

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg elbasvir och 100 mg grazoprevir.

Hjälpämnen med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 87,02 mg laktos (som monohydrat) och 69,85 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Beige, oval tablett med måtten 21 mm x 10 mm, präglad med ”770” på den ena sidan och slät på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ZEPATIER är avsett för behandling av kronisk hepatit C (CHC) hos vuxna och pediatrika patienter från 12 års ålder som väger minst 30 kg (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

För genotypspecifik aktivitet mot hepatit C-virus (HCV) se avsnitt 4.4 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med ZEPATIER ska inledas och ske under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med CHC.

Dosering

Rekommenderad dos är en tablett en gång dagligen.

Rekommenderade regimer och behandlingstider återfinns i tabell 1 nedan (se avsnitt 4.4 och 5.1):

Tabell 1: Rekommenderad ZEPATIER regim vid behandling av kronisk hepatit C-infektion hos patienter med eller utan kompenserad cirros (Child-Pugh A enbart)

HCV genotyp	Behandling och behandlingstid
1a	ZEPATIER i 12 veckor ZEPATIER i 16 veckor tillsammans med ribavirin ^A ska övervägas för patienter som vid behandlingsstart har en HCV RNA-nivå >800 000 IE/ml och/eller närvaro av specifika NS5A polymorfismer som orsakar minst en 5-faldig reduktion i aktivitet av elbasvir, för att minska risken för behandlingssvikt (se avsnitt 5.1).
1b	ZEPATIER i 12 veckor
4	ZEPATIER i 12 veckor ZEPATIER i 16 veckor tillsammans med ribavirin ^A ska övervägas för patienter som vid behandlingsstart har en HCV RNA-nivå >800 000 IE/ml, för att minska risken för behandlingssvikt (se avsnitt 5.1).

^AI de kliniska studierna med vuxna baserades dosen ribavirin på kroppsvikt (<66 kg = 800 mg dagligen, 66 till 80 kg = 1 000 mg dagligen, 81 till 105 kg = 1 200 mg dagligen, >105 kg = 1 400 mg dagligen) och gavs uppdelade i två doser tillsammans med mat.

För specifika doseringsinstruktioner för ribavirin, inklusive doseringsjusteringar, se produktresumen för ribavirin.

Vid kräkning inom 4 timmar efter dosering ska patienten instrueras att en ytterligare tablett kan tas upp till 8 timmar före nästa dos. Vid kräkning senare än 4 timmar efter dosering behövs ingen ytterligare dos.

Om patienten glömmer en dos av ZEPATIER och märker det inom 16 timmar från den vanliga tiden för intag av ZEPATIER, ska patienten instrueras att ta ZEPATIER snarast möjligt och att sedan ta nästa dos av ZEPATIER vid den vanliga tiden. Om det har gått mer än 16 timmar sedan den vanliga tiden för intag av ZEPATIER, ska patienten instrueras att INTE ta den glömda dosen utan att ta nästa dos enligt det vanliga doseringsschemat. Patientens ska instrueras att inte ta dubbel dos.

Äldre

Ingen dosjustering av ZEPATIER är nödvändig för äldre patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion och terminal njursvikt (ESRD)

Ingen dosjustering av ZEPATIER är nödvändig för patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (inklusive patienter som får hemodialys eller peritonealdialys) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av ZEPATIER krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A). ZEPATIER är kontraindicerat hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Säkerhet och effekt för ZEPATIER har inte fastställts för patienter som har genomgått levertransplantation.

Pediatrik population

Ingen dosjustering av Zepatier är nödvändig hos pediatrika patienter 12 år och äldre som väger minst 30 kg (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Säkerhet och effekt för ZEPATIER för barn under 12 års ålder har inte fastställts.

Administreringsätt

För oral användning.

Patienten ska instrueras att svälja tabletten hel med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C) (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Samtidig administrering med hämmare av organisk anjontransporterande polypeptid 1B (OATPB1), såsom rifampicin, atazanavir, darunavir, lopinavir, sakvinavir, tipranavir, kobicistat eller ciklosporin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig administrering med inducerare av cytokrom P450 3A (CYP3A) eller P-glykoprotein (P-gp), såsom efavirenz, fenytoin, karbamazepin, bosentan, etravirin, modafinil eller johannesört (*Hypericum perforatum*) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

ALAT-förhöjningar

Frekvensen av sena ALAT-förhöjningar under behandling är direkt relaterat till plasmaexponeringen för grazoprevir. Under kliniska studier av ZEPATIER med eller utan ribavirin, steg ALAT från normala nivåer till över 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) hos <1 % av patienter (se avsnitt 4.8). Högre frekvenser av sena ALAT-förhöjningar förekom hos kvinnor (2 % [11/652]), asiater (2 % [4/165]) samt patienter i åldern ≥ 65 år (2 % [3/187]) (se avsnitt 4.8 och 5.2). Dessa sena ALAT-förhöjningar förekom i allmänhet vid eller efter behandlingsvecka 8.

Leverfunktionsprover ska tas före behandling, i behandlingsvecka 8 och när det är kliniskt indicerat. För patienter som får 16 veckors behandling ska ytterligare leverfunktionsprover tas i behandlingsvecka 12.

- Patienterna ska instrueras att omedelbart kontakta läkare om de drabbas av trötthet, svaghet, aptitlöshet, illamående och kräkningar, gulsot eller missfärgad avföring.
- Utsättning av ZEPATIER ska övervägas om ALAT-värdet bekräftas vara högre än 10 gånger ULN.
- ZEPATIER ska sättas ut om ALAT-förhöjning åtföljs av tecken eller symtom på leverinflammation eller stegring av konjugerat bilirubin, alkaliskt fosfatas eller International Normalised Ratio (INR).

Genotypspecifik aktivitet

Effekten av ZEPATIER har inte fastställts för HCV genotyp 2, 3, 5 och 6. ZEPATIER rekommenderas inte för patienter infekterade med dessa genotyper.

Ombehandling

Effekten av ZEPATIER hos patienter som tidigare har exponerats för ZEPATIER eller för läkemedel i samma klass som ZEPATIER (NS5A-hämmare eller NS3/4A-hämmare med undantag av telaprevir, simeprevir, boceprevir) har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Interaktioner med läkemedel

Samtidig administrering av ZEPATIER och OATPB1-hämmare är kontraindicerat eftersom det kan ge en signifikant höjning av plasmakoncentrationen för grazoprevir.

Samtidig administrering av ZEPATIER och inducerare av CYP3A eller P-gp är kontraindicerat eftersom det kan sänka plasmakoncentrationen av elbasvir och grazoprevir signifikant och kan leda till minskad terapeutisk effekt av ZEPATIER (se avsnitt 4.3, 4.5 och 5.2).

Samtidig användning av ZEPATIER och potenta hämmare av CYP3A ökar koncentrationen av elbasvir och grazoprevir och samtidig användning rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Samtidig infektion med HCV/HBV (hepatit B-virus)

Fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), vissa med dödlig utgång, har rapporterats under och efter behandling med direktverkande antivirala läkemedel. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling inleds. Patienter som har både HBV- och HCV-infektion löper risk för HBV-reaktivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med befintlig klinisk praxis.

Användning till diabetespatienter

Diabetiker kan uppleva förbättrad blodsockerkontroll, som kan leda till symtomatisk hypoglykemi, efter att behandling av hepatit C-virus med direktverkande antivirala medel (DAA) har inletts. Blodsockernivåerna hos diabetespatienter som påbörjar behandling med direktverkande antivirala medel (DAA) ska övervakas noga, särskilt under de 3 första månaderna. Patienternas diabetesläkemedel ska justeras vid behov. Läkaren som ansvarar för patientens diabetesbehandling ska informeras när behandling med direktverkande antivirala medel (DAA) påbörjas.

Pediatrik population

ZEPATIER är inte avsett för användning till barn under 12 år.

Hjälpämnen

ZEPATIER innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

ZEPATIER innehåller 69,85 mg natrium per tablett, motsvarande 3,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels potential att påverka ZEPATIER

Grazoprevir är ett substrat för OATP1B läkemedelstransportörer. Samtidig administrering av ZEPATIER med läkemedel som hämmar OATP1B transportörer är kontraindicerad eftersom det kan leda till en signifikant ökning av plasmakoncentrationen av grazoprevir (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Elbasvir och grazoprevir är substrat för CYP3A och P-gp. Samtidig administrering av inducerare av CYP3A eller P-gp med ZEPATIER är kontraindicerat eftersom det kan sänka plasmakoncentrationen av elbasvir och grazoprevir, vilket kan leda till minskad terapeutisk effekt av ZEPATIER (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig administrering av ZEPATIER med potenta hämmare av CYP3A ökar plasmakoncentrationen av elbasvir och grazoprevir och samtidig administrering rekommenderas inte (se tabell 2 och avsnitt 4.4). Samtidig administrering av ZEPATIER med P-gp-hämmare förväntas ha minimal effekt på plasmakoncentrationen av ZEPATIER.

Risken att grazoprevir är ett substrat för bröstcancerresistensprotein (BCRP) kan inte uteslutas.

ZEPATIERs potential att påverka andra läkemedel

Elbasvir och grazoprevir är hämmare av läkemedelstransportören BCRP på intestinal nivå hos människa och kan öka plasmakoncentrationer av samtidigt administrerade substrat för BCRP. Elbasvir är inte en CYP3A-hämmare *in vitro* och grazoprevir är en svag CYP3A-hämmare hos människa. Samtidig administrering med grazoprevir resulterade inte i kliniskt relevanta ökning av

exponeringen för CYP3A-substrat. Därför krävs ingen dosjustering av CYP3A-substrat vid samtidig administrering med ZEPATIER.

Elbasvir hämmar intestinalt P-gp minimalt hos människa och resulterar inte i kliniskt relevanta ökning av koncentrationer av digoxin (ett P-gp substrat), med 11 % ökning av plasma AUC. Grazoprevir är inte en P-gp-hämmare baserat på *in vitro* data. Elbasvir och grazoprevir är inte OATP1B-hämmare hos människa. Baserat på *in vitro* data förväntas inga kliniskt signifikanta interaktioner med ZEPATIER som hämmare av andra CYP-enzym, UGT1A1, esteraser (CES1, CES2, och CatA), OAT1, OAT3, och OCT2. Baserat på *in vitro* data kan risken att GZR hämmar BSEP inte uteslutas. Baserat på *in vitro* data är det osannolikt att administrering av flera doser elbasvir eller grazoprevir inducerar metabolismen av läkemedel som metaboliseras av isoformer av CYP.

Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med ZEPATIER, rekommenderas en noggrann övervakning av värdena för INR (International Normalised Ratio).

Effekt av behandling med direktverkande antivirala medel (DAA) på läkemedel som metaboliseras av levern

Grazoprevirs svaga hämning av CYP3A kan öka nivåerna av CYP3A-substrat. Dessutom kan plasmakoncentrationerna av läkemedel som är CYP3A-substrat minska till följd av förbättringar av leverfunktionen under DAA-behandling, beroende på eliminering av HCV. Noggrann övervakning och eventuell dosjustering av CYP3A-substrat med smalt terapeutiskt index (tex kalcineurinhämmare) kan därför krävas under behandling eftersom läkemedelsnivåerna kan förändras (se tabell 2).

Interaktioner mellan ZEPATIER och andra läkemedel

Tabell 2 visar en lista över undersökta eller potentiella läkemedelsinteraktioner. En uppåt- ”↑” eller nedåtriktad ”↓” pil representerar en ändring i exponering som kräver övervakning eller dosjustering av det läkemedlet, eller att samtidig administrering inte rekommenderas eller är kontraindicerad. Ingen kliniskt relevant förändring i exponering representeras av en horisontell pil ”↔”.

Läkemedelsinteraktionerna som beskrivs bygger på resultat från studier som utförts med antingen ZEPATIER eller med elbasvir (EBR) och grazoprevir (GZR) som enskilda läkemedel, eller är förutsedda läkemedelsinteraktioner som kan förekomma med elbasvir eller grazoprevir. Tabellen är inte fullständig.

Tabell 2: Interaktioner med andra läkemedel och dosrekommendationer

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C ₁₂ , eller C ₂₄ (trolig interaktionsmekanism)	Rekommendation för samtidig administrering med ZEPATIER
SYRASÄNKANDE LÄKEMEDEL		
<i>H2-receptorantagonister</i>		
Famotidin (20 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg engångsdos)/ grazoprevir (100 mg engångsdos)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,92, 1,18) C _{max} 1,11 (0,98, 1,26) C ₂₄ 1,03 (0,91, 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,10 (0,95, 1,28) C _{max} 0,89 (0,71, 1,11) C ₂₄ 1,12 (0,97, 1,30)	Ingen dosjustering krävs.
<i>Protonpumpshämmare</i>		
Pantoprazol (40 mg en gång dagligen)/ elbasvir (50 mg engångsdos)/ grazoprevir (100 mg engångsdos)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,93, 1,18) C _{max} 1,02 (0,92, 1,14) C ₂₄ 1,03 (0,92, 1,17) ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,96, 1,30) C _{max} 1,10 (0,89, 1,37) C ₂₄ 1,17 (1,02, 1,34)	Ingen dosjustering krävs.
<i>Antacida</i>		
Aluminium eller magnesiumhydroxid, kalciumkarbonat	Interaktion har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Ingen dosjustering krävs.
ANTIARYTMIKA		
Digoxin (0,25 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)	↔ Digoxin AUC 1,11 (1,02, 1,22) C _{max} 1,47 (1,25, 1,73) (P-gp-hämning)	Ingen dosjustering krävs.
ANTIKOAGULANTIA		
Dabigatran etexilat	Interaktion har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↑ Dabigatran (P-gp-hämning)	Dabigatrankoncentrationer kan öka vid samtidig administrering med elbasvir, med möjlig ökad blödningsrisk. Klinisk och laboratorisk övervakning rekommenderas.
Vitamin K-antagonister	Interaktion har inte studerats.	Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K-antagonister. Detta beror på förändringar i leverfunktionen under behandling med ZEPATIER.
ANTIPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenytoin	Interaktion har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induktion)	Samtidig administrering är kontraindicerad.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C ₁₂ , eller C ₂₄ (trolig interaktionsmekanism)	Rekommendation för samtidig administrering med ZEPATIER
ANTIMYKOTIKA		
Ketokonazol		
(400 mg p.o. en gång dagligen)/ elbasvir (50 mg engångsdos)	↔ Elbasvir AUC 1,80 (1,41, 2,29) C _{max} 1,29 (1,00, 1,66) C ₂₄ 1,89 (1,37, 2,60)	Samtidig administrering rekommenderas inte.
(400 mg p.o. en gång dagligen)/ grazoprevir (100 mg engångsdos)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42, 3,76) C _{max} 1,13 (0,77, 1,67) (CYP3A-hämning)	
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin		
(600 mg i.v. engångsdos)/ elbasvir (50 mg engångsdos)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06, 1,40) C _{max} 1,41 (1,18, 1,68) C ₂₄ 1,31 (1,12, 1,53)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
(600 mg i.v. engångsdos)/ grazoprevir (200 mg engångsdos)	↑ 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-hämning)	
(600 mg p.o. engångsdos)/ elbasvir (50 mg engångsdos)	↔ 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 p.o. engångsdos)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↑ 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-hämning)	
(600 mg p.o. en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↔ 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-hämning och CYP3A-induktion)	
ASTMALÄKEMEDEL		
Montelukast (10 mg engångsdos)/ grazoprevir (200 mg engångsdos)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01, 1,20) C _{max} 0,92 (0,81, 1,06) C ₂₄ 1,39 (1,25, 1,56)	Ingen dosjustering krävs.
ENDOTELINANTAGONISTER		
Bosentan	Interaktion har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induktion)	Samtidig administrering är kontraindicerad.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C ₁₂ , eller C ₂₄ (trolig interaktionsmekanism)	Rekommendation för samtidig administrering med ZEPATIER
ANTIVIRALA HCV-LÄKEMEDEL		
Sofosbuvir (400 mg engångsdos sofosbuvir)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)/	↔ Sofosbuvir AUC 2,43 (2,12, 2,79) C _{max} 2,27 (1,72, 2,99) ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05, 1,21) C _{max} 0,87 (0,78, 0,96) C ₂₄ 1,53 (1,43, 1,63)	Ingen dosjustering krävs.
VÄXTBASERADE NATURLÄKEMEDEL		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Interaktion har inte studerats. Förväntat: ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induktion)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
ANTIVIRALA HBV- OCH HIVLÄKEMEDEL: NUKLEOS(T)IDA OMVÄNT TRANSKRIPTASHÄMMARE		
Tenofovirdisoproxilfumarat		
(300 mg en gång dagligen)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)	↔ Elbasvir AUC 0,93 (0,82, 1,05) C _{max} 0,88 (0,77, 1,00) C ₂₄ 0,92 (0,18, 1,05) ↔ Tenofovir AUC 1,34 (1,23, 1,47) C _{max} 1,47 (1,32, 1,63) C ₂₄ 1,29 (1,18, 1,41)	Ingen dosjustering krävs.
(300 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↔ 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 gång dagligen)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (100 mg en gång dagligen)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20, 1,35) C _{max} 1,14 (0,95, 1,36) C ₂₄ 1,23 (1,09, 1,40)	

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C ₁₂ , eller C ₂₄ (trolig interaktionsmekanism)	Rekommendation för samtidig administrering med ZEPATIER
Lamivudin Abakavir Entekavir	Interaktion har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudin ↔ Abakavir ↔ Entekavir	Ingen dosjustering krävs.
Emtricitabin (200 mg en gång dagligen)	Interaktion har studerats med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir- disoprixilfumarat (fast doskombination) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03, 1,10) C _{max} 0,96 (0,90, 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13, 1,25)	Ingen dosjustering krävs.
ANTIVIRALA HIVLÄKEMEDEL: PROTEASHÄMMARE		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg en gång dagligen/ ritonavir (100 mg en gång dagligen)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)	↑ 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 av mekanismer inklusive CYP3A-hämning) ↔ Atazanavir AUC 1,07 (0,98, 1,17) C _{max} 1,02 (0,96, 1,08) C ₂₄ 1,15 (1,02, 1,29)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
(300 mg en gång dagligen/ ritonavir (100 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↑ 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 av OATP1B- och CYP3A- hämning) ↔ 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 två gånger dagligen/ ritonavir (100 mg två gånger dagligen)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)	↔ Elbasvir AUC 1,66 (1,35, 2,05) C _{max} 1,67 (1,36, 2,05) C ₂₄ 1,82 (1,39, 2,39) ↔ Darunavir AUC 0,95 (0,86, 1,06) C _{max} 0,95 (0,85, 1,05) C ₁₂ 0,94 (0,85, 1,05)	Samtidig administrering är kontraindicerad.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C ₁₂ , eller C ₂₄ (trolig interaktionsmekanism)	Rekommendation för samtidig administrering med ZEPATIER
(600 mg två gånger dagligen)/ ritonavir (100 mg två gånger dagligen/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↑ 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 av OATP1B- och CYP3A- hämning) ↔ 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 två gånger dagligen)/ ritonavir (100 mg två gånger dagligen/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)	↑ 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 av mekanismer inklusive CYP3A-hämning) ↔ 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 administrering är kontraindicerad.
(400 mg två gånger dagligen)/ ritonavir (100 mg två gånger dagligen/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↑ 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 av OATP1B- och CYP3A- hämning) ↔ Lopinavir AUC 1,03 (0,96, 1,16) C _{max} 0,97 (0,88, 1,08) C ₁₂ 0,97 (0,81, 1,15)	
Sakvinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	Interaktion har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↑ Grazoprevir (kombination av mekanismer inklusive CYP3A-hämning)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
ANTIVIRALA HIVLÄKEMEDEL: ICKE-NUKLEOSIDA HIV OMOVÄNT TRANSKRIPTASHÄMMARE		
Efavirenz		
(600 mg en gång dagligen)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)	↓ 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- eller P-gp-induktion) ↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78, 0,86) C _{max} 0,74 (0,67, 0,82) C ₂₄ 0,91 (0,87, 0,96)	Samtidig administrering är kontraindicerad.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C ₁₂ , eller C ₂₄ (trolig interaktionsmekanism)	Rekommendation för samtidig administrering med ZEPATIER
(600 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↓ Grazoprevir AUC 0,17 (0,13, 0,24) C _{max} 0,13 (0,09, 0,19) C ₂₄ 0,31 (0,25, 0,38) (CYP3A- eller P-gp-induktion) ↔ 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	Interaktion har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induktion)	Samtidig administrering är kontraindicerad.
Rilpivirin (25 mg en gång dagligen)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00, 1,15) C _{max} 1,07 (0,99, 1,16) C ₂₄ 1,04 (0,98, 1,11) ↔ Grazoprevir AUC 0,98 (0,89, 1,07) C _{max} 0,97 (0,83, 1,14) C ₂₄ 1,00 (0,93, 1,07) ↔ Rilpivirin AUC 1,13 (1,07, 1,20) C _{max} 1,07 (0,97, 1,17) C ₂₄ 1,16 (1,09, 1,23)	Ingen dosjustering krävs.
ANTIVIRALA HIVLÄKEMEDEL: INTEGRASHÄMMARE		
Dolutegravir (50 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93, 1,04) C _{max} 0,97 (0,89, 1,05) C ₂₄ 0,98 (0,93, 1,03) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67, 0,97) C _{max} 0,64 (0,44, 0,93) C ₂₄ 0,86 (0,79, 0,93) ↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00, 1,34) C _{max} 1,22 (1,05, 1,40) C ₂₄ 1,14 (0,95, 1,36)	Ingen dosjustering krävs.
Raltegravir (400 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg engångsdos)	↔ Elbasvir AUC 0,81 (0,57, 1,17) C _{max} 0,89 (0,61, 1,29) C ₂₄ 0,80 (0,55, 1,16) ↔ Raltegravir AUC 1,02 (0,81, 1,27) C _{max} 1,09 (0,83, 1,44) C ₁₂ 0,99 (0,80, 1,22)	Ingen dosjustering krävs.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C ₁₂ , eller C ₂₄ (trolig interaktionsmekanism)	Rekommendation för samtidig administrering med ZEPATIER
(400 mg) två gånger dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↔ 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)	
ANTIVIRALA HIVLÄKEMEDEL: ÖVRIGA		
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat (fast doskombination)		
elvitegravir (150 mg en gång dagligen)/kobicistat (150 mg en gång dagligen)/ emtricitabin (200 mg en gång dagligen)/ tenofoviridisoproxil- fumarat (300 mg en gång dagligen)/elbasvir (50 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (100 mg en gång dagligen)	↑ 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 och OATP1B-hämning) ↑ 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 och OATP1B-hämning) ↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00, 1,21) C _{max} 1,02 (0,93, 1,11) C ₂₄ 1,31 (1,11, 1,55) ↔ Kobicistat AUC 1,49 (1,42, 1,57) C _{max} 1,39 (1,29, 1,50) ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03, 1,10) C _{max} 0,96 (0,90, 1,02) C ₂₄ 1,19 (1,13, 1,25) ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,13, 1,24) C _{max} 1,25 (1,14, 1,37) C ₂₄ 1,20 (1,15, 1,26)	Samtidig administrering med ZEPATIER är kontraindicerat.
HMG-CoA-REDUKTASHÄMMARE		
Atorvastatin		
(20 mg engångsdos)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↑ Atorvastatin AUC 3,00 (2,42, 3,72) C _{max} 5,66 (3,39, 9,45) (främst på grund av intestinal BCRP-hämning) ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97, 1,64) C _{max} 1,26 (0,83, 1,90) C ₂₄ 1,11 (1,00, 1,23)	Dosen av atorvastatin ska inte överstiga en daglig dos på 20 mg vid samtidig administrering med ZEPATIER.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C ₁₂ , eller C ₂₄ (trolig interaktionsmekanism)	Rekommendation för samtidig administrering med ZEPATIER
(10 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↑ 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 engångsdos)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↑ Rosuvastatin AUC 1,59 (1,33, 1,89) C _{max} 4,25 (3,25, 5,56) C ₂₄ 0,80 (0,70, 0,91) (intestinal BCRP-hämning) ↔ Grazoprevir AUC 1,16 (0,94, 1,44) C _{max} 1,13 (0,77, 1,65) C ₂₄ 0,93 (0,84, 1,03)	Dosen av rosuvastatin ska inte överstiga en daglig dos på 10 mg vid samtidig administrering med ZEPATIER.
(10 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↑ Rosuvastatin AUC 2,26 (1,89, 2,69) C _{max} 5,49 (4,29, 7,04) C ₂₄ 0,98 (0,84, 1,13) (intestinal BCRP-hämning) ↔ 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	Interaktion har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↑ Fluvastatin (främst på grund av intestinal BCRP-hämning) ↑ Lovastatin (CYP3A-hämning) ↑ Simvastatin (främst på grund av intestinal BCRP-hämning och CYP3A-hämning)	Dosen av fluvastatin, lovastatin eller simvastatin ska inte överstiga en daglig dos på 20 mg vid samtidig administrering med ZEPATIER.
Pitavastatin (1 mg engångsdos)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↔ Pitavastatin AUC 1,11 (0,91, 1,34) C _{max} 1,27 (1,07, 1,52) ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,70, 0,95) C _{max} 0,72 (0,57, 0,92) C ₂₄ 0,91 (0,82, 1,01)	Ingen dosjustering krävs.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C ₁₂ , eller C ₂₄ (trolig interaktionsmekanism)	Rekommendation för samtidig administrering med ZEPATIER
Pravastatin (40 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	<p>↔ Pravastatin AUC 1,33 (1,09, 1,64) C_{max} 1,28 (1,05, 1,55)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93, 1,02) C_{max} 0,97 (0,89, 1,05) C₂₄ 0,97 (0,92, 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00, 1,53) C_{max} 1,42 (1,00, 2,03) C₂₄ 1,07 (0,99, 1,16)</p>	Ingen dosjustering krävs.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Ciklosporin (400 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84, 2,13) C_{max} 1,95 (1,84, 2,07) C₂₄ 2,21 (1,98, 2,47)</p> <p>↑ Grazoprevir AUC 15,21 (12,83, 18,04) C_{max} 17,00 (12,94, 22,34) C₂₄ 3,39 (2,82, 4,09)</p> <p>(delvis på grund av hämning av OATP1B och CYP3A)</p> <p>↔ Ciklosporin AUC 0,96 (0,90, 1,02) C_{max} 0,90 (0,85, 0,97) C₁₂ 1,00 (0,92, 1,08)</p>	Samtidig administrering är kontraindicerad.
Mykofenolatmofetil (1 000 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	<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>↔ Mykofenolsyra AUC 0,95 (0,87, 1,03) C_{max} 0,85 (0,67, 1,07)</p>	Ingen dosjustering krävs.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C ₁₂ , eller C ₂₄ (trolig interaktionsmekanism)	Rekommendation för samtidig administrering med ZEPATIER
Prednison (40 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,17 (1,11, 1,24) C_{max} 1,25 (1,16, 1,35) C₂₄ 1,04 (0,97, 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95, 1,25) C_{max} 1,34 (1,10, 1,62) C₂₄ 0,93 (0,87, 1,00)</p> <p>↔ Prednison AUC 1,08 (1,00, 1,17) C_{max} 1,05 (1,00, 1,10)</p> <p>↔ Prednisolon AUC 1,08 (1,01, 1,16) C_{max} 1,04 (0,99, 1,09)</p>	Ingen dosjustering krävs.
Takrolimus (2 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,97 (0,90, 1,06) C_{max} 0,99 (0,88, 1,10) C₂₄ 0,92 (0,83, 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97, 1,30) C_{max} 1,07 (0,83, 1,37) C₂₄ 0,94 (0,87, 1,02)</p> <p>↑ Takrolimus AUC 1,43 (1,24, 1,64) C_{max} 0,60 (0,52, 0,69) C₁₂ 1,70 (1,49, 1,94)</p> <p>(CYP3A-hämning)</p>	Täta kontroller av koncentrationen av takrolimus i helblod, förändringar av njurfunktionen och takrolimusassocierade biverkningar rekommenderas vid initiering av samtidig användning. Noggrann övervakning och eventuell dosjustering av takrolimus kan krävas under behandling då takrolimusnivåerna kan sjunka beroende på eliminering av HCV.
KINASHÄMMARE		
Sunitinib	<p>Interaktion har inte studerats. <i>Förväntad:</i> ↑ sunitinib</p> <p>(möjligen på grund av intestinal BCRP inhibition)</p>	Samtidig administrering av ZEPATIER och sunitinib kan öka sunitinibkoncentrationerna som leder till en ökad risk av sunitinibassocierade biverkningar. Använd med försiktighet; dosjustering av sunitinib kan krävas.

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C ₁₂ , eller C ₂₄ (trolig interaktionsmekanism)	Rekommendation för samtidig administrering med ZEPATIER
OPIOIDSUBSTITUTIONSBEHANDLING		
Buprenorfin/naloxon		
(8 mg/2 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg engångsdos)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98, 1,52) C _{max} 1,13 (0,87, 1,46) C ₂₄ 1,22 (0,99, 1,51) ↔ Buprenorfin AUC 0,98 (0,89, 1,08) C _{max} 0,94 (0,82, 1,08) C ₂₄ 0,98 (0,88, 1,09) ↔ Naloxon AUC 0,88 (0,76, 1,02) C _{max} 0,85 (0,66, 1,09)	Ingen dosjustering krävs.
(8-24 mg/2-6 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53, 1,22) C _{max} 0,76 (0,40, 1,44) C ₂₄ 0,69 (0,54, 0,88) ↔ Buprenorfin AUC 0,98 (0,81, 1,19) C _{max} 0,90 (0,76, 1,07)	
Metadon		
(20-120 mg en gång dagligen)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)	↔ R-metadon AUC 1,03 (0,92, 1,15) C _{max} 1,07 (0,95, 1,20) C ₂₄ 1,10 (0,96, 1,26) ↔ S-metadon AUC 1,09 (0,94, 1,26) C _{max} 1,09 (0,95, 1,25) C ₂₄ 1,20 (0,98, 1,47)	Ingen dosjustering krävs.
(20-150 mg en gång dagligen)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↔ 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)	
P-PILLER		
Etinylestradiol (EE) / levonorgestrel (LNG)		
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG engångsdos)/ elbasvir (50 mg en gång dagligen)	↔ EE AUC 1,01 (0,97, 1,05) C _{max} 1,10 (1,05, 1,16) ↔ LNG AUC 1,14 (1,04, 1,24) C _{max} 1,02 (0,95, 1,08)	Ingen dosjustering krävs.
(0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG engångsdos)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↔ 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)	

Läkemedel efter terapeutiskt område	Effekt på läkemedelsnivåer. Genomsnittlig kvot (90 % konfidensintervall) för AUC, C _{max} , C ₁₂ , eller C ₂₄ (trolig interaktionsmekanism)	Rekommendation för samtidig administrering med ZEPATIER
FOSFATBINDARE		
Kalciumacetat (2 668 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg engångsdos)/ grazoprevir (100 mg engångsdos)	↔ Elbasvir AUC 0,92 (0,75, 1,14) C _{max} 0,86 (0,71, 1,04) C ₂₄ 0,87 (0,70, 1,09) ↔ Grazoprevir AUC 0,79 (0,68, 0,91) C _{max} 0,57 (0,40, 0,83) C ₂₄ 0,77 (0,61, 0,99)	Ingen dosjustering krävs.
Sevelamerkarbonat (2 400 mg engångsdos)/ elbasvir (50 mg engångsdos)/ grazoprevir (100 mg engångsdos)	↔ 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 engångsdos)/ grazoprevir (200 mg en gång dagligen)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29, 1,39) C _{max} 1,15 (1,01, 1,31)	Ingen dosjustering krävs.
STIMULANTIA		
Modafinil	Interaktion har inte studerats. <i>Förväntat:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir (CYP3A- eller P-gp-induktion)	Samtidig administrering är kontraindicerad.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Om ZEPATIER administreras samtidigt med ribavirin gäller informationen för ribavirin vad avser antikonception, graviditetstester, graviditet, amning och fertilitet även denna kombinationsregim (se produktresumén för det samtidigt administrerade läkemedlet för mer information).

Fertila kvinnor / antikonception hos män och kvinnor

När ZEPATIER används tillsammans med ribavirin måste fertila kvinnor eller deras manliga partners använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och en tid efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av ZEPATIER på gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter. Eftersom reproduktionsstudier på djur inte alltid är prediktiva för människa ska ZEPATIER användas endast om den potentiella nyttan överstiger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om elbasvir eller grazoprevir och deras metaboliter utsöndras i human bröstmjölk. Tillgängliga farmakokinetiska data från djur har visat utsöndring av elbasvir och grazoprevir i mjölk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med

ZEPATIER efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av elbasvir och grazoprevir på fertiliteten hos människa. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter av grazoprevir eller elbasvir på fertiliteten vid exponeringar av elbasvir och grazoprevir som överstiger exponeringen hos människa vid den rekommenderade kliniska dosen (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är osannolikt att ZEPATIER (administrerat ensamt eller i kombination med ribavirin) har någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska informeras om att trötthet har rapporterats under behandling med ZEPATIER (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för ZEPATIER bedömdes på basis av 3 placebokontrollerade studier och 7 okontrollerade kliniska studier i fas 2 och 3 på cirka 2 000 patienter med kronisk hepatit C-infektion med kompenserad leversjukdom (med eller utan cirros).

I kliniska studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna (mer än 10 %) trötthet och huvudvärk. Färre än 1 % av patienter behandlade med ZEPATIER med eller utan ribavirin fick allvarliga biverkningar (buksmärta, transitorisk ischemisk attack och anemi). Färre än 1 % av försökspersoner behandlade med ZEPATIER med eller utan ribavirin avbröt behandlingen permanent på grund av biverkningar. Frekvenserna av allvarliga biverkningar och avbrott på grund av biverkningar hos patienter med kompenserad cirros var jämförbara med dem som sågs hos patienter utan cirros.

När elbasvir/grazoprevir studerades i kombination med ribavirin var de vanligaste biverkningarna i överensstämmelse med den kända säkerhetsprofilen för ribavirin.

Biverkningar sammanfattade i tabellform

Följande biverkningar identifierades hos patienter som fick ZEPATIER utan ribavirin i 12 veckor. Biverkningarna listas nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 3: Biverkningar identifierade med ZEPATIER*

Frekvens	Biverkningar
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Vanliga	nedsatt aptit
<i>Psykiska störningar:</i>	
Vanliga	insomni, ångest, depression
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mycket vanliga	huvudvärk
Vanliga	yrsel
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Vanliga	illamående, diarré, förstoppning, övre buksmärta, buksmärta, muntorrhet, kräkningar
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga	pruritus, alopeci
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	
Vanliga	artralgi, myalgi

Frekvens	Biverkningar
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Mycket vanliga	trötthet
Vanliga	asteni, irritabilitet

*Baserat på poolade data från patienter behandlade med ZEPATIER i 12 veckor utan ribavirin.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Laboratorieavvikelser

Förändringar i utvalda laboratorievärden beskrivs i tabell 4.

Tabell 4: Utvalda behandlingsutlösta laboratorieavvikelser

Laboratorievärden	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

*Baserat på poolad data från patienter som behandlats med ZEPATIER i 12 veckor utan ribavirin

†ULN: Övre normalgränsen enligt testlaboratoriet.

Sena förhöjningar av S-ALAT

Under kliniska studier med ZEPATIER med eller utan ribavirin, oavsett behandlingstid, drabbades <1 % (13/1 690) av patienter av förhöjningar av ALAT från normala nivåer till över 5 gånger ULN, vanligen vid eller efter behandlingsvecka 8 (genomsnittlig tid till debut 10 veckor, intervall 6-12 veckor). Dessa sena ALAT-förhöjningar var vanligen asymtomatiska. De flesta sena ALAT-förhöjningar försvann vid fortsatt behandling med ZEPATIER eller efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). Frekvensen av sena ALAT-förhöjningar var högre hos patienter med högre plasmakoncentrationer av grazoprevir (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2). Incidensen av sena ALAT-förhöjningar påverkades inte av behandlingstiden. Cirros var inte en riskfaktor för sena ALAT-förhöjningar. För färre än 1 % av patienter som behandlats med ZEPATIER, med eller utan ribavirin, steg ALAT >2,5 – 5 gånger den övre normalgränsen (ULN) under behandlingen, ingen avbröt behandlingen på grund av dessa ALAT-förhöjningar.

Pediatrisk population

Säkerhetsbedömningen för Zepatier hos pediatrika patienter i åldern 12 år och äldre är baserad på data från en öppen fas 2b-studie som inkluderade 22 patienter som behandlades med Zepatier i 12 veckor. De observerade biverkningarna överensstämde med de som observerades i kliniska studier med Zepatier hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenheten av överdosering av ZEPATIER hos människa är begränsad. Den högsta dosen av elbasvir var 200 mg en gång dagligen i 10 dagar och en enkeldos på 800 mg. Den högsta dosen av grazoprevir var 1 000 mg en gång dagligen i 10 dagar och en enkeldos på 1 600 mg. I dessa studier på

friska frivilliga var biverkningarna likartade i frekvens och svårighetsgrad som de som rapporterades i placebogrupporna.

I händelse av överdosering rekommenderas att patienten övervakas för tecken eller symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling sätts in.

Hemodialys avlägsnar inte elbasvir eller grazoprevir. Elbasvir och grazoprevir bedöms inte kunna avlägsnas genom peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, direkt verkande, virushämmande medel mot HCV-infektioner, ATC-kod: J05AP54.

Verkningsmekanism

ZEPATIER kombinerar två direktverkande virushämmande läkemedel med skilda verkningsmekanismer och icke-överlappande resistensprofiler för att angripa HCV i flera steg av virusets livscykel.

Elbasvir hämmar HCV NS5A, som är nödvändigt för viral RNA-replikation och sammansättningen av virion.

Grazoprevir hämmar HCV NS3/4A-proteas som är nödvändigt för den proteolytiska klyvningen av det HCV-kodade polyproteinet (till mogna former av proteinerna NS3, NS4A, NS4B, NS5A och NS5B) och som spelar en central roll i virusreplikationen. I en biokemisk analys hämmade grazoprevir den proteolytiska aktiviteten hos rekombinanta NS3/A4-proteasenzymmer från HCV-genotyperna 1a, 1b, 3 och 4a med IC₅₀-värden i intervallet 4-690 pM.

Antiviral aktivitet

EC₅₀-värden för elbasvir och grazoprevir mot fullängds- eller chimära NS5A eller NS3 sekvenskodande replikoner från referenssekvenser och kliniska isolat redovisas i tabell 5.

Tabell 5: Aktiviteter av elbasvir och grazoprevir i genotyp 1a, genotyp 1b och genotyp 4 referenssekvenser och kliniska isolat i replikonceller

	Elbasvir	Grazoprevir
Referens	EC₅₀ nM	
genotyp 1a (H77)	0,004	0,4
genotyp 1b (con 1)	0,003	0,5
genotyp 4 (ED43)	0,0003	0,3
Kliniska isolat	Median EC₅₀ (intervall) nM	
genotyp 1a	0,005 (0,003 – 0,009) ^a	0,8 (0,4 – 5,1) ^d
genotyp 1b	0,009 (0,005 – 0,01) ^b	0,3 (0,2 – 5,9) ^e
genotyp 4	0,0007 (0,0002 – 34) ^c	0,2 (0,11 – 0,33) ^a
Antal testade isolat: a=5, b=4, c=14, d=10, e=9		

Resistens

I cellodling

HCV-replikoner med minskad känslighet för elbasvir och grazoprevir har selekterats i cellodling för genotyp 1a, 1b och 4.

Elbasvir: i HCV-replikoner av genotyp 1a minskade enstaka NS5A-substitutioner Q30D/E/H/R, L31M/V och Y93C/H/N elbasvirs antivirala aktivitet 6-2 000-faldigt. I replikoner av genotyp 1b

minskade enstaka NS5A-substitutioner L31F och Y93H elbasvirs antivirala aktivitet 17-67-faldigt. I replikoner av genotyp 4 minskade enstaka NS5A-substitutioner L30S, M31V, och Y93H elbasvirs antivirala aktivitet 3-23-faldigt. I HCV-replikoner av genotyp 1a, 1b eller 4, minskade kombinationer av substitutioner associerade med resistens mot elbasvir generellt elbasvirs antivirala aktivitet ytterligare.

Grazoprevir: i HCV-replikoner av genotyp 1a minskade enstaka NS3-substitutioner D168A/E/G/S/V grazoprevirs antivirala aktivitet 2-81-faldigt. I replikoner av genotyp 1b minskade enstaka NS3-substitutioner F43S, A156S/T/V och D168A/G/V grazoprevirs antivirala aktivitet 3-375-faldigt. I replikoner av genotyp 4 minskade enstaka NS3-substitutioner D168A/V grazoprevirs antivirala aktivitet 110-320-faldigt. I HCV-replikoner av genotyp 1a, 1b eller 4 minskade kombinationer av substitutioner associerade med resistens mot grazoprevir generellt grazoprevirs antivirala aktivitet ytterligare.

I kliniska studier

I en poolad analys av patienter behandlade med regimer innehållande elbasvir/grazoprevir eller elbasvir + grazoprevir med eller utan ribavirin i kliniska fas 2- och fas 3-studier, utfördes resistensanalyser för 50 patienter som drabbades av virologisk svikt och för vilka sekvensdata var tillgängliga (6 med virologisk svikt under behandling, 44 med relaps efter avslutad behandling).

Behandlingsutlösta substitutioner som observerades i viruspopulationerna hos dessa patienter, baserat på genotyper, visas i tabell 6. Behandlingsutlösta substitutioner påvisades i NS5A eller NS3 hos 23/37 (62 %) patienter med genotyp 1a, 1/8 (13 %) med genotyp 1b och 2/5 (40 %) med genotyp 4.

Tabell 6: Behandlingsutlösta aminosyrasubstitutioner i den poolade analysen av ZEPATIER med och utan ribavirinregimer i kliniska fas 2- och fas 3-studier

Mål	Uppkomna aminosyrasubstitutioner	Genotyp 1a N=37 % (n)	Genotyp 1b N=8 % (n)	Genotyp 4 N=5 % (n)
NS5A	Någon av följande 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	Någon av följande 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)

*Referenssekvenser för NS5A vid aminosyra 28 är M (genotyp 1a) och L (genotyp 1b och genotyp 4a och 4d).

[†]Referenssekvenser för NS5A vid aminosyra 31 är L (genotyp 1a och genotyp 1b) och M (genotyp 4a och 4d).

[‡]Referenssekvenser för NS5A vid aminosyra 58 är H (genotyp 1a) och P (genotyp 1b och genotyp 4a och 4d).

Korsresistens

Elbasvir är aktivt *in vitro* mot NS5A-substitutionerna M28V och Q30L i genotyp 1a, substitutionerna L28M/V, R30Q, L31V, Y93C i genotyp 1b och substitutionen M31V i genotyp 4, som ger resistens mot andra NS5A-hämmare. I allmänhet kan andra NS5A-substitutioner som ger resistens mot NS5A-hämmare även ge resistens mot elbasvir. NS5A-substitutioner som ger resistens mot elbasvir kan minska den antivirala aktiviteten hos andra NS5A-hämmare.

Grazoprevir är aktivt *in vitro* mot följande NS3-substitutioner i genotyp 1a som ger resistens mot andra NS3/4A-proteashämmare: 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 är aktivt *in vitro* mot följande NS3-substitutioner i genotyp 1b som ger resistens mot andra NS3/4A-proteashämmare: 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. Vissa NS3-substitutioner vid A156 och vid D168 ger minskad antiviral aktivitet av grazoprevir, liksom av andra NS3/4A-proteashämmare. De substitutioner som är associerade med resistens mot NS5B-hämmare påverkar inte aktiviteten av elbasvir eller grazoprevir.

Persistens hos resistensassocierade substitutioner

Persistensen hos aminosyrasubstitutioner i NS5A respektive NS3 uppkomna i samband med behandling med elbasvir och grazoprevir, bedömdes i fas 2- och fas 3-studier hos patienter infekterade med genotyp 1, vars virus hade en behandlingsutlöst resistensassocierad substitution i NS5A eller NS3, och för vilka det fanns tillgängliga data för minst 24 veckor efter behandling. Analysen gjordes med populationssekvensering (eller Sangersekvensering).

Viruspopulationer med behandlingsutlösta resistensassocierade substitutioner i NS5A var generellt mer persistenta än resistensassocierade substitutioner i NS3. Hos patienter infekterade med genotyp 1a kvarstod resistensassocierade substitutioner i NS5A i detekterbara nivåer vid uppföljning 12 veckor efter avslutad behandling hos 95 % (35/37) och hos 100 % (9/9) av patienter med 24 veckors uppföljning efter avslutad behandling. Motsvarande siffror för NS5A-resistens vid genotyp-1b infektion var 100 % (7/7) vid uppföljning vecka 12 och 100 % (3/3) vid vecka 24.

Hos patienter infekterade med genotyp 1a kvarstod resistensassocierade substitutioner i NS3 i detekterbara nivåer vid uppföljning vecka 24 hos 31 % (4/13). Hos patienter infekterade med genotyp 1b, kvarstod resistensassocierade substitutioner i NS3 i detekterbara nivåer vid uppföljning vecka 24 hos 50 % (1/2).

På grund av det begränsade antalet patienter infekterade med genotyp 4 med behandlingsutlösta resistensassocierade substitutioner i NS5A och NS3, kunde trender för persistens av behandlingsutlösta substitutioner i denna genotyp inte fastställas.

Den långsiktiga kliniska relevansen av ZEPATIER-associerad resistens är oklar.

Effekt på behandlingssvar av HCV-polymorfismer vid studiestart

I poolade analyser av patienter som uppnått kvarstående virologiskt svar (Sustained Virologic Response, SVR12) eller som uppfyllt kriterier för virologisk svikt, utvärderades prevalensen och inverkan av NS5A polymorfismer (inklusive M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D och Y93C/H/N) och NS3 polymorfismer (substitutioner vid position 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 och 175) som ger mer än 5-faldig minskning av elbasvirs respektive grazoprevirs antivirala aktivitet *in vitro*. De observerade skillnaderna i behandlingssvar per behandlingsregim i specifika patientpopulationer med eller utan NS5A eller NS3 polymorfismer vid studiestart sammanfattas i tabell 7.

Tabell 7: SVR hos genotyp 1a-, genotyp 1b- eller behandlingserfarna genotyp 4-infekterade patienter med NS5A eller NS3 polymorfismer vid studiestart

Patientpopulation	SVR12 per behandlingsregim			
	ZEPATIER, 12 veckor		ZEPATIER + RBV, 16 veckor	
	Patienter utan NS5A polymorfismer vid studiestart*, % (n/N)	Patienter med NS5A polymorfismer vid studiestart*, % (n/N)	Patienter utan NS5A polymorfismer vid studiestart*, % (n/N)	Patienter med NS5A polymorfismer vid studiestart*, % (n/N)
Genotyp 1a[†]	97 % (464/476)	53 % (16/30)	100 % (51/51)	100 % (4/4)
Genotyp 1b[‡]	99 %	92 %		

	SVR12 per behandlingsregim	
	ZEPATIER, 12 veckor	ZEPATIER + RBV, 16 veckor
	(259/260)	(36/39)
	Patienter utan NS3 polymorfismer vid studiestart[¶], % (n/N)	Patienter med NS3 polymorfismer vid studiestart[¶], % (n/N)
Genotyp 4 (behandlings- erfarna) [#]	86 % (25/29)	100 % (7/7)
<p>*NS5A polymorfismer (som ger >5-faldig minskning av elbasvirs aktivitet) inkluderade M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D och Y93C/H/N</p> <p>[†]Total prevalens av genotyp 1a-infekterade patienter med NS5A polymorfismer vid studiestart i den poolade analysen var 7 % (55/825)</p> <p>[‡]Total prevalens av genotyp 1b-infekterade patienter med NS5A polymorfismer vid studiestart i den poolade analysen var 14 % (74/540)</p> <p>[¶]NS3 polymorfismer som beaktades var aminosyrasubstitutioner vid position 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 eller 175.</p> <p>[#]Total prevalens av genotyp 4-infekterade patienter med NS3 polymorfismer vid studiestart i den poolade analysen var 19 % (7/36)</p>		

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten för elbasvir/grazoprevir (samtidigt administrerade som en fast doskombination: EBR/GZR) eller elbasvir + grazoprevir (samtidigt administrerade som enskilda läkemedel: EBR + GZR) utvärderades i 8 kliniska studier med vuxna och 1 pediatrik klinisk studie på cirka 2 000 patienter (se tabell 8).

Tabell 8: Studier utförda med ZEPATIER

Studie	Population	Studiearmar och varaktighet (Antal behandlade patienter)	Ytterligare information om studien
C-EDGE TN (dubbelblind)	GT 1, 4, 6 TN med eller utan cirros	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR* i 12 veckor (N=316) Placebo i 12 veckor (N=105) 	Placebokontrollerad studie i vilken försökspersoner randomiserades i förhållandet 3:1 till: EBR/GZR i 12 veckor (grupp med omedelbar behandling (ITG)) eller placebo i 12 veckor följt av öppen behandling med EBR/GZR i 12 veckor (grupp med fördröjd behandling (DTG))
C-EDGE COINFECTION (öppen)	GT 1, 4, 6 TN med eller utan cirros Samtidig HCV-/hiv-1-infektion	<ul style="list-style-type: none"> EBR/GZR i 12 veckor (N=218) 	

Studie	Population	Studiearmar och varaktighet (Antal behandlade patienter)	Ytterligare information om studien
C-SURFER (dubbelblind)	GT 1 TN eller TE med eller utan cirros Kronisk njursjukdom	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* i 12 veckor (N=122) • Placebo i 12 veckor (N=113) 	Placebokontrollerad studie på patienter med kronisk njursjukdom i stadium 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²) eller stadium 5 (eGFR <15 ml/min/1,73 m ²), inklusive patienter på hemodialys. Patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till en av följande behandlingsgrupper: EBR + GZR i 12 veckor (ITG) eller placebo i 12 veckor följt av öppen behandling med EBR/GZR i 12 veckor (DTG). Dessutom fick 11 patienter öppen behandling med EBR + GZR i 12 veckor (intensiv PK-arm).
C-WORTHY (öppen)	GT 1, 3 TN med eller utan cirros TE null responders med eller utan cirros TN med samtidig HCV-/hiv-1-infektion utan cirros	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* i 8, 12 eller 18 veckor (N=31, 136 respektive 63) • EBR* + GZR* + RBV[†] i 8, 12 eller 18 veckor (N=60, 152 respektive 65) 	Studie med flera armar och stadier. Patienter med GT 1b-infektion utan cirros randomiserades i förhållandet 1:1 till EBR + GZR med eller utan RBV i 8 veckor. TN patienter med GT 3-infektion utan cirros, randomiserades till EBR + GZR med RBV i 12 eller 18 veckor. TN patienter med GT 1-infektion med eller utan cirros (med eller utan samtidig HCV-/hiv-1-infektion) eller som var peg-IFN + RBV null responders, randomiserades till EBR + GZR med eller utan RBV i 8, 12 eller 18 veckor.
C-SCAPE (öppen)	GT 4, 6 TN utan cirros	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* i 12 veckor (N=14) • EBR* + GZR* + RBV[†] i 12 veckor (N=14) 	Patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till studiearmarna.
C-EDGE TE (öppen)	GT 1, 4, 6 TE med eller utan cirros och med eller utan samtidig HCV-/hiv-1-infektion	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR i 12 eller 16 veckor (N=105 respektive 105) • EBR/GZR + RBV[†] i 12 eller 16 veckor (N=104 respektive 106) 	Patienter randomiserades i förhållandet 1:1:1 till studiearmarna.
C-SALVAGE (öppen)	GT 1 TE behandlade med HCV-proteashämmare [‡] med eller utan cirros	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* + RBV[†] i 12 veckor (N=79) 	Patienter som hade sviktat på tidigare behandling med boceprevir, simeprevir eller telaprevir i kombination med peg-IFN + RBV fick EBR + GZR med RBV i 12 veckor

Studie	Population	Studiearmar och varaktighet (Antal behandlade patienter)	Ytterligare information om studien
C-EDGE COSTAR (dubbelblind)	GT 1, 4, 6 TN med eller utan cirros Opiatagonist-behandling	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR i 12 veckor (N=201) • Placebo i 12 veckor (N=100) 	Placebokontrollerad studie där patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till EBR/GZR i 12 veckor (ITG) eller placebo i 12 veckor följt av öppen behandling med EBR/GZR i 12 veckor (DTG). Patienter uteslöts inte eller måste inte avbryta studien baserat på positiv urinanalys för droger.
MK-5172A-079 (öppen)	GT 1, 4 TN eller TE pediatriska patienter	<ul style="list-style-type: none"> • EBR/GZR i 12 veckor (N=22) 	Icke-randomiserad, enarmad, öppen studie med behandlingsnaiva eller behandlingserfarna pediatrika patienter, inkluderande 22 patienter mellan 12 år och 18 år, med kronisk hepatit C (CHC) GT 1 eller 4-infektion utan cirros som fick EBR/GZR i 12 veckor.

GT = Genotyp

TN = Behandlingsnaiv

TE = Behandlingserfaren (svikt på tidigare behandling med interferon [IFN] eller peginterferon alfa [peg-IFN] med eller utan ribavirin (RBV) eller intolerant mot tidigare behandling)

*EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR/GZR = samtidigt administrerade som en fast doskombination EBR + GZR = samtidigt administrerade som separata enskilda läkemedel

[†]RBV administrerades vid en total dagsdos på 800 mg till 1 400 mg baserat på kroppsvikt (se avsnitt 4.2)

[‡]Svikt på tidigare behandling med boceprevir, telaprevir eller simeprevir i kombination med peg-IFN + RBV

Kvarstående virologiskt svar (SVR) var det primära effektmåttet i samtliga studier och definierades som HCV-RNA under den nedre kvantifieringsgränsen (LLOQ: 15 HCV RNA IE/ml förutom i C-WORTHY och C-SCAPE [25 HCV RNA IE/ml]) 12 veckor efter avslutad behandling (SVR12).

Hos patienter infekterade med genotyp 1b/annan genotyp 1-infektion, var medianåldern 55 år (intervall: 22 till 82), 61 % var män, 60 % var kaukasier, 20 % var svarta eller afroamerikaner, 6 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, 82 % var behandlingsnaiva patienter, 18 % var behandlingserfarna patienter. Genomsnittligt kroppsmasseindex (BMI) var 26 kg/m², 64 % hade HCV RNA nivåer över 800 000 IE/ml vid studiestart, 22 % hade cirros, 71 % hade icke-C/C IL28B alleler (CT eller TT), 18 % hade samtidig HCV/hiv-infektion.

Behandlingsresultat hos patienter infekterade med genotyp 1b-infektion behandlade med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor redovisas i tabell 9.

Tabell 9: SVR hos genotyp 1b[†]-infekterade patienter[¶]

Karakteristika vid studiestart	SVR
	EBR med GZR i 12 veckor (N=312)
Total SVR	96 % (301/312)
Utfall för patienter utan SVR	
Virologisk svikt under behandling*	0 % (0/312)
Relaps	1 % (4/312)
Övriga [‡]	2 % (7/312)
SVR baserat på cirrosstatus	
Icke-cirrotisk	95 % (232/243)
Cirrotisk	100 % (69/69)

[†]Inkluderar fyra patienter infekterade med genotyp 1 subtyper andra än 1a eller 1b.

[¶]Inkluderar patienter från C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY och C-SURFER.

*Inkluderar patienter med virologiskt genombrott.

[‡]Övriga inkluderar patienter som avbröt på grund av biverkning, uppföljningsbortfall eller som drog sig ur studien.

Hos genotyp 1a- infekterade patienter var medianåldern 54 år (intervall: 19 till 76), 71 % var män, 71 % var kaukasier, 22 % var svarta eller afroamerikaner, 9 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, 74 % var behandlingsnaiva patienter, 26 % var behandlingserfarna patienter. Genomsnittligt kroppsmasseindex (BMI) var 27 kg/m², 75 % hade HCV RNA nivåer över 800 000 IE/ml vid studiestart, 23 % hade cirros, 72 % hade icke-C/C IL28B alleler (CT eller TT), 30 % hade samtidig HCV/hiv-infektion.

Behandlingsresultat hos genotyp 1a- infekterade patienter behandlade med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor eller elbasvir/grazoprevir med ribavirin i 16 veckor redovisas i tabell 10.

Tabell 10: SVR hos genotyp 1a-infekterade patienter[¶]

Karakteristika vid studiestart	SVR	
	EBR med GZR 12 veckor N=519	EBR med GZR + RBV 16 veckor N=58
Total SVR	93 % (483/519)	95 % (55/58)
Utfall för patienter utan SVR		
Virologisk svikt under behandling*	1 % (3/519)	0 % (0/58)
Relaps	4 % (23/519)	0 % (0/58)
Övriga [‡]	2 % (10/519)	5 % (3/58)
SVR baserat på cirrosstatus		
Icke-cirrotisk	93 % (379/408)	92 % (33/36)
Cirrotisk	94 % (104/111)	100 % (22/22)
SVR baserat på förekomst av NS5A-resistensassocierade polymorfismer vid studiestart ^{†, §}		
Frånvaro	97 % (464/476)	100 % (51/51)
Förekomst	53 % (16/30)	100 % (4/4)
SVR baserat på HCV RNA vid studiestart		
≤800,000 IE/ml	98 % (135/138)	100 % (9/9)
>800,000 IE/ml	91 % (348/381)	94 % (46/49)

[¶]Inkluderar patienter från C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY och C-SURFER.

*Inkluderar patienter med virologiskt genombrott.

[‡]Övriga inkluderar patienter som avbröt på grund av biverkning, uppföljningsbortfall eller som drog sig ur studien.

[†]Inkluderar patienter med sekvensdata vid studiestart och som antingen uppnått SVR12 eller uppfyllt kriterier för virologisk svikt.

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

Hos genotyp 4- infekterade patienter var medianåldern 51 år (intervall: 28 till 75), 66 % var män, 88 % var kaukasier, 8 % var svarta eller afroamerikaner, 11 % var latinamerikaner eller av latinamerikanskt ursprung, 77 % var behandlingsnaiva patienter, 23 % var behandlingserfarna patienter. Genomsnittligt kroppsmasseindex (BMI) var 25 kg/m², 56 % hade HCV RNA nivåer över 800 000 IE/ml vid studiestart, 22 % hade cirros, 73 % hade icke-C/C IL28B alleler (CT eller TT), 40 % hade samtidig HCV/hiv-infektion.

Behandlingsresultat hos genotyp 4- infekterade patienter behandlade med elbasvir/grazoprevir i 12 veckor eller elbasvir/grazoprevir med ribavirin i 16 veckor redovisas i tabell 11.

Tabell 11: SVR hos genotyp 4-infekterade patienter[¶]

Karakteristika vid studiestart	SVR	
	EBR med GZR 12 veckor N=65	EBR med GZR + RBV 16 veckor N=8
Total SVR	94 % (61/65)	100 % (8/8)
Utfall för patienter utan SVR		
Virologisk svikt under behandling*	0 % (0/65)	0 % (0/8)
Relaps [†]	3 % (2/65)	0 % (0/8)
Övriga [‡]	3 % (2/65)	0 % (0/8)
SVR baserat på cirrosstatus		
Icke-cirrotisk [§]	96 % (51/53)	100 % (4/4)
Cirrotisk	83 % (10/12)	100 % (4/4)
SVR baserat på HCV RNA vid behandlingsstart		
≤800,000 IE/ml [‡]	93 % (27/29)	100 % (3/3)
>800,000 IE/ml [†]	94 % (34/36)	100 % (5/5)

[¶]Inkluderar patienter från C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE och C-SCAPE.

*Inkluderar patienter med virologiskt genombrott.

[†]Båda patienterna med relaps hade HCV RNA >800,000 IE/ml vid studiestart.

[‡]Båda patienterna som inte lyckats uppnå SVR av orsaker andra än virologisk svikt hade HCV RNA ≤800,000 IE/ml vid studiestart.

[§]Inkluderar 1 försöksperson med cirrosstatus "okänt" i C-SCAPE.

Klinisk studie med genotyp 1-infekterade patienter med avancerad kronisk njursjukdom

I studien C-SURFER uppnåddes total SVR hos 94 % (115/122) av patienter som fick EBR + GZR i 12 veckor.

Pediatrik population

Effekten av ZEPATIER utvärderades i en öppen klinisk studie på 22 pediatrika patienter, 12 år till under 18 år, som fick ZEPATIER i 12 veckor. HCV GT1a -infekterade personer med en eller flera resistensassocierade substitutioner i NS5A vid baslinjen uteslöts från deltagande i studien.

I denna studie behandlades behandlingsnaiva eller behandlingserfarna patienter, 12 år till under 18 år, med genotyp 1 eller 4 CHC, utan cirros, med ZEPATIER i 12 veckor. Medianåldern var 13,5 år (intervall: 12 till 17); 50 % var kvinnor; 95 % var vita; viktintervallet var 28,1 kg till 96,5 kg; 95,5 % hade genotyp 1 och 4,5 % hade genotyp 4; 63,6 % var behandlingsnaiva, 36,4 % var behandlingserfarna; 45,5 % hade HCV -RNA -nivåer vid baslinjen som var högre än 800 000 IE/ml. Den totala SVR12 -frekvensen var 100 % (22/22). Säkerheten, farmakokinetiken och effekten som observerades i denna studie var jämförbar med den som observerades hos vuxna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av elbasvir/grazoprevir till HCV-infekterade patienter förelåg maximal plasmakoncentration av elbasvir vid ett median-T_{max} på 3 timmar (intervall 3 till 6 timmar); maximal plasmakoncentration av grazoprevir förelåg vid ett median-T_{max} på 2 timmar (intervall 30 minuter till 3 timmar). Den absoluta biotillgängligheten för elbasvir skattas till 32 %. För grazoprevir varierade den absoluta biotillgängligheten efter en engångsdos om 200 mg från 15-27 % och efter multipla doser om 200 mg från 20-40 %.

Vid administrering av en engångsdos elbasvir/grazoprevir tillsammans med en fettrik (900 kcal, 500 kcal från fett) måltid till friska försökspersoner sjönk AUC_{0-inf} och C_{max} för elbasvir med cirka

11 % respektive 15 % medan AUC_{0-inf} och C_{max} ökade för grazoprevir cirka 1,5-faldigt respektive 2,8-faldigt jämfört med administrering i fasta. Dessa skillnader i exponeringen av elbasvir och grazoprevir är inte kliniskt relevanta och elbasvir/grazoprevir kan således tas utan hänsyn till mat.

Elbasvirs farmakokinetik är likartad hos friska försökspersoner och hos HCV-infekterade patienter. Exponeringen av oralt grazoprevir är cirka dubbelt så hög hos HCV-infekterade patienter som hos friska försökspersoner.

Baserat på den populationsfarmakokinetiska modelleringen hos icke-cirrotiska HCV-infekterade patienter var det geometriska medelvärdet för AUC_{0-24} och C_{max} vid steady state för 50 mg grazoprevir 2 180 nM•tim respektive 137 nM, och det geometriska medelvärdet för AUC_{0-24} och C_{max} vid steady state för 100 mg elbasvir var 1 860 nM•tim respektive 220 nM. Efter administrering av elbasvir/grazoprevir en gång dagligen till HCV-infekterade patienter uppnåddes steady state för grazoprevir och elbasvir inom cirka 6 dagar.

Distribution

Elbasvir och grazoprevir binds i hög grad (>99,9 % respektive 98,8 %) till humana plasmaproteiner. Både elbasvir och grazoprevir binds till humant serumalbumin och α -1-syra glykoprotein. Bindningen till plasmaproteiner förändras inte i någon betydelsefull grad hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Eliminering

Det geometriska medelvärdet för den apparenta terminala halveringstiden (% geometriskt medelvärde för variationskoefficienten) är cirka 24 (24 %) timmar med 50 mg elbasvir och cirka 31 (34 %) timmar med 100 mg grazoprevir hos HCV-infekterade patienter.

Metabolism

Elbasvir och grazoprevir elimineras delvis genom oxidativ metabolism, främst via CYP3A. Inga cirkulerande metaboliter av vare sig elbasvir eller grazoprevir påvisades i human plasma.

Utsöndring

Den primära eliminationsvägen för elbasvir och grazoprevir är via feces och nästan hela (>90 %) den radiomärkta dosen återvanns i feces jämfört med <1 % i urin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för elbasvir var ungefär dosproportionell över intervallet 5-100 mg en gång dagligen. Farmakokinetiken för grazoprevir ökade mer än dosproportionellt över intervallet 10-800 mg en gång dagligen hos HCV-infekterade patienter.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos icke-HCV-infekterade patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) som inte genomgick dialys ökade AUC-värden för elbasvir och grazoprevir med 86 % respektive 65 % jämfört med icke-HCV-infekterade patienter med normal njurfunktion (eGFR >80 ml/min/1,73 m²). Hos icke-HCV-infekterade patienter med dialysberoende grav njurfunktionsnedsättning var AUC-värden för elbasvir och grazoprevir oförändrade jämfört med patienter med normal njurfunktion. Koncentrationer av elbasvir var inte kvantifierbara i dialysatprover. Mindre än 0,5 % av grazoprevir återvanns i dialysat under en 4-timmars dialysbehandling.

I en populationsfarmakokinetisk analys var AUC för elbasvir och grazoprevir 25 % respektive 10 % högre hos dialysberoende patienter och 46 % respektive 40 % högre hos icke-dialysberoende patienter med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med AUC för elbasvir och grazoprevir hos patienter utan grav njurfunktionsnedsättning.

Nedsatt leverfunktion

Hos icke-HCV-infekterade patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A [CP-A], poäng 5-6) minskade AUC_{0-inf} för elbasvir med 40 % och AUC_{0-24} vid steady state för grazoprevir ökade med 70 % jämfört med matchade friska försökspersoner.

Hos icke-HCV-infekterade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B [CP-B], poäng 7-9) och gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C [CP-C], poäng 10-15) minskade AUC för elbasvir med 28 % respektive 12 % och AUC_{0-24} vid steady state för grazoprevir ökade 5-faldigt respektive 12-faldigt, jämfört med matchade friska försökspersoner (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Populationsfarmakokinetiska analyser av HCV-infekterade patienter i studier i fas 2 och 3 visade att AUC_{0-24} vid steady state för grazoprevir ökade med cirka 65 % hos HCV-infekterade patienter med kompenserad cirros (alla med CP-A) jämfört med HCV-infekterade icke-cirrotiska patienter medan AUC vid steady state för elbasvir var likartad (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Farmakokinetiken för elbasvir och grazoprevir har utvärderats hos 22 pediatrika patienter 12 år och äldre som fick en daglig dos ZEPATIER (50 mg elbasvir/100 mg grazoprevir). Elbasvir- och grazoprevir -exponeringar hos pediatrika patienter var jämförbara med dem som observerades hos vuxna.

Hos pediatrika patienter 12 år och äldre var det geometriska medelvärdet för elbasvir vid steady-state AUC_{0-24} och C_{max} vid 50 mg 2 410 nM•tim respektive 190 nM, och det geometriska medelvärdet för grazoprevir vid steady-state AUC_{0-24} och C_{max} vid 100 mg 1 450 nM•tim respektive 246 nM.

Äldre

I populationsfarmakokinetiska analyser skattas AUC för elbasvir och grazoprevir vara 16 % respektive 45 % högre hos patienter i åldern ≥ 65 år jämfört med patienter i åldern yngre än 65 år. Dessa förändringar är inte kliniskt relevanta och därför rekommenderas ingen dosjustering av elbasvir/grazoprevir baserat på ålder (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Kön

I populationsfarmakokinetiska analyser skattas AUC för elbasvir och grazoprevir vara 50 % respektive 30 % högre hos kvinnor jämfört med män. Dessa förändringar är inte kliniskt relevanta och därför rekommenderas ingen dosjustering av elbasvir/grazoprevir baserat på kön (se avsnitt 4.4).

Kroppsvikt/BMI

I populationsfarmakokinetiska analyser hade kroppsvikten ingen effekt på farmakokinetiken för elbasvir. AUC för grazoprevir beräknades vara 15 % högre hos en försöksperson som väger 53 kg jämfört med en försöksperson som väger 77 kg. Denna förändring är inte kliniskt relevant för grazoprevir. Därför rekommenderas ingen dosjustering av elbasvir/grazoprevir baserat på kroppsvikt/BMI (se avsnitt 4.4).

Etnisk tillhörighet

I populationsfarmakokinetiska analyser beräknades AUC för elbasvir och grazoprevir vara 15 % respektive 50 % högre hos asiater jämfört med kaukasier. Populationsfarmakokinetiska beräkningar av exponeringen av elbasvir och grazoprevir var jämförbara mellan kaukasier och svarta/afroamerikaner. Dessa förändringar är inte kliniskt relevanta och därför rekommenderas ingen dosjustering av elbasvir/grazoprevir baserat på etnisk tillhörighet (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker med grazoprevir eller elbasvir för människa. I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Karcinogenicitetsstudier för grazoprevir och elbasvir har inte utförts.

Embryofetal och postnatal utveckling

Elbasvir

Elbasvir gavs till råtta och kanin utan att framkalla oönskade effekter på embryofetal eller postnatal utveckling vid upp till de högsta testade doserna (cirka 9- och 17-faldigt högre än exponeringen hos människa, hos råtta respektive kanin). Elbasvir har visats passera placenta hos råtta och kanin. Elbasvir utsöndrades i mjölk hos lakterande råttor i koncentrationer 4-faldigt högre än den maternella plasmakoncentrationen.

Grazoprevir

Grazoprevir gavs till råtta och kanin utan att framkalla oönskade effekter på embryofetal eller postnatal utveckling vid upp till de högsta testade doserna (cirka 79- och 39-faldigt högre än exponeringen hos människa, hos råtta respektive kanin). Grazoprevir har visats passera placenta hos råtta och kanin. Grazoprevir utsöndrades i mjölk hos lakterande råttor i koncentrationer <1-faldigt högre än den maternella plasmakoncentrationen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Natriumlaurilsulfat
Vitamin E polyetylen glykolsuccinat
Kopovidon
Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Mannitol (E421)
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Natriumklorid
Koloidal, vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid
Triacetin
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Karnaubavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i en ytterkartong innehållande två (2) vikbara förpackningar, där varje vikbar förpackning innesluter 2 x 7-blisterkartor av aluminium, vilket ger totalt 28 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1119/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 juli 2016
Datum för den senaste förnyelsen: 06 maj 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmdragerade tabletter
elbasvir/grazoprevir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg elbasvir och 100 mg grazoprevir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och natrium.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1119/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ZEPATIER

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Vikbar förpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmdragerade tabletter
elbasvir/grazoprevir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 50 mg elbasvir och 100 mg grazoprevir.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos och natrium.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett.
14 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.
MÅN
TIS
ONS
TOR
FRE
LÖR
SÖN

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

MSD + logotyp

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1119/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ZEPATIER

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER LIMMAT PÅ VIKBAR FÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZEPATIER
elbasvir/grazoprevir
elbasvirum/grazoprevirum

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

MSD:s logotyp

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmdragerade tabletter elbasvir/grazoprevir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ZEPATIER är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar ZEPATIER
3. Hur du tar ZEPATIER
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ZEPATIER ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ZEPATIER är och vad det används för

Vad ZEPATIER är

ZEPATIER är ett läkemedel för behandling av virusinfektion som innehåller de aktiva substanserna elbasvir och grazoprevir.

Vad ZEPATIER används för

ZEPATIER används för att behandla långvarig hepatit C-infektion hos vuxna och barn från 12 års ålder som väger minst 30 kg.

Hur ZEPATIER verkar

Hepatit C är ett virus som infekterar levern. De aktiva substanserna i läkemedlet samverkar genom att blockera två viktiga proteiner som hepatit C-viruset behöver för att växa och föröka sig. Därmed kan infektionen avlägsnas permanent från kroppen.

ZEPATIER tas ibland tillsammans med ett annat läkemedel, ribavirin.

Det är mycket viktigt att du även läser bipacksedeln för de andra läkemedel som du tar med ZEPATIER. Om du har frågor om dina läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

2. Vad du behöver veta innan du tar ZEPATIER

Ta inte ZEPATIER:

- om du är allergisk mot elbasvir eller grazoprevir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har vissa måttliga eller allvarliga leverbesvär
- om du tar något av följande läkemedel:
 - rifampicin, ges vanligen mot tuberkulos
 - hiv-proteashämmare såsom atazanavir, darunavir, lopinavir, sakvinavir eller tipranavir
 - efavirenz eller etravirin mot hiv
 - elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat eller elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid mot hiv

- ciklosporin för att förhindra avstötning av organtransplantat eller för att behandla allvarliga inflammatoriska sjukdomar i ögon, njure, leder eller hud
- bosentan för pulmonell arteriell hypertension (lungsjukdom)
- karbamazepin eller fenytoin, används huvudsakligen mot epilepsianfall
- modafinil för att hålla dig vaken
- johannesört (*Hypericum perforatum*, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel) mot lätt nedstämdhet eller lindrig oro

Om du tar ZEPATIER tillsammans med ribavirin, se till att läsa avsnittet ”Ta inte” i bipacksedeln till ribavirin. Om du är osäker på någon information i bipacksedeln, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar ZEPATIER:

- om du har eller tidigare har haft en infektion med hepatit B-virus, eftersom läkaren då kan vilja följa upp dig mer noggrant
- om du någonsin har tagit något läkemedel för hepatit C
- om du har några andra leverproblem än hepatit C
- om du har genomgått levertransplantation
- om du har diabetes. Dina blodsockernivåer kan behöva kontrolleras noggrannare och/eller justering av dina diabetesläkemedel kan behövas efter att du har börjat ta ZEPATIER. Hos vissa diabetespatienter har blodsockernivåerna sjunkit (hypoglykemi) efter att behandling med läkemedel så som ZEPATIER har påbörjats.
- om du har något annat hälsoproblem.

Blodprover

Läkaren kommer att undersöka ditt blod före, under och efter din behandling med ZEPATIER.

Läkaren gör detta för att kunna:

- besluta om du ska ta ZEPATIER och hur länge
- besluta vilka andra läkemedel du ska ta tillsammans med ZEPATIER och hur länge
- kontrollera biverkningar
- kontrollera om behandlingen har haft effekt och du är fri från hepatit C
- kontrollera hur din lever fungerar – tala omedelbart om för läkaren om du får något av följande tecken på leverbesvär: aptitförlust, illamående eller kräkningar, trötthet eller kraftlöshet, gulfärgning av huden eller ögonvitorna, förändrad färg på avföringen. Om du utvecklar något av dessa problem kan läkaren vilja ta blodprover för att undersöka hur levern fungerar.

Barn

ZEPATIER är inte avsett för att behandla barn yngre än 12 år.

Andra läkemedel och ZEPATIER

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar (traditionella) växtbaserade läkemedel och naturläkemedel samt receptfria läkemedel. Gör en lista över dina läkemedel och visa den för läkaren eller apotekspersonalen när du får ett nytt läkemedel.

Det finns vissa läkemedel som du **inte får ta** med ZEPATIER. Se listan under ”Ta inte ZEPATIER om du tar något av följande läkemedel”.

Informera läkaren eller apotekspersonalen om du tar något av följande läkemedel:

- ketokonazol tabletter mot svampinfektioner
- takrolimus för att förhindra avstötning av organtransplantat
- dabigatran för att förhindra blodproppar
- rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin, simvastatin eller lovastatin för att sänka kolesterolhalten i blodet
- sunitinib för att behandla vissa cancerformer

- warfarin och andra likartade läkemedel som kallas vitamin K-antagonister för att tunna ut blodet. Din läkare kan behöva testa ditt blod oftare för att kontrollera blodets koaguleringsförmåga.

Din leverfunktion kan förbättras under behandling av hepatit C och kan då påverka andra läkemedel som bryts ner av levern. Din läkare kan därför behöva kontrollera andra läkemedel du tar och göra ändringar under behandling med ZEPATIER.

Läkaren kan behöva ändra din medicinering eller dosen av dina läkemedel.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkaren eller apotekspersonalen innan du tar ZEPATIER.

Graviditet och antikonception

Det är inte känt hur ZEPATIER kan påverka en graviditet. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

ZEPATIER med ribavirin

- Du får inte bli gravid om du tar ZEPATIER med ribavirin. Ribavirin kan vara mycket skadligt för foster. Detta innebär att du och din partner måste vidta särskilda försiktighetsåtgärder vid samlag om det är möjligt att du eller din partner kan bli gravid.
- Du eller din partner måste använda en effektiv preventivmetod under behandling med ZEPATIER tillsammans med ribavirin och under en tid efter att behandlingen har avslutats. Tala med läkaren om olika preventivmetoder som är lämpliga för dig.
- Om du eller din partner blir gravid under behandling med ZEPATIER i kombination med ribavirin eller under de påföljande månaderna, ska du omedelbart tala om det för läkaren.
- Det är mycket viktigt att du läser informationen om graviditet och preventivmetoder i bipacksedeln till ribavirin mycket noga. Det är viktigt att både män och kvinnor läser informationen.

Amning

Tala med läkare innan du tar ZEPATIER om du ammar. Det är inte känt om de två läkemedlen i ZEPATIER går över till bröstmjolk.

Om du tar ZEPATIER tillsammans med ribavirin, se till att läsa avsnittet ”Graviditet och amning” i bipacksedeln till detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller annat fordon och använd inte maskiner om du känner dig trött efter att ha tagit läkemedlet.

ZEPATIER innehåller laktos

ZEPATIER innehåller laktosmonohydrat. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

ZEPATIER innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 69,85 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per tablett. Detta motsvarar 3,5 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur du tar ZEPATIER

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar ZEPATIER om du någonsin har tagit något läkemedel för hepatit C eller om du har något annat hälsoproblem.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är **en tablett en gång dagligen** med eller utan mat. Läkaren kommer att tala om under hur många veckor du ska ta ZEPATIER.

Svälj tabletten hel med eller utan mat. Tabletten får inte tuggas, krossas eller delas. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du har problem att svälja tabletter.

Om du har tagit för stor mängd av ZEPATIER

Kontakta omedelbart läkare om du har tagit för stor mängd av ZEPATIER. Ta med läkemedelsförpackningen så att du kan visa vad du har tagit.

Om du har glömt att ta ZEPATIER

Det är viktigt att du inte glömmet en dos av detta läkemedel. Om du glömmet en dos, räkna ut hur lång tid som har gått sedan du skulle ha tagit ZEPATIER:

- Om det har gått mindre än 16 timmar sedan du skulle ha tagit dosen ska du ta den glömda dosen så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Om det har gått mer än 16 timmar sedan du skulle ha tagit dosen ska du inte ta den glömda dosen. Vänta och ta nästa dos vid den vanliga tiden.
- Ta inte dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Sluta inte att ta ZEPATIER

Sluta inte att ta detta läkemedel om inte läkaren säger åt dig att göra det. Det är mycket viktigt att du fullföljer hela behandlingen. Det ger läkemedlet de bästa förutsättningarna att behandla din hepatit C-infektion.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan uppträda vid användning av detta läkemedel:

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du märker någon av följande biverkningar.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- trötthetskänsla (fatigue)
- huvudvärk.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- illamående
- kraftlöshet eller orkeslöshet (asteni)
- klåda
- diarré
- sömnsvårigheter (insomni)
- ledsmärta eller värkande, svullna leder
- förstoppning
- yrsel
- aptitförlust
- irritabilitet
- muskelvärk
- magont
- onormalt håravfall eller uttunning av håret
- nervositet (ångest)
- depression
- muntorrhet

- kräkningar.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- onormalt svar på leverfunktionstester

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ZEPATIER ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **De aktiva substanserna är:** elbasvir och grazoprevir. En filmdragerad tablett innehåller 50 mg elbasvir och 100 mg grazoprevir.

- **Övriga innehållsämnen är**

Tablettkärna:

Natriumlaurilsulfat, vitamin E polyetylen glykolsuccinat, kopovidon, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, mannitol (E421), laktosmonohydrat, kroskarmellosnatrium, natriumklorid, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat.

Filmdragering:

Laktosmonohydrat, hypromellos, titandioxid, triacetin, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172), karnaubavax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

De filmdragerade tablettarna är beige, ovala, präglade med ”770” på ena sidan och släta på den andra. Tablettarna är 21 mm långa och 10 mm breda.

Tablettarna är förpackade i en ytterkartong innehållande två vikbara förpackningar, där varje vikbar förpackning innesluter 2 x 7- blisterkartor av aluminium. Varje kartong innehåller totalt 28 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

BE/LU

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@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.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

DK

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

DE

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

EE

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

EL

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

ES

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

FR

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

HR

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

LT

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

HU

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

MT

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

NL

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

NO

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

AT

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

PL

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

PT

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

RO

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

SI

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

IE

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

SK

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

IS

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

FI

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

IT

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

SE

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

CY

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

UK (Northern Ireland)

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

LV

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.