

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af elbasviri og 100 mg af grazopreviri.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 87,02 mg af laktósa (sem einhýdrat) og 3,04 mmól (eða 69,85 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Drapplituð sporöskjulaga tafla 21 mm x 10 mm með „770“ greypt í aðra hliðina og slétt á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ZEPATIER er ætlað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu C (CHC) hjá fullorðnum (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

Um virkni gegn tilteknum arfgerðum lifrabólgu C veiru (HCV) sjá kafla 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með langvinna lifrabólgu C á að hefja meðferð með ZEPATIER og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er ein tafla einu sinni á dag.

Ráðlögð meðferð og meðferðarlengd kemur fram í töflu 1 hér á eftir (sjá kafla 4.4 og 5.1):

Tafla 1: Ráðlögð meðferð með ZEPATIER á langvinnri lifrabólgu C hjá sjúklingum með eða án tempraðrar skorpulifrar (Child-Pugh A eingöngu)

HCV arfgerð	Meðferð og meðferðarlengd
1a	ZEPATIER í 12 vikur Íhuga skal notkun ZEPATIER í 16 vikur ásamt ribavirini ^A hjá sjúklingum með upphafsgildi HCV RNA >800.000 a.e./ml og/eða sértæka fjölbreytni NS5A sem dregur a.m.k. 5-falt úr virkni elbasvirs til þess að draga úr hættu á meðferðarþrengi (sjá kafla 5.1).
1b	ZEPATIER í 12 vikur
4	ZEPATIER í 12 vikur Íhuga skal notkun ZEPATIER í 16 vikur ásamt ribavirini ^A hjá sjúklingum með upphafsgildi HCV RNA >800.000 a.e./ml, til þess að draga úr hættu á meðferðarþrengi (sjá kafla 5.1).

^A Í klínískum rannsóknum byggist skammtur ribavirins á þyngd (< 66 kg = 800 mg/sólarhring, 66 til 80 kg = 1.000 mg/sólarhring, 81 til 105 kg = 1.200 mg/sólarhring, > 105 kg = 1.400 mg/sólarhring) skipt í tvo skammta sem teknir eru með mat.

Varðandi sérstakar skammtaleiðbeiningar fyrir ribavirin, þ.m.t. aðlögun skammta er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavirin.

Upplýsa á sjúklinga um að ef uppköst verða innan 4 klst. eftir lyfjagjöf má taka viðbótartöflu allt að 8 klst. fyrir næsta skammt. Ef uppköst verða meira en 4 klst. eftir lyfjagjöf er ekki þörf á frekari skammti.

Ef skammtur af ZEPATIER gleymist og innan við 16 klst. hafa liðið frá þeim tíma sem ZEPATIER er venjulega tekið á að gefa sjúklingnum fyrirmæli um að taka ZEPATIER eins fljótt og mögulegt er og taka síðan næsta ZEPATIER skammt á venjulegum tíma. Ef meira en 16 klst. hafa liðið frá þeim tíma sem ZEPATIER er venjulega tekið á sjúklingurinn EKKI að taka skammtinn sem gleymdist en taka næsta skammt samkvæmt venjulegri skammtaáætlun. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka ekki tvöfaldan skammt.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga ZEPATIER skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi og lokastignýrnasjúkdómur

Ekki þarf að aðlaga skammta ZEPATIER hjá sjúklingum með vægt, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (þ.m.t. sjúklingar í blóðskilun og kviðskilun) (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta ZEPATIER hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh A). Sjúklingar með meðalskerta eða verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh B eða C) eiga ekki að nota ZEPATIER (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Öryggi og verkun ZEPATIER hefur ekki verið staðfest hjá lifrabólgu.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ZEPATIER hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Filmuhúðuðu töflurnar á að gleypa heilar og þær má taka með mat eða án (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C) (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Gjöf samhliða hemlum flutningspróteina lífrænna anjóna 1B (OATP1B) t.d. rifampicin, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat eða ciclosporin (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Gjöf samhliða cýtókróm P450 3A (CYP3A) eða P-glycoprótein (P-gp) virkjum t.d. efavirenz, phenytoin, carbamazepin, bosentan, etravirin, modafinil eða jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

ALT hækkun

Tíðni síðbúinnar ALT hækkunar meðan á meðferð stendur tengist beint útsetningu fyrir grazopreviri í plasma. Í klínískum rannsóknum með ZEPATIER með eða án ribavirins varð ALT hækkun sem var meira en 5-föld eðlileg efri mörk hjá < 1% þátttakenda (sjá kafla 4.8). Hærrí tíðni síðbúinna ALT hækkana var hjá konum (2% [11/652]), Asiubúum (2% [4/165]) og þeim sem eru ≥ 65 ára (2% [3/187]) (sjá kafla 4.8 og 5.2). Þessar síðbúnu ALT hækkningar komu yfirleitt fram í eða eftir meðferðarviku 8.

Rannsaka á lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst, í meðferðarviku 8 og eins og við á klínískt. Hjá sjúklingum sem fá 16 vikna meðferð á til viðbótar að rannsaka lifrarstarfsemi í meðferðarviku 12.

- Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að leita tafarlaust til læknisins eða hjúkrunarfræðings ef þeyta, máttleysi, lystarleysi, ógleði og uppköst, gula eða mislitar hægðir koma fram.
- Íhuga á að stöðva meðferð með ZEPATIER ef staðfest ALT gildi er meira en 10-föld eðlileg efri mörk.
- Meðferð með ZEPATIER á að stöðva ef ALT hækkun fylgja vísbendingar eða einkenni lifrabólgu eða aukning á bundnu bilirubíni, alkalískum fosfatasa eða INR (international normalised ratio).

Virgni gegn tilteknum arfgerðum

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun ZEPATIER gegn HCV arfgerðum 2, 3, 5 og 6. Notkun ZEPATIER er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með þessar arfgerðir.

Endurtekin meðferð

Ekki hefur verið sýnt fram á virkni ZEPATIER hjá sjúklingum sem þegar hafa verið útsettir fyrir ZEPATIER eða lyfjum í sama flokki og ZEPATIER (NS5A hemlar eða NS3/4A hemlar aðrir en telaprevir, simeprevir, boceprevir) (sjá kafla 5.1).

Milliverkanir við lyf

Ekki á að gefa ZEPATIER samhliða OATP1B hemlum þar sem plasmabéttni grazoprevirs getur aukist marktækt.

Ekki á að gefa ZEPATIER samhliða CYP3A eða P-gp virkjum þar sem það getur dregið marktækt úr plasmabéttni elbasvirs og grazoprevirs og dregið úr áhrifum ZEPATIER. (sjá kafla 4.3, 4.5 og 5.2).

Samhliða notkun ZEPATIER og öflugra CYP3A hemla eykur þéttni elbasvirs og grazoprevirs og samhliða gjöf er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Samhliðasýking HCV/HBV (lifrabólguveira B)

Tilfelli um endurvirkjun lifrabólguveiru B (HBV), sem sum hafa leitt til dauða, hafa verið tilkynnt meðan á meðferð stóð eða strax eftir meðferð með veirulyfjum með beina verkun. Áður en meðferð er hafin ætti að framkvæma HBV skimun hjá öllum sjúklingum. Hætta er á endurvirkjun HBV hjá sjúklingum með HBV/HCV samsýkingu og ættu þeir því að vera undir eftirliti og meðhöndlaðir í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Börn

ZEPATIER er ekki ráðlagt hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þeim hóp.

Hjálparefni

ZEPATIER inniheldur laktósaeynhýdrat. Sjúklingar með galakstósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

ZEPATIER inniheldur 3,04 mmól (eða 69,85 mg) af natríum í skammti, sem þarf að hafa í huga hjá sjúklingum á saltsnauðu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Önnur lyf geta haft áhrif á ZEPATIER

Grazoprevir er hvarfefni OATP1B lyfjaflutningspróteina. Ekki á að gefa ZEPATIER samhliða lyfjum sem hamla OATP1B flutningsprótein þar sem það getur aukið plasmabéttni grazoprevirs verulega. (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Elbasvir og grazoprevir eru hvarfefni CYP3A og P-gp. Ekki á að gefa CYP3A eða P-gp virkja samhliða ZEPATIER þar sem það getur dregið úr plasmabéttni elbasvirs og grazoprevirs og dregið þannig úr áhrifum ZEPATIER (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Samhliða gjöf ZEPATIER og öflugra CYP3A hemla eykur plasmabéttni elbasvirs og grazoprevirs og samhliða gjöf er ekki ráðlögð (sjá töflu 2 og kafla 4.4). Gert er ráð fyrir að samhliða gjöf ZEPATIER og P-gp hemla hafi örlítill áhrif á plasmabéttni ZEPATIER.

Ekki er hægt að útiloka að grazoprevir geti verið hvarfefni BCRP (viðnámsprótein brjóstakrabbameins).

ZEPATIER getur haft áhrif á önnur lyf

Elbasvir og grazoprevir eru hemlar lyfjaflutningspróteinsins BCRP í þörmum hjá mönnum og geta aukið plasmabéttni hvarfefna BCRP sem gefin eru samhliða. Elbasvir er ekki CYP3A hemill *in vitro* og grazoprevir er vægur CYP3A hemill hjá mönnum. Samhliða gjöf grazoprevirs olli ekki aukinni útsetningu fyrir CYP3A hvarfefnum sem skiptir máli klínískt. Því þarf ekki að aðlaga skammta hvarfefna CYP3A þegar þau eru gefin samhliða ZEPATIER.

Elbasvir hefur lágmarks hamlandi áhrif á P-gp í þörmum hjá mönnum og eykur ekki þéttni digoxins (P-gp hvarfefni) sem skiptir máli klínískt með 11% aukningu á AUC í plasma. Byggt á upplýsingum *in vitro* er grazoprevir ekki P-gp hemill. Elbasvir og grazoprevir eru ekki OATP1B hemlar hjá mönnum. Byggt á *in vitro* upplýsingum er ekki gert ráð fyrir klínískt marktækum milliverkunum við ZEPATIER sem hemils annarra CYP ensíma, UGT1A1, esterasa (CES1, CES2 og CatA), OAT1, OAT3 og OCT2. Byggt á *in vitro* upplýsingum er ekki hægt að útiloka að grazoprevir hamli BSEP. Ólíklegt er að gjöf fjölda skammta elbasvirs eða grazoprevirs örvi umbrot lyfja sem verða fyrir tilstilli CYP ísóforma, byggt á *in vitro* upplýsingum.

Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamínhemlum

Ráðlagt er að hafa náíð eftirlit með INR-gildum þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með ZEPATIER stendur.

Milliverkanir ZEPATIER og annarra lyfja

Í töflu 2 er upptalning á áætluðum eða hugsanlegum milliverkunum. Ör sem vísar upp “↑” eða niður “↓” gefur til kynna breytingu á útsetningu sem krefst eftirlits eða skammtaaðlögunar tiltekins lyfs eða samhliða gjöf er ekki ráðlögð eða er fráþending. Breyting á útsetningu sem skiptir ekki máli klínískt er gefin til kynna með láréttri ör “↔”.

Milliverkanir lyfjanna byggjast á niðurstöðum rannsókna á ZEPATIER eða elbasvir og grazoprevir hvoru fyrir sig, eða eru milliverkanir sem spáð er fyrir um að geti orðið með elbasviri eða grazopreviri. Upplýsingar í töflunni eru ekki tæmandi.

Tafla 2: Milliverkanir og ráðleggingar um skammta með öðrum lyfjum

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C _{max} , C ₁₂ eða C ₂₄ (líklegur verkunarháttur milliverkunar)	Ráðleggingar við samhliða lyfjagjöf með ZEPATIER
LYF SEM DRAGA ÚR SÝRUMYNDUN		
<i>H2-viðtakablokkar</i>		
Famotidin (20 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg stakur skammtur)/ grazoprevir (100 mg stakur skammtur)	↔ 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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
<i>Prótonpumpuhemlar</i>		
Pantoprazol (40 mg einu sinni á dag)/ elbasvir (50 mg stakur skammtur)/ grazoprevir (100 mg stakur skammtur)	↔ 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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
<i>Sýrubindandi lyf</i>		
Al- eða magnesíumhýdroxíð; kalsíumkarbónat	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Ekki þarf að aðlaga skammta.
LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM		
Digoxin (0,25 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)	↔ Digoxin AUC 1,11 (1,02; 1,22) C _{max} 1,47 (1,25; 1,73) (P-gp hömlun)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
SEGAVERNARLYF		
Dabigatran etexilat	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↑ Dabigatran (P-gp hömlun)	Þéttni dabigatrans getur aukist við samhliða gjöf elbasvirs með hugsanlega aukinni hættu á blæðingu. Mælt er með klínísku eftirliti og eftirliti með rannsóknarstofugildum.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C_{max}, C₁₂ eða C₂₄ (líklegur verkunarháttur milliverkunar)	Ráðleggingar við samhliða lyfjagjöf með ZEPATIER
K-vítamínhemlar	Milliverkun ekki rannsökuð	Ráðlagt er að hafa náíð eftirlit með INR-gildum fyrir alla K-vítamínhemla. Þetta er vegna breytinga á starfsemi lifrars meðan á meðferð með Zepatier stendur.
KRAMPASTILLANDI LYF		
Carbamazepin Phenytoin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. Áætlað: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A eða P-gp virkjun)	Ekki á að gefa þessi lyf samhliða.
SVEPPALYF		
Ketoconazol		
(400 mg til inntöku einu sinni á dag)/ elbasvir (50 mg stakur skammtur)	↔ Elbasvir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C _{max} 1,29 (1,00; 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37; 2,60)	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð.
(400 mg til inntöku einu sinni á dag)/ grazoprevir (100 mg stakur skammtur)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C _{max} 1,13 (0,77; 1,67) (CYP3A hömlun)	
LYF VIÐ MYKOBAKTERÍUM		
Rifampicin		
(600 mg i.v. stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg stakur skammtur)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C _{max} 1,41 (1,18; 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12; 1,53)	Ekki á að gefa þessi lyf samhliða.
(600 mg i.v. stakur skammtur)/ grazoprevir (200 mg stakur skammtur)	↑ 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 hömlun)	
(600 mg stakur skammtur til inntöku)/ elbasvir (50 mg stakur skammtur)	↔ 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 stakur skammtur til inntöku)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↑ 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 hömlun)	
(600 mg til inntöku einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↔ 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 hömlun og CYP3A virkjun)	
LYF VIÐ ASTMA		
Montelukast (10 mg stakur skammtur)/ grazoprevir (200 mg stakur skammtur)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C _{max} 0,92 (0,81; 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25; 1,56)	Ekki þarf að aðlaga skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C _{max} , C ₁₂ eða C ₂₄ (líklegur verkunarháttur milliverkunar)	Ráðleggingar við samhliða lyfjagjöf með ZEPATIER
ENDOTHELIN BLOKKI		
Bosentan	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. <i>Áætlað:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A eða P-gp virkjun)	Ekki á að gefa þessi lyf samhliða.
HCV VEIRULYF		
Sofosbuvir (400 mg stakur skammtur sofosbuvir)/elbasvir (50 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↔ 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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
NÁTTÚRULYF		
Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>)	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. <i>Áætlað:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A eða P-gp virkjun)	Ekki á að gefa þessi lyf samhliða.
HBV OG HIV VEIRULYF: NÚKLEÓSÍDBAKRITAHEMLAR		
Tenofovir disoproxil fumarat		
(300 mg einu sinni á dag)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)	↔ 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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
(300 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↔ 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 (1,09; 1,39)	
(300 mg einu sinni á dag)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (100 mg einu sinni á dag)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C _{max} 1,14 (0,95; 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09; 1,40)	

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C _{max} , C ₁₂ eða C ₂₄ (líklegur verkunarháttur milliverkunar)	Ráðleggingar við samhliða lyfjagjöf með ZEPATIER
Lamivudin Abacavir Entecavir	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. <i>Áætlað:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudin ↔ Abacavir ↔ Entecavir	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Emtricitabin (200 mg einu sinni á dag)	Milliverkun rannsökuð með elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat (föst samsetning) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25)	
HIV VEIRULYF: PRÓTEASAHEMLAR		
Atazanavir/ritonavir		Ekki á að gefa þessi lyf samhliða.
(300 mg einu sinni á dag)/ ritonavir (100 mg einu sinni á dag/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)	↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C _{max} 4,15 (3,46; 4,97) C ₂₄ 6,45 (5,51; 7,54) (sambland verkunarmáta þ.m.t. CYP3A hömlun) ↔ Atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C _{max} 1,02 (0,96; 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02; 1,29)	
(300 mg einu sinni á dag)/ ritonavir (100 mg einu sinni á dag/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C _{max} 6,24 (4,42; 8,81) C ₂₄ 11,64 (7,96; 17,02) (sambland af OATP1B og CYP3A hömlun) ↔ Atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C _{max} 1,12 (1,01; 1,24) C ₂₄ 1,23 (1,13; 2,34)	
Darunavir/ritonavir		
(600 mg tvisvar á dag)/ ritonavir (100 mg tvisvar á dag/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)	↔ 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)	

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C _{max} , C ₁₂ eða C ₂₄ (líklegur verkunarháttur milliverkunar)	Ráðleggingar við samhlíða lyfjagjöf með ZEPATIER
(600 mg tvisvar á dag)/ ritonavir (100 mg tvisvar á dag/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C _{max} 5,27 (4,04; 6,86) C ₂₄ 8,05 (6,33; 10,24) (sambland af OATP1B og CYP3A hömlun) ↔ 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 tvisvar á dag)/ ritonavir (100 mg tvisvar á dag/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)	↑ Elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C _{max} 2,87 (2,29; 3,58) C ₂₄ 4,58 (3,72; 5,64) (sambland verkunarmáta þ.m.t. CYP3A hömlun) ↔ Lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C _{max} 1,02 (0,92; 1,13) C ₁₂ 1,07 (0,97; 1,18)	
(400 mg tvisvar á dag)/ ritonavir (100 mg tvisvar á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↑ Grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C _{max} 7,31 (5,65; 9,45) C ₂₄ 21,70 (12,99; 36,25) (sambland af OATP1B og CYP3A hömlun) ↔ 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	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. <i>Áætlað:</i> ↑ Grazoprevir (sambland verkunarmáta þ.m.t. CYP3A hömlun)	
HIV VEIRULYF: BAKRITAHEMLAR SEM EKKI ERU NÚKLEÓSÍÐ		
Efavirenz		
(600 mg einu sinni á dag)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)	↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C _{max} 0,55 (0,41; 0,73) C ₂₄ 0,41 (0,28; 0,59) (CYP3A eða P-gp virkjun) ↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C _{max} 0,74 (0,67; 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87; 0,96)	Ekki á að nota lyfin samhlíða.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C _{max} , C ₁₂ eða C ₂₄ (líklegur verkunarháttur milliverkunar)	Ráðleggingar við samhliða lyfjagjöf með ZEPATIER
(600 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↓ Grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C _{max} 0,13 (0,09; 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25; 0,38) (CYP3A eða P-gp virkjun) ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C _{max} 1,03 (0,99; 1,08) C ₂₄ 0,93 (0,88; 0,98)	
Etravirin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. <i>Áætlað:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A eða P-gp virkjun)	Ekki á að nota lyfin samhliða.
Rilpivirin (25 mg einu sinni á dag)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C _{max} 1,07 (0,99; 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98; 1,11) ↔ Grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93; 1,07) ↔ Rilpivirin AUC 1,13 (1,07; 1,20) C _{max} 1,07 (0,97; 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09; 1,23)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
HIV VEIRULYF: SAMRUNAHEMLAR		
Dolutegravir (50 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C _{max} 0,97 (0,89; 1,05) C ₂₄ 0,98 (0,93; 1,03) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C _{max} 0,64 (0,44; 0,93) C ₂₄ 0,86 (0,79; 0,93) ↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C _{max} 1,22 (1,05; 1,40) C ₂₄ 1,14 (0,95; 1,36)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Raltegravir		
(400 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg stakur skammtur)	↔ Elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C _{max} 0,89 (0,61; 1,29) C ₂₄ 0,80 (0,55; 1,16) ↔ Raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C _{max} 1,09 (0,83; 1,44) C ₁₂ 0,99 (0,80; 1,22)	Ekki þarf að aðlaga skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C _{max} , C ₁₂ eða C ₂₄ (líklegur verkunarháttur milliverkunar)	Ráðleggingar við samhliða lyfjagjöf með ZEPATIER
(400 mg tvisvar á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↔ Grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C _{max} 0,85 (0,62; 1,16) C ₂₄ 0,90 (0,82; 0,99) ↔ Raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C _{max} 1,46 (0,78; 2,73) C ₁₂ 1,47 (1,08; 2,00)	
HIV VEIRULYF: ÖNNUR		
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat (föst samsetning)		
elvitegravir (150 mg einu sinni á dag)/ cobicistat (150 mg einu sinni á dag)/ emtricitabin (200 mg einu sinni á dag)/ tenofovir disoproxil fumarat (300 mg einu sinni á dag)/elbasvir (50 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (100 mg einu sinni á dag)	↑ Elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C _{max} 1,91 (1,77; 2,05) C ₂₄ 2,38 (2,19; 2,60) (CYP3A og OATP1B hömlun) ↑ Grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C _{max} 4,59 (3,70; 5,69) C ₂₄ 2,78 (2,48; 3,11) (CYP3A og OATP1B hömlun) ↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C _{max} 1,02 (0,93; 1,11) C ₂₄ 1,31 (1,11; 1,55) ↔ Cobicistat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C _{max} 1,39 (1,29; 1,50) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C _{max} 0,96 (0,90; 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13; 1,25) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C _{max} 1,25 (1,14; 1,37) C ₂₄ 1,20 (1,15; 1,26)	Ekki á að nota lyfið samhliða ZEPATIER.
HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR		
Atorvastatin		
(20 mg stakur skammtur)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↑ Atorvastatin AUC 3,00 (2,42; 3,72) C _{max} 5,66 (3,39; 9,45) (fyrst og fremst vegna hömlunar BCRP í þörmum) ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C _{max} 1,26 (0,83; 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00; 1,23)	Skammtur atorvastatins á ekki að vera stærri en 20 mg á sólarhring við samhliða gjöf ZEPATIER.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C _{max} , C ₁₂ eða C ₂₄ (líklegur verkunarháttur milliverkunar)	Ráðleggingar við samhliða lyfjagjöf með ZEPATIER
(10 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↑ Atorvastatin AUC 1,94 (1,63; 2,33) C _{max} 4,34 (3,10; 6,07) C ₂₄ 0,21 (0,17; 0,26)	
Rosuvastatin		
(10 mg stakur skammtur)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↑ Rosuvastatin AUC 1,59 (1,33; 1,89) C _{max} 4,25 (3,25; 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70; 0,91) (hömlun BCRP í þörmum) ↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94; 1,44) C _{max} 1,13 (0,77; 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84; 1,03)	Skammtur rosuvastatins á ekki að vera stærri en 10 mg á sólarhring við samhliða gjöf ZEPATIER.
(10 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↑ Rosuvastatin AUC 2,26 (1,89; 2,69) C _{max} 5,49 (4,29; 7,04) C ₂₄ 0,98 (0,84; 1,13) (hömlun BCRP í þörmum) ↔ Elbasvir AUC 1,09 (0,98; 1,21) C _{max} 1,11 (0,99; 1,26) C ₂₄ 0,96 (0,86; 1,08) ↔ Grazoprevir AUC 1,01 (0,79; 1,28) C _{max} 0,97 (0,63; 1,50) C ₂₄ 0,95 (0,87; 1,04)	
Fluvastatin Lovastatin Simvastatin	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. <i>Áætlað:</i> ↑ Fluvastatin (fyrst og fremst vegna hömlunar BCRP í þörmum) ↑ Lovastatin (CYP3 hömlun) ↑ Simvastatin (fyrst og fremst vegna hömlunar BCRP í þörmum og CYP3 hömlunar)	Skammtur fluvastatins, lovastatins eða simvastatins á ekki að vera stærri en 20 mg á sólarhring við gjöf samhliða ZEPATIER.
Pitavastatin (1 mg stakur skammtur)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↔ Pitavastatin AUC 1,11 (0,91; 1,34) C _{max} 1,27 (1,07; 1,52) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,70; 0,95) C _{max} 0,72 (0,57; 0,92) C ₂₄ 0,91 (0,82; 1,01)	Ekki þarf að aðlaga skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C _{max} , C ₁₂ eða C ₂₄ (líklegur verkunarháttur milliverkunar)	Ráðleggingar við samhliða lyfjagjöf með ZEPATIER
Pravastatin (40 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	<p>↔ Pravastatin AUC 1,33 (1,09; 1,64) C_{max} 1,28 (1,05; 1,55)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C_{max} 0,97 (0,89; 1,05) C₂₄ 0,97 (0,92; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C_{max} 1,42 (1,00; 2,03) C₂₄ 1,07 (0,99; 1,16)</p>	Ekki þarf að aðlaga skammta.
ÖNÆMISBÆLANDI LYF		
Ciclosporin (400 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C_{max} 1,95 (1,84; 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98; 2,47)</p> <p>↑ Grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C_{max} 17,00 (12,94; 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82; 4,09)</p> <p>(að hluta til vegna OATP1B og CYP3A hömlunar)</p> <p>↔ Ciclosporin AUC 0,96 (0,90; 1,02) C_{max} 0,90 (0,85; 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92; 1,08)</p>	Ekki á að nota lyfin samhliða.
Mycophenolat mofetil (1.000 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C_{max} 1,07 (0,98; 1,16) C₂₄ 1,05 (0,97; 1,14)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C_{max} 0,58 (0,42; 0,82) C₂₄ 0,97 (0,89; 1,06)</p> <p>↔ Mycophenolic sýra AUC 0,95 (0,87; 1,03) C_{max} 0,85 (0,67; 1,07)</p>	Ekki þarf að aðlaga skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C _{max} , C ₁₂ eða C ₂₄ (líklegur verkunarháttur milliverkunar)	Ráðleggingar við samhliða lyfjagjöf með ZEPATIER
Prednison (40 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C_{max} 1,25 (1,16; 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C_{max} 1,34 (1,10; 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ Prednison AUC 1,08 (1,00; 1,17) C_{max} 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ Prednisolon AUC 1,08 (1,01; 1,16) C_{max} 1,04 (0,99; 1,09)</p>	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Tacrolimus (2 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C_{max} 0,99 (0,88; 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C_{max} 1,07 (0,83; 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87; 1,02)</p> <p>↑ Tacrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C_{max} 0,60 (0,52; 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49; 1,94)</p> <p>(CYP3 hömlun)</p>	Fylgjast skal reglulega með þéttni tacrolimus í heilblóði, breytingum á nýrnastarfsemi og aukaverkunum sem tengjast tacrolimus þegar samhliða gjöf er ákveðin.
KÍNASA HEMILL		
Sunitinib	<p>Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð.</p> <p><i>Áætlað:</i> ↑ sunitinib</p> <p>(hugsanlega vegna hömlunar BCRP í þörmum)</p>	Samhliða notkun ZEPATIER og sunitinibs getur aukið þéttni sunitinibs sem leiðir til aukinnar hættu á aukaverkunum tengdum sunitinibi. Notist með varúð, það gæti þurft að aðlaga skammta sunitinibs.
OPÍÓÍÐ UPPBÓTARMEÐFERÐ		
Buprenorphin/naloxon		
(8 mg/2 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg stakur skammtur)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C_{max} 1,13 (0,87; 1,46) C₂₄ 1,22 (0,99; 1,51)</p> <p>↔ Buprenorphin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C_{max} 0,94 (0,82; 1,08) C₂₄ 0,98 (0,88; 1,09)</p> <p>↔ Naloxon AUC 0,88 (0,76; 1,02) C_{max} 0,85 (0,66; 1,09)</p>	Ekki þarf að aðlaga skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C_{max}, C₁₂ eða C₂₄ (líklegur verkunarháttur milliverkunar)	Ráðleggingar við samhlíða lyfjagjöf með ZEPATIER
(8-24 mg/2-6 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C _{max} 0,76 (0,40; 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54; 0,88) ↔ Buprenorphin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C _{max} 0,90 (0,76; 1,07)	
Metadon		
(20-120 mg einu sinni á dag)/ elbasvir (50 mg einu sinni á dag)	↔ R-Metadon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C _{max} 1,07 (0,95; 1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96; 1,26) ↔ S-Metadon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C _{max} 1,09 (0,95; 1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98; 1,47)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
(20-150 mg einu sinni á dag)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↔ R-Metadon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C _{max} 1,03 (0,96; 1,11) ↔ S-Metadon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C _{max} 1,15 (1,07; 1,25)	
GETNAÐARVARNARLYF TIL INNTÖKU		
Ethinyl estradiol (EE) / Levonorgestrel (LNG)		
(0.03 mg EE/ 0,15 mg LNG stakur skammtur) / elbasvir (50 mg einu sinni á dag)	↔ 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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG stakur skammtur) / grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↔ 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)	
FOSFATBINDANDI LYF		
Kalsíumasetat (2.668 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg stakur skammtur)/ grazoprevir (100 mg stakur skammtur)	↔ 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)	Ekki þarf að aðlaga skammta.

Lyf eftir meðferðarsviði	Áhrif á lyfjapéttni. Meðalhluftfall (90% öryggisbil) fyrir AUC, C _{max} , C ₁₂ eða C ₂₄ (líklegur verkunarháttur milliverkunar)	Ráðleggingar við samhliða lyfjagjöf með ZEPATIER
Sevelamer karbonat (2.400 mg stakur skammtur)/ elbasvir (50 mg stakur skammtur)/ grazoprevir (100 mg stakur skammtur)	↔ 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)	
RÓANDILYF		
Midazolam (2 mg stakur skammtur)/ grazoprevir (200 mg einu sinni á dag)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C _{max} 1,15 (1,01; 1,31)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
ÖRVANDILYF		
Modafinil	Milliverkun hefur ekki verið rannsökuð. <i>Áætlað:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A eða P-gp virkjun)	Ekki á að nota lyfin samhliða.

Börn

Rannsóknir á milliverkum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Þegar ZEPATIER er gefið ásamt ribavirini eiga upplýsingar um getnaðarvarnir, þungunarpróf, meðgöngu, brjóstgjöf og frjósemi fyrir ribavirin einnig við um samsettu meðferðina (sjá samantekt á eiginleikum lyfja sem gefin eru samhliða, fyrir viðbótarupplýsingar).

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Þegar ZEPATIER er notað ásamt ribavirini verða konur á barneignaraldri eða karlkyns makar þeirra að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í nokkurn tíma eftir að henni lýkur.

Meðganga

Fullnægjandi samanburðarrannsóknir liggja ekki fyrir um notkun ZEPATIER á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda ekki skaðlegra áhrifa á æxlun. Þar sem rannsóknir á æxlun hjá dýrum hafa ekki alltaf forspárgildi um svörum hjá mönnum á eingöngu að nota ZEPATIER ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg hættu fyrir föstur.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort elbasvir eða grazoprevir og umbrotsefni þeirra skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að elbasvir og grazoprevir skiljast út í brjóstamjólk. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með ZEPATIER.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif elbasvirs og grazoprevirs á frjósemi hjá mönnum. Dýrarrannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa elbasvirs eða grazoprevirs á frjósemi við útsetningu sem er meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagða skamma (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ólíklegt er að ZEPATIER (eitt sér eða í samsettri meðferð með ribavirini) hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa skal sjúklinga um að greint hefur verið frá þreytu meðan á meðferð með ZEPATIER stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Mat á öryggi ZEPATIER var byggt á 3 klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og 7 klínískum 2. og 3. stigs rannsóknum án samanburðar hjá u.þ.b. 2.000 manns með langvinna lifrabólgu C með starfhæfa lifur (með eða án skorpulifrar).

Í klínískum rannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá (hjá meira en 10%) þreyta og höfuðverkur. Innan við 1% þátttakenda sem fengu ZEPATIER með eða án ribavirins fengu alvarlegar aukaverkanir (kviðverkir, skammvinnt blóðþurrðarkast og blóðleysi). Innan við 1% þátttakenda sem fengu ZEPATIER með eða án ribavirins þurftu að hætta meðferð fyrir fullt og allt vegna aukaverkana. Tíðni alvarlegra aukaverkana og tíðni þess að meðferð var hætt vegna aukaverkana hjá þátttakendum með starfhæfa skorpulifur var sambærilegt og hjá þeim sem voru ekki með skorpulifur.

Þegar elbasvir/grazoprevir var rannsakað með ribavirini voru algengustu aukaverkanir samsettrar meðferðar elbasvir/grazoprevir + ribavirin í samræmi við þekkt öryggi ribavirins.

Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi aukaverkanir komu fram hjá sjúklingum sem fengu ZEPATIER án ribavirins í 12 vikur. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Tíðnin er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 3: Aukaverkanir sem hafa komið fram með ZEPATIER*

Tíðni	Aukaverkanir
<i>Efnaskipti og næring:</i>	
Algengar	minnkuð matarlyst
<i>Geðræn vandamál:</i>	
Algengar	svefnleysi, kvíði, þunglyndi
<i>Taugakerfi:</i>	
Mjög algengar	höfuðverkur
Algengar	sundl
<i>Meltingarfæri:</i>	
Algengar	ógleði, niðurgangur, hægðatregða, verkur ofarlega í kvið, kviðverkur, munnþurrkur, uppköst
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Algengar	kláði, hárlos
<i>Stoðkerfi og stoðvefur:</i>	
Algengar	liðverkir, vöðvaverkir
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	
Mjög algengar	þreyta
Algengar	þróttleysi, þirringur

*Byggt á sameinuðum gögnum frá sjúklingum sem fengu meðferð með ZEPATIER í 12 vikur án ribavírins.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Breytingar á gildum valdra rannsóknaniðurstæða er lýst í töflu 4.

Tafla 4: Valdar óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem komu fram við meðferð

Rannsóknaniðurstöður	ZEPATIER* N = 834 n (%)
ALT (a.e./l)	
5,1-10,0 × eðlileg efri mörk [†] (3. gráðu)	6 (0,7%)
>10,0 × eðlileg efri mörk (4. gráðu)	6 (0,7%)
Heildarbilirubín (mg/dl)	
2,6-5,0 × eðlileg efri mörk (3. gráðu)	3 (0,4%)
>5,0 × eðlileg efri mörk (4. gráðu)	0

*Á grundvelli sameinaðra upplýsinga frá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ZEPATIER í 12 vikur án ribavírins.

[†]Eðlileg efri mörk: Eðlileg efri mörk samkvæmt rannsóknarstofu sem gerir rannsóknina.

Síðbúin hækkun á ALT í sermi

Í klínískum rannsóknum með ZEPATIER með eða án ribavírins án tillits til meðferðarlengdar kom hækkun á ALT fram hjá < 1% (13/1.690) þátttakenda sem var meira en 5-föld eðlileg efri mörk, yfirleitt í eða eftir meðferðarviku 8 (meðaltími þar til hækkunin kom fram var 10 vikur, á bilinu 6-12 vikur). Þessi síðbúna ALT hækkun var yfirleitt án einkenna. Yfirleitt gekk síðbúin ALT hækkun til baka við áframhaldandi meðferð með ZEPATIER eða eftir að meðferð var lokið (sjá kafla 4.4). Tíðni síðbúinnar ALT hækkunar var meiri þegar þéttni grazoprevírs í plasma var hærri (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2). Meðferðarlengd hafði ekki áhrif á tíðni síðbúinnar ALT hækkunar. Skorpulífur var ekki áhættuþáttur síðbúinnar ALT hækkunar. ALT hækkun >2.5 – 5 föld eðlileg efri mörk kom fram hjá innan við 1% þeirra sem fengu ZEPATIER með eða án ribavírins meðan á meðferð stóð. Ekki þurfti að hætta meðferð vegna þessara ALT hækkana.

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmörkuð reynsla er af ofskömmtnun ZEPATIER hjá mönnum. Stærsti skammtur elbasvirs var 200 mg einu sinni á dag í 10 daga og stakur 800 mg skammtur. Stærsti skammtur grazoprevirs var 1.000 mg einu sinni á dag í 10 daga og stakur 1.600 mg skammtur. Í þessum rannsóknum með heilbrigðum sjálfboðaliðum var tíðni og alvarleiki aukaverkana svipað því sem greint var frá í lyfleysuhópnum.

Við ofskömmtnun er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til vísbendinga og einkenna aukaverkana og viðeigandi einkenameðferð viðhöfð.

Ekki er hægt að fjarlægja elbasvir og grazoprevir með blóðskilun. Ekki er gert ráð fyrir að hægt sé að fjarlægja elbasvir og grazoprevir með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar (systemic use), Veirulyf með beina verkun á veirus, ATC-flokkur: J05AX68

Verkunarháttur

ZEPATIER sameinar tvö lyf með beina verkun á veirus sem eru með mismunandi verkunarhátt og ónæmissvið sem ekki skarast og verka á HCV á ýmsum stigum á lífsferli veirunnar.

Elbasvir er HCV NS5A hemill sem er nauðsynlegur fyrir RNA veirueftirmyndun og samsetningu veirunnar.

Grazoprevir er HCV NS3/4A próteasahemill sem er nauðsynlegur fyrir próteinsundrandi klofning HCV kóðaðs fjölpróteins (í fullmótuð NS3, NS4A, NS4B, NS5A og NS5B prótein) og er nauðsynlegt fyrir veirueftirmyndun. Í lífefnafræðilegri greiningu hamlaði grazoprevir próteinsundrandi virkni raðbrigða NS3/4A próteasa ensím HCV arfgerða 1a, 1b, 3 og 4a með IC₅₀ gildi á bilinu 4 til 690 pM.

Virgni gegn veirus

EC₅₀ gildi elbasvirs og grazoprevirs gegn afritum í fullri lengd eða blendingsafritum sem fela í sér NS5A eða NS3 raðir úr viðmiðunarröðum og klínískum stofnum kemur fram í töflu 5.

Tafla 5: Virkni elbasvirs og grazoprevirs í viðmiðunarröðum og klínískum stofnum af arfgerð 1a, 1b og 4 í afrituðum frumum

	Elbasvir	Grazoprevir
Viðmið	EC ₅₀ nM	
Arfgerð 1a (H77)	0,004	0,4
Arfgerð 1b (con 1)	0,003	0,5
Arfgerð 4 (ED43)	0,0003	0,3

Klínískir stofnar	Miðgildi EC ₅₀ (á bilinu) nM	
Arfgerð 1a	0,005 (0,003 – 0,009) ^a	0,8 (0,4 – 5,1) ^d
Arfgerð 1b	0,009 (0,005 – 0,01) ^b	0,3 (0,2 – 5,9) ^c
Arfgerð 4	0,0007 (0,0002 – 34) ^c	0,2 (0,11 – 0,33) ^a
Fjöldi prófaðra stofna: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Ónæmi

Frumuræktun

HCV afrit með minnkað næmi gagnvart elbasviri og grazopreviri hafa verið valin í frumuræktun fyrir arfgerð 1a, 1b og 4.

Stakt NS5A skiptihvarf Q30D/E/H/R, L31M/V og Y93C/H/N í HCV afritum af arfgerð 1a dró úr veiruvirkni elbasvirs 6- til 2.000-falt. Stakt NS5A skiptihvarf L31F og Y93H í afritum af arfgerð 1b dró 17-falt úr veiruvirkni elbasvirs. Stakt NS5A skiptihvarf L30S, M31V og Y93H í afritum af arfgerð 4 dró úr veiruvirkni elbasvirs 3- til 23-falt. Yfirleitt dregur blanda skiptihvarfa sem tengjast ónæmi gegn elbasviri enn frekar úr veiruvirkni elbasvirs gegn HCV af arfgerð 1a, 1b og 4.

Stakt NS3 skiptihvarf D168A/E/G/S/V í HCV afritum af arfgerð 1a dró úr veiruvirkni grazoprevirs 2- til 81-falt. Í afritum af arfgerð 1b dró stakt NS3 skiptihvarf F43S, A156S/T/V og D168A/G/V úr veiruvirkni grazoprevirs 3- til 375-falt. Í afritum af arfgerð 4 dró stakt NS3 skiptihvarf D168A/V úr veiruvirkni grazoprevirs 110- til 320-falt. Yfirleitt dregur blanda skiptihvarfa sem tengjast ónæmi gegn grazopreviri enn frekar úr veiruvirkni grazoprevirs gegn HCV afritum af arfgerð 1a, 1b og 4.

Klínískar rannsóknir

Í sameinaðri greiningu á þátttakendum sem fengu meðferð sem innihélt elbasvir/grazoprevir eða elbasvir + grazoprevir með eða án ribavirins í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum var ónæmisgreining gerð hjá 50 þátttakendum sem urðu fyrir veirufræðilegum bresti og upplýsingar um raðir lágu fyrir (6 með veirufræðilegan brest meðan á meðferð stóð, 44 fengu bakslag eftir meðferð).

Skiptihvörf af völdum meðferðarinnar sem urðu hjá veirum hjá þessum þátttakendum byggt á arfgerð eru sýnd í töflu 6. Skiptihvörf af völdum meðferðarinnar komu fram hjá þeim sem fengu lyf við HCV 23/37 (62%) af arfgerð 1a, 1/8 (13%) af arfgerð 1b og 2/5 (40%) af arfgerð 4.

Tafla 6: Aminósýruskiptihvörf vegna meðferðar í sameiginlegri greiningu á meðferð með ZEPATIER með og án ribavirins í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum

Mark	Aminósýruskiptihvörf	Arfgerð 1a N = 37 % (n)	Arfgerð 1b N = 8 % (n)	Arfgerð 4 N = 5 % (n)
NS5A	Einhver eftirtalinna NS5A skiptihvarfa: 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	Einhver eftirtalinna NS3 skiptihvarfa: 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)	--
	V170I	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)

*Viðmiðunarraðir fyrir NS5A við aminósýru 28 eru M (arfgerð 1a) og L (arfgerð 1b og arfgerð 4a og 4d).

[†]Viðmiðunarraðir fyrir NS5A við aminósýru 31 eru L (arfgerð 1a, arfgerð 1b) og M (arfgerð 4a og 4d).

[‡]Viðmiðunarraðir fyrir NS5A við aminósýru 58 eru H (arfgerð 1a) og P (arfgerð 1b og arfgerð 4a og 4d).

Víxlónæmi

Elbasvir er virkt *in vitro* gegn NS5A skiptihvörfum í arfgerð 1a, M28V og Q30L, skiptihvörfum í arfgerð 1b, L28M/V, R30Q, L31V, Y93C og skiptihvörfum í arfgerð 4, M31V sem leiðir til ónæmis gegn öðrum NS5A hemlum. Yfirleitt geta önnur NS5A skiptihvörf sem leiða til ónæmis gegn NS5A hemlum einnig leitt til ónæmis gegn elbasviri. NS5A skiptihvörf sem leiða til ónæmis gegn elbasviri geta dregið úr veiruvirkni annarra NS5A hemla.

Grazoprevir er virkt *in vitro* gegn eftirfarandi NS3 skiptihvörfum í arfgerð 1a sem hefur í för með sér ónæmi gegn öðrum NS3/4A próteasahemlum: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Grazoprevir er virkt *in vitro* gegn eftirfarandi NS3 skiptihvörfum í arfgerð 1b sem hefur í för með sér ónæmi gegn öðrum NS3/4A próteasahemlum: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Nokkur NS3 skiptihvörf við A156 og D168 draga úr veiruvirkni grazoprevirs svo og annarra NS3/4A próteasahemla.

Skiptihvörfin sem tengjast ónæmi gegn NS5B hemlum hafa ekki áhrif á virkni elbasvirs eða grazoprevirs.

Varanleiki ónæmistengdra skiptihvarfa

Varanleiki aminósýruskiptihvarfa elbasvirs í NS5A annars vegar og grazoprevirs í NS3 hins vegar af völdum meðferðarinnar var metinn í 2. og 3. stigs rannsóknum hjá þeim sem sýktir eru af arfgerð 1 þar sem veiran var með ónæmistengt skiptihvarf af völdum rannsóknarlyfsins og niðurstöður lágu fyrir í a.m.k. 24 vikur eftir meðferð með raðgreiningu (eða Sanger aðferð).

Hjá veirum voru NS5A ónæmistengd skiptihvörf af völdum meðferðar yfirleitt varanlegri en NS3 ónæmistengd skiptihvörf. Hjá þeim sem sýktir eru af arfgerð 1a voru NS5A ónæmistengd skiptihvörf áfram greinanleg við eftirfylgni í viku 12 hjá 95% (35/37) þátttakenda og hjá 100% (9/9) við eftirfylgni í viku 24. Hjá þeim sem sýktir eru af arfgerð 1b voru NS5A ónæmistengd skiptihvörf áfram greinanleg hjá 100% (7/7) við eftirfylgni í viku 12 og hjá 100% (3/3) við eftirfylgni í viku 24.

Hjá þeim sem sýktir eru af arfgerð 1a voru NS3 ónæmistengd skiptihvörf áfram greinanleg við eftirfylgni í viku 24 hjá 31% (4/13). Hjá þeim sem sýktir eru af arfgerð 1b voru NS3 ónæmistengd skiptihvörf áfram greinanleg við eftirfylgni í viku 24 hjá 50% (1/2).

Vegna takmarkaðs fjölda þátttakenda sem sýktir eru af arfgerð 4 með NS5A og NS3 ónæmistengd skiptihvörf af völdum meðferðar var ekki hægt að staðfesta tilhneigingu til varanleika skiptihvarfa af völdum meðferðar hjá þessari arfgerð.

Langtíma klínísk áhrif ZEPATIER-ónæmistengdra skiptihvarfa eða varanleiki þeirra í veirum eru ekki þekkt.

Áhrif HCV fjölbreytni við upphaf á meðferðarsvörun

Í sameinuðum greiningum hjá þátttakendum, sem náðu viðvarandi veirusvörun í 12 vikur eða lengur eða náðu skilmerkjum veirufræðilegs brests, var lagt mat á algengi og áhrif vegna NS5A fjölbreytni (þ.m.t. M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D og Y93C/H/N) og NS3 fjölbreytni (skiptihvörf í stöðu 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 og 175) sem dró meira en 5-falt úr veiruvirkni elbasvirs og grazoprevirs í sömu röð *in vitro*. Mismunandi svörun meðferðar sem sást milli meðferðaráætlana hjá sérstökum sjúklingahópum sem voru annaðhvort með NS5A eða NS3 fjölbreytni í upphafi eða ekki er tekin saman í töflu 7.

Tafla 7: Viðvarandi veirusvörun hjá þátttakendum sem sýktir voru af arfgerð 1a, arfgerð 1b eða sýktir af arfgerð 4 og höfðu fengið fyrri meðferð, með NS5A eða NS3 fjölbreytni í upphafi

	Viðvarandi veirusvörun í 12 vikur eftir meðferðaráætlun			
	ZEPATIER, 12 vikur		ZEPATIER + RBV, 16 vikur	
Sjúklinga- þýði	Þátttakendur án NS5A fjölbreytni í upphafi, % (n/N)	Þátttakendur með NS5A fjölbreytni í upphafi, % (n/N)	Þátttakendur án NS5A fjölbreytni í upphafi, % (n/N)	Þátttakendur með NS5A fjölbreytni í upphafi, % (n/N)
Með arfgerð 1a[†]	97% (464/476)	53% (16/30)	100% (51/51)	100% (4/4)
Með Arfgerð 1b[‡]	99% (259/260)	92% (36/39)		
	Þátttakendur án NS3 fjölbreytni við upphafi, [¶] % (n/N)	Þátttakendur með NS3 fjölbreytni við upphafi, [¶] % (n/N)		
Með arfgerð 4 (höfðu fengið fyrri	86% (25/29)	100% (7/7)		

meðferð) [#]			
<p>*NS5A fjölbreytni (leiðir til >5-faldrar minnkunar virkni hjá elbasviri) þ.m.t. M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D og Y93C/H/N</p> <p>[†]Heildaralgengi sýkinga af arfgerð 1a hjá þátttakendum með NS5A fjölbreytni í upphafi í sameinuðu gögnunum var 7% (55/825)</p> <p>[‡]Heildaralgengi sýkinga af arfgerð 1b hjá þátttakendum með NS5A fjölbreytni í upphafi í sameinuðu gögnunum var 14% (74/540)</p> <p>[¶]NS3 fjölbreytni sem var skoðuð voru öll aminósýruskiptihvörf í stöðu 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 og 175</p> <p>[#]Heildaralgengi sýkinga af arfgerð 4 hjá þátttakendum með NS3 fjölbreytni í upphafi í sameinuðu gögnunum var 19% (7/36)</p>			

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun elbasvirs/grazoprevirs (gefið saman sem föst samsetning EBR/GZR) eða elbasvirs + grazoprevirs (gefin saman sem stök lyf; EBR + GZR) var metið í 8 klínískum rannsóknum hjá u.þ.b. 2.000 sjúklingum (sjá töflu 8).

Tafla 8: Rannsóknir með ZEPATIER

Rannsókn	Þýði	Rannsóknahópar og meðferðarlengd (Fjöldi sem fékk meðferð)	Nánari upplýsingar um rannsóknina
C-EDGE TN (tvíblind)	Arfgerð 1, 4, 6 TN með eða án skorpulifrar	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR* í 12 vikur (N=316) • Lyfleysa í 12 vikur (N=105) 	Samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem þátttakendum var slembiraðað 3:1 og fengu EBR/GZR í 12 vikur (hópur sem fékk meðferð strax) eða lyfleysu í 12 vikur fylgt eftir með opinni meðferð með EBR/GZR í 12 vikur (hópur sem fékk ekki meðferð strax).
C-EDGE COINFECTION (opin)	Arfgerð 1, 4, 6 TN með eða án skorpulifrar HCV/HIV-1 samhliða sýking	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR í 12 vikur (N=218) 	
C-SURFER (tvíblind)	Arfgerð 1 TN eða TE með eða án skorpulifrar Langvinnur nýrnasjúkdómur	<ul style="list-style-type: none"> • EBR * + GZR* í 12 vikur (N=122) • Lyfleysa í 12 vikur (N=113) 	Samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm stig 4 (áætlaður gaukulsíunarhraði 15-29 ml/mín./1,73 m ²) eða stig 5 (áætlaður gaukulsíunarhraði < 15 ml/mín./1,73 m ²) þ.m.t. sjúklingar í blóðskilun. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 og fengu eina af eftirtöldum meðferðum: EBR + GZR í 12 vikur (hópur sem fékk meðferð strax) eða lyfleysa í 12 vikur fylgt eftir með opinni meðferð með EBR/GZR í 12 vikur (hópur sem fékk ekki meðferð strax). Auk þess fengu 11 þátttakendur opna meðferð EBR + GZR í 12 vikur (hópur með öflug lyfjahvörf).

Rannsókn	Þýði	Rannsóknahópar og meðferðarlengd (Fjöldi sem fékk meðferð)	Nánari upplýsingar um rannsóknina
C-WORTHY (opin)	Arfgerð 1, 3 TN með eða án skorpulifrar TE þar sem sjúklingur svarar ekki meðferð með eða án skorpulifrar TN HCV/HIV-1 samhliða sýking án skorpulifrar	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* í 8, 12 eða 18 vikur (N=31, 136, og 63) • EBR* + GZR* + RBV[†] í 8, 12 eða 18 vikur (N=60, 152, og 65) 	<p>Margarma, fjölþrepa rannsókn.</p> <p>Sjúklingum með sýkingu af arfgerð 1b án skorpulifrar var slembiraðað 1:1 og fengu EBR + GZR með eða án RBVs í 8 vikur.</p> <p>TN sjúklingum með sýkingu af arfgerð 3 án skorpulifrar var slembiraðað og fengu EBR + GZR með RBV í 12 eða 18 vikur.</p> <p>TN sjúklingum með sýkingu af arfgerð 1 með eða án skorpulifrar (með eða án HCV/HIV-1 samhliða sýkingu) eða þeir sem höfðu ekki svarað meðferð með peg-IFN + RBV var slembiraðað og fengu EBR + GZR með eða án RBV í 8, 12 eða 18 vikur.</p>
C-SCAPE (opin)	Arfgerð 4, 6 TN án skorpulifrar	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* í 12 vikur (N=14) • EBR* + GZR* + RBV[†] í 12 vikur (N=14) 	Sjúklingum var slembiraðað 1:1 í rannsóknarhópna.
C-EDGE TE (opin)	Arfgerð 1, 4, 6 TE með eða án skorpulifrar, og með eða án HCV/HIV-1 samhliða sýking	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR í 12 eða 16 vikur (N=105 og 105) • EBR/GZR + RBV[†] í 12 eða 16 vikur (N=104 og 106) 	Sjúklingum var slembiraðað 1:1:1:1 í rannsóknarhópna.
C-SALVAGE (opin)	Arfgerð 1 TE og meðferð með HCV próteasahemli [‡] með eða án skorpulifrar	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* + RBV[†] í 12 vikur (N=79) 	Þegar fyrri meðferð með bocepreviri, simepreviri eða telapreviri ásamt-IFN + RBV hafði brugðist fengu sjúklingar EBR + GZR með RBV í 12 vikur.
C-EDGE COSTAR (tvíblind)	Arfgerð 1, 4, 6 TN með eða án skorpulifrar Meðferð með ópíati	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR í 12 vikur (N=201) • Lyfleysa í 12 vikur (N=100) 	Samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem sjúklingum var slembiraðað 2:1 og fengu EBR/GZR í 12 vikur (hópur sem fékk meðferð strax) eða lyfleysu í 12 vikur sem fylgt var eftir með opinni meðferð með EBR/GZR í 12 vikur (hópur sem fékk ekki meðferð strax). Sjúklingar voru ekki útilokaðir frá rannsókninni og þurftu ekki að hætta í henni þótt lyfjapragpróf væri jákvætt.

TN (Treatment-Naïve) = Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður

TE (Treatment-Experienced) = Meðferðarreindir sjúklingar (fyrri meðferð með interferoni [IFN] eða peginterferoni alfa [peg-IFN] með eða án ribavirins (RBV) brást eða fyrri meðferð þóldist ekki)

* EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = gefið saman sem föst samsetning; EBR + GZR = gefið saman sem aðskilin stök lyf

[†]RBV(ribavirin) var gefið sem heildardagskammtur 800 mg til 1.400 mg byggt á þyngd (sjá kafla 4.2)

[‡]Fyrri meðferð með bocepreviri, telapreviri eða simepreviri í samsettri meðferð með peg-IFN + ribavirin brást

Varanleg veirusvörun var aðalendapunktur í öllum rannsóknum og var skilgreind þar sem HCV RNA var minna en lægri magngreiningarmörk (LLOQ, lower limit of quantification: 15 HCV RNA a.e./ml að undanskildum C-WORTHY og C-SCAPE [25 HCV RNA a.e./ml]) 12 vikum eftir lok meðferðar (varanleg veirusvörun í 12 vikur eða lengur).

Miðgildisaldur þeirra sem voru með sýkingu af arfgerð 1b og af öðrum undirtegundum arfgerðar 1 var 55 ár (á bilinu: 22 til 82); 61% voru karlar; 60 % hvítir; 20% svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna; 6% af rómönskum uppruna; 82% höfðu ekki fengið meðferð áður; 18% voru meðferðarreyndir; meðallíkamsþyngdarstuðull var 26 kg/m²; 64 % voru með upphafsgildi HCV RNA hærra en 800.000 a.e./ml; 22 % voru með skorpulifur; 71% voru með IL28B genasamsætu ekki-C/C (CT eða TT); 18 % voru með HCV/HIV-1 sýkingu samhliða.

Meðferðarniðurstöður hjá þeim sem voru með sýkingu af arfgerð 1b og fengu meðferð með elbasvir/grazoprevir í 12 vikur eru sýndar í töflu 9.

Tafla 9: Varanleg veirusvörun hjá þátttakendum[†] með sýkingu af arfgerð 1b[‡]

Upphafseinkenni	Varanleg veirusvörun
	EBR með GZR í 12 vikur (N=312)
Heildar varanleg veirusvörun	96% (301/312)
Niðurstöður hjá þeim sem eru án varanlegrar veirusvörunar	
Veirufræðilegur brestur á meðferðartíma*	0% (0/312)
Bakslag	1% (4/312)
Annað [‡]	2% (7/312)
Varanleg veirusvörun eftir stöðu skorpulifrar	
Án skorpulifrar	95% (232/243)
Með skorpulifur	100% (69/69)

[†]Felur í sér fjóra sjúklinga með undirflokk arfgerðar 1 aðra en 1a og 1b.

[‡]Felur í sér þátttakendur úr C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY og C-SURFER.

*Felur í sér sjúklinga með veirugegnumbrot.

[‡]Annað felur í sér sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana, skortur á eftirfylgni eða hættu í rannsókninni.

Miðgildisaldur þeirra sem voru með sýkingu af arfgerð 1a var 54 ár (á bilinu: 19 til 76); 71 % voru karlar; 71 % hvítir; 22 % svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna; 9% af rómönskum uppruna; 74% höfðu ekki fengið meðferð áður; 26% voru meðferðarreyndir; meðallíkamsþyngdarstuðull var 27 kg/ m²; 75 % voru með upphafsgildi HCV RNA hærra en 800.000 a.e./ml; 23 % voru með skorpulifur; 72% voru með IL28B genasamsætur ekki-C/C (CT eða TT); 30 % voru með HCV/HIV-1 sýkingu samhliða.

Meðferðarniðurstöður hjá þeim voru með sýkingu af arfgerð 1a og fengu meðferð með elbasvir/grazoprevir í 12 vikur eða elbasvir/grazoprevir ásamt ribavirini í 16 vikur eru sýndar í töflu 10.

Tafla 10: Varanleg veirusvörun hjá þátttakendum með sýkingu af arfgerð 1a

Upphafseinkenni	Varanleg veirusvörun	
	EBR með GZR 12 Vikur N=519	EBR með GZR + RBV 16 Vikur N=58
Heildar varanleg veirusvörun	93% (483/519)	95% (55/58)
Niðurstöður hjá þeim sem eru án varanlegrar veirusvörunar		
Veirufræðilegur brestur á meðferðar-tíma*	1% (3/519)	0% (0/58)
Bakslag	4% (23/519)	0% (0/58)
Annað‡	2% (10/519)	5% (3/58)
Varanleg veirusvörun eftir stöðu skorpulifrar		
Án skorpulifrar	93% (379/408)	92% (33/36)
Með skorpulifur	94% (104/111)	100% (22/22)
Varanleg veirusvörun með NS5A fjölbreytni við upphaf sem tengist ónæmi†, §		
Ekki til staðar	97% (464/476)	100% (51/51)
Til staðar	53% (16/30)	100% (4/4)
Varanleg veirusvörun eftir upphafsgildi HCV RNA		
≤800.000 a.e./ml	98% (135/138)	100% (9/9)
>800.000 a.e./ml	91% (348/381)	94% (46/49)

†Felur í sér þátttakendur úr C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY og C-SURFER.

* Felur í sér sjúklinga með veirugegnumbrot.

‡Annað felur í sér sjúklinga sem hættu meðferð vegna aukaverkana, fundust ekki við eftirfylgni eða hættu í rannsókninni.

†Felur í sér sjúklinga þar sem upplýsingar um raðir við upphaf liggja fyrir og sem náðu varanlegri veirusvörun í 12 vikur eða lengur eða skilmerkjum veirufræðilegs brests.

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

Miðgildisaldur þeirra sem voru með sýkingu af arfgerð 4 var 51 ár (á bilinu: 28 til 75); 66 % voru karlar; 88 % hvítir; 8 % voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna; 11% af rómönskum uppruna; 77% höfðu ekki fengið meðferð áður; 23% voru meðferðarreyndir; meðallíkamsþyngdarstuðull var 25 kg/m²; 56 % voru með upphafsgildi HCV RNA hærra en 800.000 a.e./ml; 22 % voru með skorpulifur; 73% voru með IL28B genasamsætur ekki-C/C (CT eða TT); 40 % voru með HCV/HIV-1 sýkingu samhliða.

Meðferðarniðurstöður hjá þeim sem voru voru með sýkingu af arfgerð 4 og fengu meðferð með elbasvir/grazoprevir í 12 vikur eða elbasvir/grazoprevir ásamt ribavirini í 16 vikur eru sýndar í töflu 11.

Tafla 11: Varanleg veirusvörun hjá þátttakendum með sýkingu af arfgerð 4

Upphafseinkenni	Varanleg veirusvörun	
	EBR með GZR 12 vikur N=65	EBR með GZR + RBV 16 vikur N=8
Heildar varanleg veirusvörun	94% (61/65)	100% (8/8)
Niðurstöður hjá þeim sem eru án varanlegrar veirusvörunar		
Veirufraeðilegur brestur á meðferðar-tíma*	0% (0/65)	0% (0/8)
Bakslag†	3% (2/65)	0% (0/8)
Annað‡	3% (2/65)	0% (0/8)
Varanleg veirusvörun eftir stöðu skorpulifrar		
Án skorpulifrar§	96% (51/53)	100% (4/4)
Með skorpulifur	83% (10/12)	100% (4/4)
Varanleg veirusvörun eftir upphafsgildi HCV RNA		
<=800.000 a.e./ml‡	93% (27/29)	100% (3/3)
>800.000 a.e./ml†	94% (34/36)	100% (5/5)

¶Felur í sér þátttakendur úr C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE og C-SCAPE.

*Felur í sér sjúklinga með veirugegnumbrot.

†Bakslagstilvikin tvö voru með upphafsgildi HCV RNA >800.000 a.e./ml

‡Báðir sjúklingarnir sem náðu ekki varanlegri veirusvörun af öðrum ástæðum en veirufraeðilegum bresti voru með upphafsgildi HCV RNA <=800.000 a.e./ml.

§Felur í sér einn sjúkling þar sem staða skorpulifrar er „óþekkt“ í C-SCAPE.

Klínísk rannsókn hjá sjúklingum með langt genginn langvinnan nýrnasjúkdóm með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 1

Í C-SURFER rannsókninni var heildar varanlegri veirusvörun náð hjá 94 % (115/122) sjúklinga sem fengu elbasvir og grazoprevir í 12 vikur.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ZEPATIER hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á langvinnri lifrabólgu C (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að sjúklingar með lifrabólgu C höfðu fengið elbasvir/grazoprevir var miðgildistími T_{max} þar til hámarksplasmaþéttni elbasvirs var náð, 3 klst. (á bilinu 3 til 6 klst.); miðgildistími T_{max} þar til hámarksplasmaþéttni grazoprevirs var náð, var 2 klst. (á bilinu 30 mín. til 3 klst.). Nýting elbasvirs er talin vera 32%. Nýting grazoprevirs eftir 200 mg stakan skammt er á bilinu 15 til 27% og eftir endurtekna 200 mg skammta á bilinu 20 til 40%.

Miðað við fastandi ástand olli gjöf staks skammts af elbasvir/grazoprevir með fituríkri (900 kkal, 500 kkal frá fitu) máltíð hjá heilbrigðum einstaklingum u.þ.b. 11% lækkun á AUC_{0-inf} fyrir elbasvir og u.þ.b. 15% lækkun á C_{max} og jók AUC_{0-inf} fyrir grazoprevir u.þ.b. 1,5-falt og C_{max} u.þ.b. 2,8-falt. Þessi munur á útsetningu fyrir elbasviri og grazopreviri skiptir ekki máli klínískt, því má taka elbasvir/grazoprevir án tillits til fæðu.

Lyfjahlvörf elbasvirs eru svipuð hjá heilbrigðum og sjúklingum með lifrabólgu C. Útsetning grazoprevirs eftir inntöku var u.þ.b. 2-falt meiri hjá sjúklingum með lifrabólgu C samanborið við heilbrigða einstaklinga.

Byggt á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum án skorpulifrar með lifrabólgu C var faldmeðaltal AUC_{0-24} 2.180 nM•klst. og C_{max} 137 nM við jafnvægi elbasvirs eftir 50 mg og faldmeðaltal AUC_{0-24} 1.860 nM•klst. og C_{max} 220 nM við jafnvægi grazoprevirs eftir 100 mg. Eftir gjöf elbasvir/grazoprevir hjá sjúklingum með lifrabólgu C var jafnvægi elbasvirs og grazoprevirs náð innan u.þ.b. 6 daga.

Dreifing

Elbasvir og grazoprevir eru mikið bundið plasmapróteinum (> 99,9% og 98,8%) hjá mönnum. Elbasvir og grazoprevir bindast albúmíni í sermi hjá mönnum og α 1- glýkópróteinsýru. Binding við plasmaprótein breytist ekki svo neinu nemi hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Brotthvarf

Faldmeðaltal greinilegs endanlegs helmingunartíma (% fráviksstuðull faldmeðaltals) er u.þ.b. 24 (24%) klst. fyrir 50 mg elbasvir og u.þ.b. 31 (34%) klst. fyrir 100 mg grazoprevir hjá sjúklingum með lifrabólgu C.

Umbrot

Elbasvir og grazoprevir skiljast að hluta til út eftir umbrot með oxun aðallega fyrir tilstilli CYP3A. Umbrotsefni elbasvirs og grazoprevirs greindust ekki í plasma hjá mönnum.

Útskilnaður

Útskilnaður elbasvirs og grazoprevirs er aðallega með hægðum þar sem næstum allur (> 90%) geislamerktur skammtur greindist í hægðum miðað við < 1% í þvagi.

Línulegt/ólinulegt samband

Á bilinu 5-100 mg einu sinni á dag aukast lyfjahlvörf elbasvirs u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammta. Á bilinu 10-800 mg einu sinni á dag aukast lyfjahlvörf grazoprevirs meira en í réttu hlutfalli við skammta hjá sjúklingum með lifrabólgu C.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum hópum

Skert nýrnastarfsemi

Hjá HCV neikvæðum einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín./1,73 m²) sem voru ekki í himnuskilun, jókst gildi AUC fyrir elbasvir um 86% og um 65% fyrir grazoprevir miðað við HCV neikvæða einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði > 80 ml/mín./1,73 m²): Hjá HCV neikvæðum einstaklingum sem háðir eru himnuskilun með verulega skerta nýrnastarfsemi var AUC fyrir elbasvir and grazoprevir óbreytt samanborið við eðlilega nýrnastarfsemi. Þéttni elbasvirs var ekki greinanleg í skiljuvökvanum. Minna en 0,5% af grazoprevir greindist í skiljuvökva eftir 4 klst. skilun.

Í greiningu á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með lifrabólgu C var AUC fyrir elbasvir 25% hærra og fyrir grazoprevir 10% hærra hjá þeim sem voru háðir himnuskilun og 46% og 40% hærra, í sömu röð, hjá þeim sem eru ekki háðir himnuskilun með verulega skerta nýrnastarfsemi miðað við AUC fyrir elbasvir og grazoprevir hjá þeim sem eru ekki með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá HCV neikvæðum einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A [CP-A], stig 5-6) minnkaði AUC_{0-inf} fyrir elbasvir um 40% og 70% aukning var á AUC_{0-24} fyrir grazoprevir við jafnvægi miðað við hjá samsvarandi heilbrigðum einstaklingum.

Hjá HCV neikvæðum einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B [CP-B], stig 7-9) minnkaði AUC fyrir elbasvir um 28% og um 12% við verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B [CP-C], stig 10-15)) en AUC_{0-24} fyrir grazoprevir við jafnvægi jókst 5-falt og 12-falt, í sömu röð, miðað við hjá samsvarandi heilbrigðum einstaklingum (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með lifrabólgu C í 2. og 3. stigs rannsóknum sýndi að AUC_{0-24} fyrir grazoprevir við jafnvægi jókst um u.þ.b. 65% hjá sjúklingum með lifrabólgu C, skorpulífur og starfhæfa lifur (allir með CP-A) miðað við þá sem voru með lifrabólgu C án skorpulífrar en AUC fyrir elbasvir við jafnvægi var sambærilegt. (sjá kafla 4.2).

Börn

Lyfjahvörf elbasvirs/grazoprevirs hjá börnum yngri en 18 ára hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Í greiningu á lyfjahvörfum elbasvirs og grazoprevirs var AUC talið vera 16% og 45% hærra hjá þeim sem voru 65 ára og eldri miðað við þá sem eru yngri en 65 ára. Þessar breytingar skipta ekki máli klínískt því er ekki ráðlagt að breyta skömmtum elbasvirs/grazoprevirs út frá aldri (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Kyn

Í greiningu á lyfjahvörfum elbasvirs og grazoprevirs var AUC talið vera 50% og 30% hærra, talið í sömu röð, hjá konum en körlum. Þessar breytingar skipta ekki máli klínískt því er ekki ráðlagt að breyta skömmtum elbasvir/grazoprevir út frá kyni (sjá kafla 4.4).

Þyngd/líkamsþyngdarstuðull

Í greiningu á lyfjahvörfum hafði þyngd engin áhrif á lyfjahvörf elbasvirs. AUC fyrir grazoprevir er talið vera 15% hærra hjá þeim sem eru 53 kg miðað við þá sem eru 77 kg. Þessi breyting skiptir ekki máli klínískt fyrir grazoprevir. Því er ekki ráðlagt að breyta skömmtum elbasvir/grazoprevir út frá þyngd/líkamsþyngdarstuðli (sjá kafla 4.4).

Kynþáttur/uppruni

Í greiningu á lyfjahvörfum elbasvirs og grazoprevirs var AUC talið vera 15% og 50% hærra hjá asiðskum kynþætti miðað við hjá hvítum kynþætti. Við greiningu á lyfjahvörfum var útsetning fyrir elbasviri og grazopreviri talin sambærileg hjá hvítum og svörtum Bandaríkjamönnum af afrískum uppruna. Þessar breytingar skipta ekki máli klínískt því er ekki ráðlagt að breyta skömmtum elbasvir/grazoprevir út frá kynþætti/uppruna (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafæðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, eiturverkunum á æxlun og þroska af völdum grazoprevirs og elbasvirs. Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn að litlu skipti fyrir klíníska notkun. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum elbasvirs og grazoprevirs hafa ekki verið gerðar.

Fósturvísis-fósturþroski og þroski eftir fæðingu

Elbasvir

Elbasvir var gefið rottum og kaninum án þess að framkalla aukaverkanir á fósturvísis-fósturþroska og þroska eftir fæðingu við allt að stærsta prófaða skammt (skammta sem voru u.þ.b. u.þ.b. 9-falt hærri en við útsetningu hjá mönnum hjá rottum og u.þ.b. 17-falt hærri hjá kaninum). Sýnt hefur verið fram á að

elbasvir fer yfir fylgju hjá rottum og kaninum. Elbasvir skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum þar sem þéttinn er 4-föld þéttni miðað við í plasma hjá móður.

Grazoprevir

Grazoprevir var gefið rottum og kaninum án þess að framkalla aukaverkanir á fósturvísis-fósturþroska og þroska eftir fæðingu við allt að stærsta prófaða skammt (skammta sem voru u.þ.b. 79-falt hærri en við útsetningu hjá mönnum hjá rottum og u.þ.b. 39-falt hærri hjá kaninum). Sýnt hefur verið fram á að grazoprevir fer yfir fylgju hjá rottum og kaninum. Grazoprevir skilst út í mjólk hjá mjólkandi rottum þar sem þéttinn er < 1-föld þéttni miðað við í plasma hjá móður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Natríum lárylsúlfat

E vítamín pólýetýlenglýkól succinat

Copovidon

Hypromellósi

Örkristallaður sellulósi

Mannítól

Mjólkursykureinhýdrat

Croscarmellósi natríum

Natríumklóríð

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Mjólkursykureinhýdrat

Hypromellósi

Títantvíoxíð

Triacetin

Gult járnoxíð (E172)

Rautt járnoxíð (E172)

Svart járnoxíð (E172)

Carnauba vax

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum fram að notkun til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Töflurnar eru í öskju með tveimur (2) pappaspjöldum, hvort með (2) 7-stykkja álpynnum innsigliuðum á pappaspjaldi, alls 28 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1119/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. júlí 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Schering-Plough Labo N.V.
Industriepark 30 - Zone A
2220 Heist-op-den-Berg
BELGÍA

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að leggja mat á endurkomu lifrarfrumukrabbameins sem tengist Zepatier verður markaðsleyfishafinn að gera og senda inn niðurstöður framsýnnar öryggisrannsóknar með gögnum úr þýði (cohort) sem inniheldur vel skilgreindan hóp sjúklinga, á grunni samþykkrar rannsóknaráætlunar. Leggja skal fram lokaniðurstöður rannsóknarinnar fyrir:	annan ársfjórðung 2021

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmhúðaðar töflur
elbasvir/grazoprevir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 50 mg elbasvir og 100 mg grazoprevir.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og natríum.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla.
28 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

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

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1119/001

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ZEPATIER

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Innri vasi

1. HEITI LYFS

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
elbasvir/grazoprevir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg elbasvir og 100 mg grazoprevir.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og natríum.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla.
14 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
MÁN
ÞRI
MIÐ
FIM
FÖS
LAU
SUN

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD + logo

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1119/001

13. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ZEPATIER

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA LÍMD Í INNRI VASA**

1. HEITI LYFS

ZEPATIER
elbasvir/grazoprevir
elbasvirum/grazoprevirum

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUDKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAD

MSD logo

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur elbasvir/grazoprevir

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ZEPATIER og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ZEPATIER
3. Hvernig nota á ZEPATIER
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ZEPATIER
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ZEPATIER og við hverju það er notað

Upplýsingar um ZEPATIER

ZEPATIER er veirulyf sem inniheldur virku efnin elbasvir og grazoprevir.

Notkun ZEPATIER

ZEPATIER er notað við langvinnri lifrabólgu C hjá fullorðnum 18 ára og eldri.

Verkun ZEPATIER

Lifrabólga C er veirusýking í lifur. Virku efnin í lyfinu vinna saman með því að blokka tvö ólík prótein sem veiran sem veldur lifrabólgu C þarf á að halda til þess að vaxa og fjölga sér. Þannig er hægt að losna endanlega við sýkinguna.

ZEPATIER er stundum tekið ásamt öðru lyfi, ribavirini.

Mjög mikilvægt er að lesa fylgiseðla annarra lyfja sem notuð eru ásamt ZEPATIER. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef spurningar vakna um lyfin sem eru notuð.

2. Áður en byrjað er að nota ZEPATIER

Ekki má nota ZEPATIER:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir elbasviri, grazopreviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með ákveðna meðalalvarlega eða alvarlega lifrarsjúkdóma
- ef þú notar einhver eftirfarandi lyf:
 - rifampicin, yfirleitt gefið við berklum
 - HIV próteasahemla t.d. atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir eða tipranavir

- efavirenz eða etravirin við HIV
- elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat eða elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid við HIV
- ciclosporin til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris eða til meðferðar á alvarlegum bólgusjúkdómi í augum, nýrum, liðum eða húð
- bosentan við lungnaháþrýstingi
- carbamazepin eða phenytoin, aðallega notuð við flogaveiki og flogum
- modafinil sem hjálpar fólki sem getur ekki haldið sér vakandi
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, náttúrulyf) við þunglyndi eða öðrum vandamálum

Ef ZEPATIER er notað ásamt ribavirini er nauðsynlegt að lesa kaflann „Ekki má nota...“ í fylgiseðlinum fyrir ribavirin. Hafið samband við lækinn eða lyfjafræðing ef eitthvað er óljóst í fylgiseðlinum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en ZEPATIER er notað ef:

- þú ert með, eða hefur verið með, lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér
- þú hefur einhvern tímann notað lyf við lifrabólgu C
- þú ert með lifrarsjúkdóm annan en lifrabólgu C
- þú hefur fengið ígrædda lifur
- þú ert með einhverja aðra sjúkdóma.

Blóðrannsóknir

Læknirinn gerir blóðrannsókn fyrir, við og eftir meðferð með ZEPATIER. Þetta er til þess að:

- ákveða hvort þú eigir að nota ZEPATIER og hve lengi
- ákveða hvaða önnur lyf þú ættir að nota ásamt ZEPATIER og hve lengi
- athuga með aukaverkanir
- athuga hvort meðferðin skili árangri og hvort þú sért laus við lifrabólgu C
- athuga lifrarstarfsemi – láttu lækinn tafarlaust vita hvort einhver eftirtalinna einkenna lifrarsjúkdóms eigi við: lystarleysi, ógleði eða uppköst, þreytutilfinning eða máttleysi, gul húð eða augu, litabreytingar á hægðum. Ef einhver þessara einkenna eiga við getur verið að læknirinn láti rannsaka blóðið til að kanna lifrarstarfsemi.

Börn og unglingar

ZEPATIER er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára, þar sem ZEPATIER hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða ZEPATIER

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um náttúrulyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils. Hafðu lista með þeim lyfjum sem þú tekur og sýndu læknum eða lyfjafræðingi þegar þú færð nýtt lyf.

Nokkur lyf **má ekki** taka með ZEPATIER. Sjá lista undir „Ekki má nota ZEPATIER ef þú notar einhver eftirfarandi lyf“.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- ketoconazol til inntöku við sveppasýkingum
- tacrolimus til að koma í veg fyrir höfnun ígrædds líffæris
- dabigatran til að koma í veg fyrir blóðtappa
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin eða lovastatin til að lækka kólesteról í blóði.
- sunitinib til að meðhöndla ákveðin krabbamein
- warfarín og önnur skyld lyf, sem kallast K-vítamínhemlar og eru notuð til blóðþynningar. Verið getur að læknirinn þurfi að taka blóðprufur oft til að fylgjast með blóðstorkugildum.

Hugsanlega verður læknirinn að skipta um einhver lyf hjá þér eða breyta skammti lyfjanna.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en ZEPATIER er notað.

Meðganga og getnaðarvarnir

Áhrif ZEPATIER á meðgöngu eru ekki þekkt. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

ZEPATIER ásamt ribavirini

- Forðast verður þungun ef ZEPATIER er notað ásamt ribavirini. Ribavirin getur haft mjög skaðleg áhrif á fóstur. Þess vegna verður þú og maki þinn að gera sérstakar varúðarráðstafanir varðandi kynlíf ef hætta er á þungun hjá þér eða makanum.
- Þú eða maki þinn verðir að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ZEPATIER ásamt ribavirini stendur og í nokkurn tíma eftir það. Leitið ráða hjá læknum um hentuga getnaðarvörn.
- Ef þungun verður hjá þér eða makanum meðan á meðferð með ZEPATIER og ribavirini stendur eða næstu mánuði á eftir verður tafarlaust að hafa samband við lækninn.
- Mjög mikilvægt er að lesa vandlega upplýsingar um meðgöngu og getnaðarvarnir í fylgiseðli fyrir ribavirin. Mikilvægt er að konur og karlar lesi upplýsingarnar.

Brjóstagið

Talaðu við lækninn áður en ZEPATIER er notað ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort virku efnin tvö í ZEPATIER berist í brjóstamjólki hjá mönnum.

Ef þú notar ZEPATIER ásamt ribavirini skaltu einnig lesa kaflana um meðgöngu og brjóstagið í fylgiseðlinum fyrir það lyf.

Akstur og notkun véla

Þú skalt hvorki aka né nota vélar ef þú finnur fyrir þreytu eftir töku lyfsins.

ZEPATIER inniheldur laktósa og natríum

ZEPATIER inniheldur laktósaeynhýdrat. Ef þú ert með laktósaþol eða ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn. ZEPATIER inniheldur natríum. Ef þú ert á saltsnauðu fæði skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á ZEPATIER

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Talaðu við lækninn eða lyfjafræðing ef þú hefur einhvern tímann tekið lyf við lifrabólgu C eða ef þú ert með aðra sjúkdóma

Hversu mikið á að taka

Ráðlagður skammtur er **ein tafla einu sinni á dag** með mat eða án. Læknirinn segir þér í hve margar vikur þú átt að nota ZEPATIER.

Töfluna á að gleypa í heilu lagi með eða án matar. Töfluna má ekki tyggja, mylja eða kljúfa. Segðu læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú átt erfitt með að gleypa töflur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira en ráðlagðan skammt skaltu tafarlaust hafa samband við lækni. Hafðu umbúðirnar meðferðis til þess að sýna hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að nota ZEPATIER

Mikilvægt er að gleyma ekki lyfjaskammti. Ef skammtur gleymist skaltu finna út hve langur tími hefur liðið frá því að þú áttir að taka ZEPATIER:

- Ef minna en 16 klst. eru frá því að þú áttir að taka skammtinn skaltu taka hann eins fljótt og hægt er. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef meira en 16 klst. eru frá því að þú áttir að taka skammtinn skaltu ekki taka skammtinn sem gleymdist, heldur bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að taka tvöfaldan skammt (tvo skammta í einu) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ekki hætta notkun ZEPATIER

Ekki má hætta að taka lyfið nema læknirinn gefi fyrirmæli um slíkt. Mjög mikilvægt er að ljúka meðferðinni. Þannig eru mestar líkur á að lyfið virki á lifrabólgu C.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram við notkun lyfsins:

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef eftirfarandi aukaverkanir koma fram.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- mikil þreytutilfinning
- höfuðverkur

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- ógleði
- máttleysi eða þróttleysi
- kláði
- niðurgangur
- svefnleysi
- liðverkir eða aumir og bólgnir liðir
- hægðatregða
- sundl
- lystarleysi
- þíringur
- vöðvaverkir
- kviðverkir
- óvenjulegt hárlos eða þynning hárs
- taugaóstyrkur (kvíði)
- þunglyndi
- munnþurrkur
- uppköst

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ZEPATIER

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á og öskjunni og á þynnupakkningu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ZEPATIER inniheldur

- **Virku innihaldsefnin eru** elbasvir og grazoprevir. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg elbasvir og 100 mg grazoprevir.
- **Önnur innihaldsefni eru**
Töflukjarni:
Natríum lárylsúlfat, E vítamín pólýetýlenglýkól succinat, copovidon, hypromellósi, örkristallaður sellulósi, mannítól, mjólkursykureinhýdrat, croscarmellósi natríum, natríumklóríð, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat
Filmuhúð:
Mjólkursykureinhýdrat, hypromellósi, titantvíoxíð, triacetin, gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172), carnauba vax.

Lýsing á útliti ZEPATIER og pakkningastærðir

Filmuhúðuðu töflurnar eru drapplitaðar sporöskjulaga með „770“ greypt í aðra hliðina og hin hliðin slétt. Taflan er 21 mm löng og 10 mm breið.

Töflurnar eru í öskju með tveimur pappavösum, í hvorum vasa er 2 álþynnur hvor með 7 töflum. Í hverri öskju eru alls 28 töflur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30 – Zone A
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

BE/LU

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

LT

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

BG

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

CZ

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

DK

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

DE

MSD SHARP & DOHME GMBH
Тел: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

IE

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

SK

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

FI

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

IT

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

CY

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

LV

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

SE

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

UK

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).