”hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler” under punktet ”Tag ikke Zepatier”.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- ketoconazol gennem munden til behandling af en svampeinfektion
- tacrolimus til forebyggelse af afstødning af et transplanteret organ
- dabigatran til forebyggelse af blodpropper
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin eller lovastatin til at sænke indholdet af kolesterol i blodet
- sunitinib til behandling af visse cancertyper
- warfarin og lignende lægemidler, såkaldte vitamin K-antagonister, der anvendes til fortynding af blodet. Din læge kan være nødt til hyppigere at kontrollere, hvor godt dit blod størkner.

Din leverfunktion kan blive forbedret med behandlingen af hepatitis C og kan derfor påvirke andre lægemidler, der nedbrydes af leveren. Din læge kan være nødt til nøje at overvåge de andre lægemidler, du tager samt foretage justeringer under behandlingen med Zepatier.

Det kan være nødvendigt, at din læge giver dig et andet lægemiddel eller justerer dosis af det lægemiddel, du tager.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Zepatier.

Graviditet og prævention

Virkningen af Zepatier under graviditet er ukendt. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Zepatier givet sammen med ribavirin

- Du/din partner må ikke blive gravid, hvis du tager Zepatier sammen med ribavirin. Ribavirin kan være meget skadeligt for det ufødte barn. Derfor skal du og din partner tage særlige forholdsregler ved seksuel aktivitet, hvis der er mulighed for, at du eller din partner kan blive gravid.
- Du eller din partner skal anvende en sikker præventionsmetode under behandlingen med Zepatier og ribavirin og i nogen tid derefter. Spørg din læge, hvilke præventionsmetoder der er bedst for dig.
- Hvis du/din partner bliver gravid under behandling med Zepatier og ribavirin, eller i de efterfølgende måneder, skal du straks kontakte lægen.
- Det er meget vigtigt, at du læser informationen vedrørende graviditet og prævention meget grundigt i indlægssedlen for ribavirin. Det er vigtigt, at både mænd og kvinder læser oplysningerne.

Amning

Hvis du ammer, skal du spørge lægen til råds, før du tager Zepatier. Det er ikke kendt, om de to lægemidler i Zepatier udskilles i mælken hos mennesker.

Hvis du tager Zepatier sammen med ribavirin, skal du sørge for at læse punkterne ”Graviditet” og ”Amning” i indlægssedlen for lægemidlet med ribavirin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig træt, efter at du har taget lægemidlet, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

Zepatier indeholder lactose

Zepatier indeholder lactosemonohydrat. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Zepatier indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 69,85 mg natrium (hovedbestanddelen i køkkensalt/bordsalt) pr. tablet. Dette svarer til 3,5% af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du tage Zepatier

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Zepatier, hvis du nogensinde har taget lægemidler mod hepatitis C, eller hvis du har en anden sygdom.

Så meget skal du tage

Den anbefalede dosis er **en tablet en gang dagligt** med eller uden mad. Din læge vil fortælle dig, i hvor mange uger du skal tage Zepatier.

Slug tabletten hel sammen med eller uden mad. Tabletten må ikke tygges, knuses eller deles. Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du har problemer med at sluge tabletter.

Hvis du har taget for meget Zepatier

Hvis du har taget for meget Zepatier, skal du straks kontakte lægen. Tag medicinpakningen med, så du kan vise lægen, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Zepatier

Det er vigtigt ikke at glemme en dosis af dette lægemiddel. Hvis du glemmer en dosis, skal du regne ud, hvor lang tid der er gået, siden du skulle have taget Zepatier:

- Hvis der er gået mindre end 16 timer, siden du skulle have taget din dosis, skal du hurtigst muligt tage den manglende dosis. Tag dernæst den næste dosis til sædvanlig tid.
- Hvis der er gået mere end 16 timer, siden du skulle have taget din dosis, må du ikke tage den manglende dosis. Du skal vente og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidigt) som erstatning for den glemte dosis.

Du må ikke holde op med at tage Zepatier

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre lægen fortæller dig det. Det er meget vigtigt, at du gennemfører hele behandlingsprogrammet. Derved får lægemidlet de bedste betingelser for at behandle din hepatitis C-infektion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Nedenstående bivirkninger kan forekomme, når du tager dette lægemiddel.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- ekstrem træthed
- hovedpine.

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- kvalme
- svaghedsfølelse eller manglende energi
- kløe
- diarré
- søvnbesvær
- ledsmerter eller hævede og smertende led
- forstoppelse
- svimmelhed
- appetitløshed

- iritabilitet
- muskelsmerter
- mavesmerter
- usædvanligt hårtab eller udtynding af håret
- nervøsitet eller angst
- depression
- mundtørhed
- opkastning.

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- unormale prøveresultater for leverfunktionen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale pakning indtil brug for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zepatier indeholder:

- Aktive stoffer: elbasvir og grazoprevir. Hver filmovertrukken tablet indeholder 50 mg elbasvir og 100 mg grazoprevir.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne:
 Natriumlaurilsulfat; E-vitamin, polyethylenglycolsuccinat; copovidon; hypromellose; mikrokrySTALLinsk cellulose; mannitol (E421); lactosemonohydrat; croscarmellosenatrium; natriumchlorid; kolloid vandfri silica; magnesiumstearat.
Filmovertræk:
 Lactosemonohydrat; hypromellose; titandioxid; triacetin; gul jerndioxid (E172); rød jernoxid (E172); sort jernoxid (E172); carnaubavoks.

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er ovale beige tabletter med “770” præget på den ene side og uden prægning på den anden side. Tabletten er 21 mm lang og 10 mm bred.

Tabletterne er pakket i en æske, der indeholder to blisteromslag af karton. Der er to aluminiumblisterkort med 7 stk. i hvert blisteromslag. Hver æske indeholder i alt 28 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

BE/LU

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

LT

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

BG

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

HU

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

CZ

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

MT

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

DK

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

NL

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

DE

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

NO

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

EE

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

AT

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

EL

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

PL

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

ES

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

PT

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

FR

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

RO

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

HR

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

IE

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

IS

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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 67025300
dpoc.latvia@msd.com

SI

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@merck.com

SK

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

FI

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

SE

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.