

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

ZEPATIER 50 mg/100 mg filmdrasjerte tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

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

### Hjelpestoffer med kjent effekt

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Tablett, filmdrasjert.

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

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon**

ZEPATIER er indisert til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

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

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

#### Dosering

Den anbefalte dosen er én tablett én gang daglig.

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

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

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

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

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

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

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

#### *Eldre*

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresykdom (ESRD)*

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

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

Sikkerhet og effekt av ZEPATIER er ikke fastslått hos levertransplanterte.

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av ZEPATIER hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

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

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

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

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

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

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Økninger i ALAT

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

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

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

#### Genotypespesifikk aktivitet

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

#### Gjentatt behandling

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

#### Interaksjoner med legemidler

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

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

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

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

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

#### Bruk hos pasienter med diabetes

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

#### Pediatrik populasjon

ZEPATIER er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år fordi sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått i denne populasjonen.

#### Hjelpetoffer

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

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

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Mulig effekt av andre legemidler på ZEPATIER

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

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

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

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

### Mulig effekt av ZEPATIER på andre legemidler

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

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

### Pasienter som blir behandlet med vitamin K-antagonister

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

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

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

### Interaksjoner mellom ZEPATIER og andre legemidler

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

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

**Tabell 2: Interaksjoner og doseringsanbefalinger med andre legemidler**

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemidelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> eller C <sub>24</sub> (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
-------------------------------------	--	--

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> eller C <sub>24</sub> (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
<b>LEGEMIDLER MOT SYRERELATERTE LIDELSER</b>		
<i>H<sub>2</sub>-reseptorantagonister</i>		
Famotidin (20 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose) / grazoprevir (100 mg enkeltdose)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,92; 1,18) C <sub>max</sub> 1,11 (0,98; 1,26) C <sub>24</sub> 1,03 (0,91; 1,17)  ↔ Grazoprevir AUC 1,10 (0,95; 1,28) C <sub>max</sub> 0,89 (0,71; 1,11) C <sub>24</sub> 1,12 (0,97; 1,30)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Protonpumpehemmere</i>		
Pantoprazol (40 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg enkeltdose) / grazoprevir (100 mg enkeltdose)	↔ Elbasvir AUC 1,05 (0,93; 1,18) C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,14) C <sub>24</sub> 1,03 (0,92; 1,17)  ↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,96; 1,30) C <sub>max</sub> 1,10 (0,89; 1,37) C <sub>24</sub> 1,17 (1,02; 1,34)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Antacida</i>		
Aluminium- eller magnesiumhydroksid, kalsiumkarbonat	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir	Ingen dosejustering er nødvendig.
<b>ANTIARYTMIKA</b>		
Digoksin (0,25 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	↔ Digoksin AUC 1,11 (1,02; 1,22) C <sub>max</sub> 1,47 (1,25; 1,73)  (P-gp-hemming)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>		
Dabigatraneteksilat	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Dabigatran  (P-gp-hemming)	Konsentrasjoner av dabigatran kan øke ved samtidig administrering med elbasvir, med mulig økt blødningsrisiko. Klinisk overvåking og laboratorieprøver anbefales.
Vitamin K-antagonister	Interaksjon ikke studert.	Nøye overvåking av INR er anbefalt ved bruk av alle typer vitamin K-antagonister. Dette på grunn av forandringer i leverfunksjonen ved behandling med Zepatier.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Karbamazepin Fenytoin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (CYP3A- eller P-gp-induksjon)	Samtidig administrering er kontraindisert.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Ketokonazol		
(400 mg oralt én gang daglig) / elbasvir (50 mg enkeltdose)	↔ Elbasvir AUC 1,80 (1,41; 2,29) C <sub>max</sub> 1,29 (1,00; 1,66) C <sub>24</sub> 1,89 (1,37; 2,60)	Samtidig administrering anbefales ikke.

<b>Legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> eller C<sub>24</sub> (sannsynlig interaksjonsmekanisme)</b>	<b>Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER</b>
(400 mg oralt én gang daglig) / grazoprevir (100 mg enkeltdose)	↑ Grazoprevir AUC 3,02 (2,42; 3,76) C <sub>max</sub> 1,13 (0,77; 1,67)  (CYP3A-hemming)	
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLE LEGEMIDLER</b>		
<b>Rifampicin</b>		
(600 mg i.v. enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose)	↔ Elbasvir AUC 1,22 (1,06; 1,40) C <sub>max</sub> 1,41 (1,18; 1,68) C <sub>24</sub> 1,31 (1,12; 1,53)	Samtidig administrering er kontraindisert.
(600 mg i.v. enkeltdose) / grazoprevir (200 mg enkeltdose)	↑ Grazoprevir AUC 10,21 (8,68; 12,00) C <sub>max</sub> 10,94 (8,92; 13,43) C <sub>24</sub> 1,77 (1,40; 2,24)  (OATP1B-hemming)	
(600 mg oral enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose)	↔ Elbasvir AUC 1,17 (0,98; 1,39) C <sub>max</sub> 1,29 (1,06; 1,58) C <sub>24</sub> 1,21 (1,03; 1,43)	
(600 mg oral enkeltdose) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↑ Grazoprevir AUC 8,35 (7,38; 9,45) C <sub>max</sub> 6,52 (5,16; 8,24) C <sub>24</sub> 1,31 (1,12; 1,53)  (OATP1B-hemming)	
(600 mg oralt én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ Grazoprevir AUC 0,93 (0,75; 1,17) C <sub>max</sub> 1,16 (0,82; 1,65) C <sub>24</sub> 0,10 (0,07; 0,13)  (OATP1B-hemming og CYP3A-induksjon)	
<b>ANTIASTMATIKA</b>		
Montelukast (10 mg enkeltdose) / grazoprevir (200 mg enkeltdose)	↔ Montelukast AUC 1,11 (1,01; 1,20) C <sub>max</sub> 0,92 (0,81; 1,06) C <sub>24</sub> 1,39 (1,25; 1,56)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<b>ENDOTELINANTAGONISTER</b>		
Bosentan	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (CYP3A- eller P-gp-induksjon)	Samtidig administrering er kontraindisert.
<b>ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HCV</b>		
Sofosbuvir (400 mg enkeltdose sofosbuvir) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ Sofosbuvir AUC 2,43 (2,12; 2,79) C <sub>max</sub> 2,27 (1,72; 2,99)  ↔ GS-331007 AUC 1,13 (1,05; 1,21) C <sub>max</sub> 0,87 (0,78; 0,96) C <sub>24</sub> 1,53 (1,43; 1,63)	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> eller C <sub>24</sub> (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
<b>NATURMIDLER/NATURLEGEMIDLER</b>		
Johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (CYP3A- eller P-gp-induksjon)	Samtidig administrering er kontraindisert.
<b>ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HBV OG HIV: NUKLEOSID- OG NUKLEOTIDREVERSTRANSKRIPASEHEMMERE</b>		
Tenofovirdisoproksilfumarat		
(300 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	↔ Elbasvir AUC 0,93 (0,82; 1,05) C <sub>max</sub> 0,88 (0,77; 1,00) C <sub>24</sub> 0,92 (0,18; 1,05)  ↔ Tenofovir AUC 1,34 (1,23; 1,47) C <sub>max</sub> 1,47 (1,32; 1,63) C <sub>24</sub> 1,29 (1,18; 1,41)	Ingen dosejustering er nødvendig.
(300 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ Grazoprevir AUC 0,86 (0,55; 1,12) C <sub>max</sub> 0,78 (0,51; 1,18) C <sub>24</sub> 0,89 (0,78; 1,01)  ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,09; 1,28) C <sub>max</sub> 1,14 (1,04; 1,25) C <sub>24</sub> 1,24 (1,10; 1,39)	
(300 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (100 mg én gang daglig)	↔ Tenofovir AUC 1,27 (1,20; 1,35) C <sub>max</sub> 1,14 (0,95; 1,36) C <sub>24</sub> 1,23 (1,09; 1,40)	
Lamivudin Abakavir Entekavir	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↔ Elbasvir ↔ Grazoprevir ↔ Lamivudin ↔ Abakavir ↔ Entekavir	Ingen dosejustering er nødvendig.
Emtricitabin (200 mg én gang daglig)	Interaksjon studert med elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirdisoproksilfumarat (fast dosekombinasjon)  ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C <sub>max</sub> 0,96 (0,90; 1,02) C <sub>24</sub> 1,19 (1,13; 1,25)	Ingen dosejustering er nødvendig.



Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> eller C <sub>24</sub> (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
<b>ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HIV: PROTEASEHEMMERE</b>		
Atazanavir/ritonavir		
(300 mg én gang daglig) / ritonavir (100 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	↑ Elbasvir AUC 4,76 (4,07; 5,56) C <sub>max</sub> 4,15 (3,46; 4,97) C <sub>24</sub> 6,45 (5,51; 7,54)  (kombinasjon av mekanismer, inkludert CYP3A-hemming)  ↔ Atazanavir AUC 1,07 (0,98; 1,17) C <sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) C <sub>24</sub> 1,15 (1,02; 1,29)	Samtidig administrering er kontraindisert.
(300 mg én gang daglig) / ritonavir (100 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↑ Grazoprevir AUC 10,58 (7,78; 14,39) C <sub>max</sub> 6,24 (4,42; 8,81) C <sub>24</sub> 11,64 (7,96; 17,02)  (kombinasjon av OATP1B- og CYP3A-hemming)  ↔ Atazanavir AUC 1,43 (1,30; 1,57) C <sub>max</sub> 1,12 (1,01; 1,24) C <sub>24</sub> 1,23 (1,13; 2,34)	
Darunavir/ritonavir		
(600 mg to ganger daglig) / ritonavir (100 mg to ganger daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	↔ Elbasvir AUC 1,66 (1,35; 2,05) C <sub>max</sub> 1,67 (1,36; 2,05) C <sub>24</sub> 1,82 (1,39; 2,39)  ↔ Darunavir AUC 0,95 (0,86; 1,06) C <sub>max</sub> 0,95 (0,85; 1,05) C <sub>12</sub> 0,94 (0,85; 1,05)	Samtidig administrering er kontraindisert.
(600 mg to ganger daglig) / ritonavir (100 mg to ganger daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↑ Grazoprevir AUC 7,50 (5,92; 9,51) C <sub>max</sub> 5,27 (4,04; 6,86) C <sub>24</sub> 8,05 (6,33; 10,24)  (kombinasjon av OATP1B- og CYP3A-hemming)  ↔ Darunavir AUC 1,11 (0,99; 1,24) C <sub>max</sub> 1,10 (0,96; 1,25) C <sub>12</sub> 1,00 (0,85; 1,18)	

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> eller C <sub>24</sub> (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
<b>Lopinavir/ritonavir</b>		
(400 mg to ganger daglig) / ritonavir (100 mg to ganger daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	↑ Elbasvir AUC 3,71 (3,05; 4,53) C <sub>max</sub> 2,87 (2,29; 3,58) C <sub>24</sub> 4,58 (3,72; 5,64)  (kombinasjon av mekanismer, inkludert CYP3A-hemming)  ↔ Lopinavir AUC 1,02 (0,93; 1,13) C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,13) C <sub>12</sub> 1,07 (0,97; 1,18)	Samtidig administrering er kontraindisert.
(400 mg to ganger daglig) / ritonavir (100 mg to ganger daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↑ Grazoprevir AUC 12,86 (10,25; 16,13) C <sub>max</sub> 7,31 (5,65; 9,45) C <sub>24</sub> 21,70 (12,99; 36,25)  (kombinasjon av OATP1B- og CYP3A-hemming)  ↔ Lopinavir AUC 1,03 (0,96; 1,16) C <sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,08) C <sub>12</sub> 0,97 (0,81; 1,15)	
Sakinavir/ritonavir Tipranavir/ritonavir Atazanavir	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↑ Grazoprevir  (kombinasjon av mekanismer, inkludert CYP3A-hemming)	Samtidig administrering er kontraindisert.
<b>ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HIV: IKKE-NUKLEOSID-HIV-REVERSTRANSKRIPASEHEMMERE</b>		
<b>Efavirenz</b>		
(600 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	↓ Elbasvir AUC 0,46 (0,36; 0,59) C <sub>max</sub> 0,55 (0,41; 0,73) C <sub>24</sub> 0,41 (0,28; 0,59)  (CYP3A- eller P-gp-induksjon)  ↔ Efavirenz AUC 0,82 (0,78; 0,86) C <sub>max</sub> 0,74 (0,67; 0,82) C <sub>24</sub> 0,91 (0,87; 0,96)	Samtidig administrering er kontraindisert.
(600 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↓ Grazoprevir AUC 0,17 (0,13; 0,24) C <sub>max</sub> 0,13 (0,09; 0,19) C <sub>24</sub> 0,31 (0,25; 0,38)  (CYP3A- eller P-gp-induksjon)  ↔ Efavirenz AUC 1,00 (0,96; 1,05) C <sub>max</sub> 1,03 (0,99; 1,08) C <sub>24</sub> 0,93 (0,88; 0,98)	

<b>Legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> eller C<sub>24</sub> (sannsynlig interaksjonsmekanisme)</b>	<b>Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER</b>
Etravirin	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (CYP3A- eller P-gp-induksjon)	Samtidig administrering er kontraindisert.
Rilpivirin (25 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,15) C <sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,16) C <sub>24</sub> 1,04 (0,98; 1,11)  ↔ Grazoprevir AUC 0,98 (0,89; 1,07) C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) C <sub>24</sub> 1,00 (0,93; 1,07)  ↔ Rilpivirin AUC 1,13 (1,07; 1,20) C <sub>max</sub> 1,07 (0,97; 1,17) C <sub>24</sub> 1,16 (1,09; 1,23)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<b>ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HIV: INTEGRASEHEMMERE (INSTI [«INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITORS»])</b>		
Dolutegravir (50 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,04) C <sub>max</sub> 0,97 (0,89; 1,05) C <sub>24</sub> 0,98 (0,93; 1,03)  ↔ Grazoprevir AUC 0,81 (0,67; 0,97) C <sub>max</sub> 0,64 (0,44; 0,93) C <sub>24</sub> 0,86 (0,79; 0,93)  ↔ Dolutegravir AUC 1,16 (1,00; 1,34) C <sub>max</sub> 1,22 (1,05; 1,40) C <sub>24</sub> 1,14 (0,95; 1,36)	Ingen dosejustering er nødvendig.
Raltegravir (400 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose)	↔ Elbasvir AUC 0,81 (0,57; 1,17) C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,29) C <sub>24</sub> 0,80 (0,55; 1,16)  ↔ Raltegravir AUC 1,02 (0,81; 1,27) C <sub>max</sub> 1,09 (0,83; 1,44) C <sub>12</sub> 0,99 (0,80; 1,22)	Ingen dosejustering er nødvendig.
(400 mg to ganger daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ Grazoprevir AUC 0,89 (0,72; 1,09) C <sub>max</sub> 0,85 (0,62; 1,16) C <sub>24</sub> 0,90 (0,82; 0,99)  ↔ Raltegravir AUC 1,43 (0,89; 2,30) C <sub>max</sub> 1,46 (0,78; 2,73) C <sub>12</sub> 1,47 (1,08; 2,00)	

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> eller C <sub>24</sub> (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
<b>ANTIVIRALE LEGEMIDLER MOT HIV: ANDRE</b>		
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviridisoproksilfumarat (fast dosekombinasjon)		
elvitegravir (150 mg én gang daglig) / kobicistat (150 mg én gang daglig) / emtricitabin (200 mg én gang daglig) / tenofoviridisoproksilfumarat (300 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (100 mg én gang daglig)	↑ Elbasvir AUC 2,18 (2,02; 2,35) C <sub>max</sub> 1,91 (1,77; 2,05) C <sub>24</sub> 2,38 (2,19; 2,60)  (CYP3A- og OATP1B-hemming)  ↑ Grazoprevir AUC 5,36 (4,48; 6,43) C <sub>max</sub> 4,59 (3,70; 5,69) C <sub>24</sub> 2,78 (2,48; 3,11)  (CYP3A- og OATP1B-hemming)  ↔ Elvitegravir AUC 1,10 (1,00; 1,21) C <sub>max</sub> 1,02 (0,93; 1,11) C <sub>24</sub> 1,31 (1,11; 1,55)  ↔ Kobicistat AUC 1,49 (1,42; 1,57) C <sub>max</sub> 1,39 (1,29; 1,50)  ↔ Emtricitabin AUC 1,07 (1,03; 1,10) C <sub>max</sub> 0,96 (0,90; 1,02) C <sub>24</sub> 1,19 (1,13; 1,25)  ↔ Tenofovir AUC 1,18 (1,13; 1,24) C <sub>max</sub> 1,25 (1,14; 1,37) C <sub>24</sub> 1,20 (1,15; 1,26)	Samtidig administrering med ZEPATIER er kontraindisert.
<b>HMG-CoA-REDUKTASEHEMMERE</b>		
Atorvastatin		
(20 mg enkeltdose) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↑ Atorvastatin AUC 3,00 (2,42; 3,72) C <sub>max</sub> 5,66 (3,39; 9,45)  (primært pga. BCRP-hemming i tarm)  ↔ Grazoprevir AUC 1,26 (0,97; 1,64) C <sub>max</sub> 1,26 (0,83; 1,90) C <sub>24</sub> 1,11 (1,00; 1,23)	Dosen av atorvastatin bør ikke overskride en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrering med ZEPATIER.
(10 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↑ Atorvastatin AUC 1,94 (1,63; 2,33) C <sub>max</sub> 4,34 (3,10; 6,07) C <sub>24</sub> 0,21 (0,17; 0,26)	

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

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> eller C <sub>24</sub> (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
Pravastatin (40 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<p>↔ Pravastatin AUC 1,33 (1,09; 1,64) C<sub>max</sub> 1,28 (1,05; 1,55)</p> <p>↔ Elbasvir AUC 0,98 (0,93; 1,02) C<sub>max</sub> 0,97 (0,89; 1,05) C<sub>24</sub> 0,97 (0,92; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,24 (1,00; 1,53) C<sub>max</sub> 1,42 (1,00; 2,03) C<sub>24</sub> 1,07 (0,99; 1,16)</p>	Ingen dosejustering er nødvendig.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciklosporin (400 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,98 (1,84; 2,13) C<sub>max</sub> 1,95 (1,84; 2,07) C<sub>24</sub> 2,21 (1,98; 2,47)</p> <p>↑ Grazoprevir AUC 15,21 (12,83; 18,04) C<sub>max</sub> 17,00 (12,94; 22,34) C<sub>24</sub> 3,39 (2,82; 4,09)</p> <p>(delvis pga. OATP1B- og CYP3A-hemming)</p> <p>↔ Ciklosporin AUC 0,96 (0,90; 1,02) C<sub>max</sub> 0,90 (0,85; 0,97) C<sub>12</sub> 1,00 (0,92; 1,08)</p>	Samtidig administrering er kontraindisert.
Mykofenolatmofetil (1000 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,07 (1,00; 1,14) C<sub>max</sub> 1,07 (0,98; 1,16) C<sub>24</sub> 1,05 (0,97; 1,14)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,74 (0,60; 0,92) C<sub>max</sub> 0,58 (0,42; 0,82) C<sub>24</sub> 0,97 (0,89; 1,06)</p> <p>↔ Mykofenolsyre AUC 0,95 (0,87; 1,03) C<sub>max</sub> 0,85 (0,67; 1,07)</p>	Ingen dosejustering er nødvendig.

Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> eller C <sub>24</sub> (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
Prednison (40 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,17 (1,11; 1,24) C<sub>max</sub> 1,25 (1,16; 1,35) C<sub>24</sub> 1,04 (0,97; 1,12)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,09 (0,95; 1,25) C<sub>max</sub> 1,34 (1,10; 1,62) C<sub>24</sub> 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ Prednison AUC 1,08 (1,00; 1,17) C<sub>max</sub> 1,05 (1,00; 1,10)</p> <p>↔ Prednisolon AUC 1,08 (1,01; 1,16) C<sub>max</sub> 1,04 (0,99; 1,09)</p>	Ingen dosejustering er nødvendig.
Takrolimus (2 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,97 (0,90; 1,06) C<sub>max</sub> 0,99 (0,88; 1,10) C<sub>24</sub> 0,92 (0,83; 1,02)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 1,12 (0,97; 1,30) C<sub>max</sub> 1,07 (0,83; 1,37) C<sub>24</sub> 0,94 (0,87; 1,02)</p> <p>↑ Takrolimus AUC 1,43 (1,24; 1,64) C<sub>max</sub> 0,60 (0,52; 0,69) C<sub>12</sub> 1,70 (1,49; 1,94)</p> <p>(CYP3A-hemming)</p>	Ved samtidig administrering anbefales hyppig overvåking av takrolimuskonsentrasjonen i fullblod, endringer i nyrefunksjonen, og mulige takrolimusassosierte bivirkninger ved oppstart. Nøye overvåking og potensiell dosejustering av takrolimus kan være nødvendig under behandlingen, siden konsentrasjonen av takrolimus kan synke på grunn av clearance av HCV.
<b>KINASEHEMMERE</b>		
Sunitinib	<p>Interaksjon ikke studert.</p> <p><i>Forventet:</i> ↑ Sunitinib</p> <p>(muligens pga. BCRP-hemming i tarm)</p>	Samtidig administrering av ZEPATIER med sunitinib kan øke konsentrasjonen av sunitinib, noe som medfører en økt risiko for sunitinibassosierte bivirkninger. Brukes med forsiktighet. Dosejustering av sunitinib kan være nødvendig.
<b>SUBSTITUSJONSBEHANDLING VED OPIATAVHENGIGHET</b>		
Buprenorfin/nalokson		
(8 mg/2 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose)	<p>↔ Elbasvir AUC 1,22 (0,98; 1,52) C<sub>max</sub> 1,13 (0,87; 1,46) C<sub>24</sub> 1,22 (0,99; 1,51)</p> <p>↔ Buprenorfin AUC 0,98 (0,89; 1,08) C<sub>max</sub> 0,94 (0,82; 1,08) C<sub>24</sub> 0,98 (0,88; 1,09)</p> <p>↔ Nalokson AUC 0,88 (0,76; 1,02) C<sub>max</sub> 0,85 (0,66; 1,09)</p>	Ingen dosejustering er nødvendig.

<b>Legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>12</sub> eller C<sub>24</sub> (sannsynlig interaksjonsmekanisme)</b>	<b>Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER</b>
(8–24 mg / 2–6 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<p>↔ Grazoprevir AUC 0,80 (0,53; 1,22) C<sub>max</sub> 0,76 (0,40; 1,44) C<sub>24</sub> 0,69 (0,54; 0,88)</p> <p>↔ Buprenorfin AUC 0,98 (0,81; 1,19) C<sub>max</sub> 0,90 (0,76; 1,07)</p>	
<b>Metadon</b>		
(20–120 mg én gang daglig) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	<p>↔ R-metadon AUC 1,03 (0,92; 1,15) C<sub>max</sub> 1,07 (0,95; 1,20) C<sub>24</sub> 1,10 (0,96; 1,26)</p> <p>↔ S-metadon AUC 1,09 (0,94; 1,26) C<sub>max</sub> 1,09 (0,95; 1,25) C<sub>24</sub> 1,20 (0,98; 1,47)</p>	Ingen dosejustering er nødvendig.
(20–150 mg én gang daglig) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<p>↔ R-metadon AUC 1,09 (1,02; 1,17) C<sub>max</sub> 1,03 (0,96; 1,11)</p> <p>↔ S-metadon AUC 1,23 (1,12; 1,35) C<sub>max</sub> 1,15 (1,07; 1,25)</p>	
<b>ORALE ANTIKONSEPTIVA</b>		
<b>Etinyløstradiol (EE) / Levonorgestrel (LNG)</b>		
(0,03 mg EE / 0,15 mg LNG enkeltdose) / elbasvir (50 mg én gang daglig)	<p>↔ EE AUC 1,01 (0,97; 1,05) C<sub>max</sub> 1,10 (1,05; 1,16)</p> <p>↔ LNG AUC 1,14 (1,04; 1,24) C<sub>max</sub> 1,02 (0,95; 1,08)</p>	Ingen dosejustering er nødvendig.
(0,03 mg EE / 0,15 mg LNG enkeltdose) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	<p>↔ EE AUC 1,10 (1,05; 1,14) C<sub>max</sub> 1,05 (0,98; 1,12)</p> <p>↔ LNG AUC 1,23 (1,15; 1,32) C<sub>max</sub> 0,93 (0,84; 1,03)</p>	
<b>FOSFATBINDERE</b>		
Kalsiumacetat (2668 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose) / grazoprevir (100 mg enkeltdose)	<p>↔ Elbasvir AUC 0,92 (0,75; 1,14) C<sub>max</sub> 0,86 (0,71; 1,04) C<sub>24</sub> 0,87 (0,70; 1,09)</p> <p>↔ Grazoprevir AUC 0,79 (0,68; 0,91) C<sub>max</sub> 0,57 (0,40; 0,83) C<sub>24</sub> 0,77 (0,61; 0,99)</p>	Ingen dosejustering er nødvendig.



Legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivåer. Gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall) for AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>12</sub> eller C <sub>24</sub> (sannsynlig interaksjonsmekanisme)	Anbefaling vedrørende samtidig administrering med ZEPATIER
Sevelamercarbonat (2400 mg enkeltdose) / elbasvir (50 mg enkeltdose) / grazoprevir (100 mg enkeltdose)	↔ Elbasvir AUC 1,13 (0,94; 1,37) C <sub>max</sub> 1,07 (0,88; 1,29) C <sub>24</sub> 1,22 (1,02; 1,45)  ↔ Grazoprevir AUC 0,82 (0,68; 0,99) C <sub>max</sub> 0,53 (0,37; 0,76) C <sub>24</sub> 0,84 (0,71; 0,99)	
<b>SEDATIVA</b>		
Midazolam (2 mg enkeltdose) / grazoprevir (200 mg én gang daglig)	↔ Midazolam AUC 1,34 (1,29; 1,39) C <sub>max</sub> 1,15 (1,01; 1,31)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<b>STIMULERENDE LEGEMIDLER</b>		
Modafinil	Interaksjon ikke studert. <i>Forventet:</i> ↓ Elbasvir ↓ Grazoprevir  (CYP3A- eller P-gp-induksjon)	Samtidig administrering er kontraindisert.

### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

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

#### Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

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

#### Graviditet

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

#### Amming

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

## Fertilitet

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

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

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

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

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

#### Bivirkninger i tabellform

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

**Tabell 3: Bivirkninger identifisert med ZEPATIER\***

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

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

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### *Unormale laboratorieverdier*

Forandringer i utvalgte laboratorieverdier er vist i tabell 4.

**Tabell 4: Utvalgte unormale behandlingsrelaterte laboratorieverdier**

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

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

<sup>†</sup>ULN: Øvre normalverdi i følge testlaboratoriet.

##### Sene økninger i serum-ALAT

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

## Pediatriisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

### Virkningsmekanisme

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

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

Grazoprevir er en hemmer av HCV-NS3/4A-protease som er nødvendig for den proteolytiske spaltningen av HCV-kodet polyprotein (til modne former av NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- og NS5B-proteiner), og er essensiell for viral replikasjon. I en biokjemisk analyse hemmet grazoprevir den proteolytiske aktiviteten av de rekombinante NS3/4A-proteaseenzymene fra HCV-genotypene 1a, 1b, 3 og 4a, med IC<sub>50</sub>-verdier fra 4 til 690 pM.

### Antiviral aktivitet

EC<sub>50</sub>-verdiene for elbasvir og grazoprevir i forhold til fullengde- eller kimære replikoner som koder NS5A- eller NS3-sekvenser fra referansesekvenser og kliniske isolater, er presentert i tabell 5.

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

	Elbasvir	Grazoprevir
<b>Referanse</b>	<b>EC<sub>50</sub> nM</b>	
GT1a (H77)	0,004	0,4
GT1b (con 1)	0,003	0,5
GT4 (ED43)	0,0003	0,3
<b>Kliniske isolater</b>	<b>Median EC<sub>50</sub> (spredning) nM</b>	
GT1a	0,005 (0,003–0,009) <sup>a</sup>	0,8 (0,4–5,1) <sup>d</sup>
GT1b	0,009 (0,005–0,01) <sup>b</sup>	0,3 (0,2–5,9) <sup>e</sup>
GT4	0,0007 (0,0002–34) <sup>c</sup>	0,2 (0,11–0,33) <sup>a</sup>
Antall isolater testet: a = 5, b = 4, c = 14, d = 10, e = 9		

### Resistens

#### *I cellekultur*

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

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

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

#### *I kliniske studier*

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

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

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

Mål	Oppstått aminosyresubstitusjon	Genotype 1a N = 37 % (n)	Genotype 1b N = 8 % (n)	Genotype 4 N = 5 % (n)
NS5A	Hvilken som helst av følgende NS5A-substitusjoner: M/L28A/G/T/S* Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81 % (30)	88 % (7)	100 % (5)
	M/L28A/G/T/S	19 % (7)	13 % (1)	60 % (3)
	Q30H/K/Y	14 % (5)	--	--
	Q30R	46 % (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V <sup>†</sup>	11 % (4)	25 % (2)	40 % (2)
	H/P58D <sup>‡</sup>	5 % (3)	--	20 % (1)
	Y93H/N/S	14 % (5)	63 % (5)	20 % (1)
NS3	Hvilken som helst av følgende NS3-substitusjoner: V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78 % (29)	25 % (2)	40 % (2)
	V36L/M	11 % (4)	--	--
	Y56F/H	14 % (5)	13 % (1)	--
	V107I	3 % (1)	13 % (1)	--
	R155I/K	5 % (2)	--	--
	A156T	27 % (10)	13 % (1)	20 % (1)
	A156G/V/M	8 % (3)	--	60 % (3)
	V158A	5 % (2)	--	--
	D168A	35 % (13)	--	20 % (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	14 % (5)	--	20 % (1)
	V170I	--	--	20 % (1)

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

<sup>†</sup>Referansesekvenser for NS5A ved aminosyre 31 er L (genotype 1a og genotype 1b) og M (genotype 4a og 4d).

<sup>‡</sup>Referansesekvenser for NS5A ved aminosyre 58 er H (genotype 1a) og P (genotype 1b og genotype 4a og 4d).

### Kryssresistens

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

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

følgende genotype 1b-NS3-substitusjoner som gir resistens mot andre NS3/4A-proteasehemmere: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S og V170A/I/T. Noen NS3-substitusjoner ved A156 og ved D168 medførte redusert antiviral aktivitet av grazoprevir så vel som andre NS3/4A-proteasehemmere.

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

#### Varighet av resistensassosierte substitusjoner

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

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

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

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

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

#### Effekt av HCV-polymorfismer ved baseline på behandlingsrespons

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

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

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

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

### Klinisk effekt og sikkerhet

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

**Tabell 8: Studier utført med ZEPATIER**

Studie	Populasjon	Studiearm og varighet (Antall behandlede forsøkspersoner)	Ytterligere studiedetaljer
C-EDGE TN (dobbelblind)	GT 1, 4, 6 TN med eller uten cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> <li>EBR/GZR* i 12 uker (N = 316)</li> <li>Placebo i 12 uker (N = 105)</li> </ul>	Placebokontrollert studie hvor forsøkspersoner ble randomisert i forholdet 3:1 til: EBR/GZR i 12 uker (umiddelbar behandlingsgruppe [ITG]) eller placebo i 12 uker etterfulgt av åpen behandling med EBR/GZR i 12 uker (utsatt behandlingsgruppe [DTG])
C-EDGE COINFECTION (åpen)	GT 1, 4, 6 TN med eller uten cirrhose Samtidig HCV/HIV-1-infeksjon	<ul style="list-style-type: none"> <li>EBR/GZR i 12 uker (N = 218)</li> </ul>	



Studie	Populasjon	Studiearm og varighet (Antall behandlede forsøkspersoner)	Ytterligere studiedetaljer
C-SURFER (dobbelblind)	GT 1 TN eller TE med eller uten cirrhose Kronisk nyresvikt (CKD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* i 12 uker (N = 122)</li> <li>• Placebo i 12 uker (N = 113)</li> </ul>	Placebokontrollert studie hos forsøkspersoner med CKD-stadium 4 (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) eller stadium 5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), inkludert forsøkspersoner på hemodialyse. Forsøkspersoner ble randomisert i et forhold på 1:1 til en av de følgende behandlingsgruppene: EBR + GZR i 12 uker (ITG) eller placebo i 12 uker, etterfulgt av åpen behandling med EBR/GZR i 12 uker (DTG). I tillegg fikk 11 forsøkspersoner åpen behandling med EBR + GZR i 12 uker (intensiv PK-arm).
C-WORTHY (åpen)	GT 1, 3 TN med eller uten cirrhose TE nullrespondere med eller uten cirrhose TN med samtidig HCV/HIV-1- infeksjon uten cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* i 8, 12 eller 18 uker (N = 31, 136 og 63, hhv.)</li> <li>• EBR* + GZR* + RBV<sup>†</sup> i 8, 12 eller 18 uker (N = 60, 152 og 65, hhv.)</li> </ul>	<p>Flerarmet flertrinnsstudie.</p> <p>Forsøkspersoner med GT 1b-infeksjon uten cirrhose ble randomisert i et forhold på 1:1 til EBR + GZR med eller uten RBV i 8 uker.</p> <p>TN-forsøkspersoner med GT 3-infeksjon uten cirrhose ble randomisert til EBR + GZR med RBV i 12 eller 18 uker.</p> <p>TN-forsøkspersoner med GT 1-infeksjon med eller uten cirrhose (med eller uten samtidig HCV/HIV-1-infeksjon) eller som var nullrespondere for peg-IFN + RBV, ble randomisert til EBR + GZR med eller uten RBV i 8, 12 eller 18 uker.</p>
C-SCAPE (åpen)	GT 4, 6 TN uten cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* i 12 uker (N = 14)</li> <li>• EBR* + GZR* + RBV<sup>†</sup> i 12 uker (N = 14)</li> </ul>	Forsøkspersonene ble randomisert i et forhold på 1:1 til studiearmene.
C-EDGE TE (åpen)	GT 1, 4, 6 TE med eller uten cirrhose, og med eller uten samtidig HCV/HIV-1- infeksjon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR i 12 eller 16 uker (N = 105 og 105, hhv.)</li> <li>• EBR/GZR + RBV<sup>†</sup> i 12 eller 16 uker (N = 104 og 106, hhv.)</li> </ul>	Forsøkspersonene ble randomisert i et forhold på 1:1:1:1 til studiearmene.

Studie	Populasjon	Studiearm og varighet (Antall behandlede forsøkspersoner)	Ytterligere studiedetaljer
C-SALVAGE (åpen)	GT 1 TE med HCV-proteasehemmerregime <sup>‡</sup> med eller uten cirrhose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR* + GZR* + RBV<sup>†</sup> i 12 uker (N = 79)</li> </ul>	Forsøkspersoner som tidligere hadde opplevd behandlingssvikt med boceprevir, simeprevir eller telaprevir i kombinasjon med peg-IFN + RBV, fikk EBR + GZR med RBV i 12 uker.
C-EDGE COSTAR (dobbelblind)	GT 1, 4 og 6, TN med eller uten cirrhose, opiatagonist-behandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBR/GZR i 12 uker (N = 201)</li> <li>• Placebo i 12 uker (N = 100)</li> </ul>	Placebokontrollert studie hvor forsøkspersoner ble randomisert i et forhold på 2:1 til EBR/GZR i 12 uker (ITG) eller placebo i 12 uker, etterfulgt av åpen behandling med EBR/GZR i 12 uker (DTG). Pasienter ble ikke ekskludert eller tatt ut av studien basert på en positiv urinprøvescreening.

GT = Genotype

TN = Behandlingsnaiv

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

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

<sup>†</sup> RBV ble administrert som total daglig dose på 800 mg til 1400 mg basert på vekt (se pkt. 4.2)

<sup>‡</sup> Tidligere behandlingssvikt med boceprevir, telaprevir eller simeprevir i kombinasjon med peg-IFN + RBV

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

Blant genotype 1b/1andre-infiserte forsøkspersoner var median alder 55 år (spredning: 22 til 82); 61 % var menn; 60 % var hvite; 20 % var svarte eller afroamerikanske; 6 % var latinamerikanske eller av latinamerikansk opprinnelse; 82 % var behandlingsnaive; 18 % var tidligere behandlet; gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 26 kg/m<sup>2</sup>; 64 % hadde HCV-RNA-nivåer høyere enn 800 000 IE/ml ved baseline; 22 % hadde cirrhose; 71 % hadde ikke-C/C-IL28B-alleler (CT eller TT); 18 % hadde samtidig HCV/HIV-1-infeksjon.

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

**Tabell 9: SVR hos genotype 1b<sup>†</sup>-inifiserte forsøkspersoner<sup>¶</sup>**

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

<sup>†</sup>Inkluderer 4 forsøkspersoner inifisert med annen genotype 1-subtype enn 1a eller 1b.

<sup>¶</sup>Inkluderer forsøkspersoner fra C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY og C-SURFER.

<sup>\*</sup>Inkluderer forsøkspersoner med virologisk gjennombrudd.

<sup>‡</sup>«Annet» inkluderer forsøkspersoner som seponerte pga. bivirkninger, oppfølgingsbortfall, eller som trakk seg fra studien.

Blant genotype 1a-inifiserte forsøkspersoner var median alder 54 år (spredning: 19–76); 71 % var menn; 71 % var hvite; 22 % var svarte eller afroamerikanske; 9 % var latinamerikanske eller av latinamerikansk opprinnelse; 74 % var behandlingsnaive; 26 % var tidligere behandlet; gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 27 kg/m<sup>2</sup>; 75 % hadde HCV-RNA-nivåer høyere enn 800 000 IE/ml ved baseline; 23 % hadde cirrhose; 72 % hadde ikke-C/C-IL28B-alleler (CT eller TT); 30 % hadde samtidig HCV/HIV-1-infeksjon.

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

**Tabell 10: SVR hos genotype 1a-infiserte forsøkspersoner<sup>¶</sup>**

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

<sup>¶</sup>Inkluderer forsøkspersoner fra C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE, C-WORTHY og C-SURFER.

<sup>\*</sup>Inkluderer forsøkspersoner med virologisk gjennombrudd.

<sup>‡</sup>«Annet» inkluderer forsøkspersoner som seponerte pga. bivirkninger, oppfølgingsbortfall, eller som trakk seg fra studien.

<sup>†</sup>Inkluderer forsøkspersoner med sekvenseringsdata ved baseline, og som enten oppnådde SVR12 eller oppfylte kriteriene for virologisk svikt.

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

Blant genotype 4-infiserte forsøkspersoner var median alder 51 år (spredning: 28–75); 66 % var menn; 88 % var hvite; 8 % var svarte eller afroamerikanske; 11 % var latinamerikanske eller av latinamerikansk opprinnelse; 77 % var behandlingsnaive; 23 % var tidligere behandlet; gjennomsnittlig kroppsmasseindeks var 25 kg/m<sup>2</sup>; 56 % hadde HCV-RNA-nivåer høyere enn 800 000 IE/ml ved baseline; 22 % hadde cirrhose; 73 % hadde ikke-C/C-IL28B-alleler (CT eller TT); 40 % hadde samtidig HCV/HIV-1-infeksjon.

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

**Tabell 11: SVR hos genotype 4-infiserte forsøkspersoner <sup>¶</sup>**

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

<sup>¶</sup>Inkluderer forsøkspersoner fra C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE og C-SCAPE.

\*Inkluderer forsøkspersoner med virologisk gjennombrudd.

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

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

<sup>§</sup>Inkluderer 1 pasient med «ukjent» cirrhosestatus i C-SCAPE.

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

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

### Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ZEPATIER i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av kronisk hepatitt C (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

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

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

Farmakokinetikken til elbasvir er tilsvarende hos friske forsøkspersoner som hos HCV-infiserte forsøkspersoner. Eksponering for grazoprevir etter oral administrering er ca. 2 ganger større hos HCV-

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

### Distribusjon

Elbasvir og grazoprevir er betydelig bundet (hhv. > 99,9 % og 98,8 %) til humane plasmaproteiner. Både elbasvir og grazoprevir bindes til humant serumalbumin og  $\alpha$ 1-syreglykoprotein. Plasmaproteinbinding endres ikke betydelig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

### Eliminasjon

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

### Biotransformasjon

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

### Utskillelse

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

### Linearitet/ikke-linearitet

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

### Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Hos ikke-HCV-infiserte forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) som ikke var på dialyse, økte AUC-verdiene for elbasvir og grazoprevir med hhv. 86 % og 65 % sammenlignet med ikke-HCV-infiserte forsøkspersoner med normal nyrefunksjon ( $eGFR > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Hos ikke-HCV-infiserte forsøkspersoner med dialyseavhengig, alvorlig nedsatt nyrefunksjon var AUC-verdier for elbasvir og grazoprevir uendret sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Konsentrasjonen av elbasvir var ikke målbar i dialysatprøver. Mindre enn 0,5 % grazoprevir ble gjenfunnet i dialysatet i løpet av en 4-timers dialysebehandling.

I farmakokinetiske populasjonsanalyser av HCV-infiserte pasienter var elbasvirs og grazoprevirs AUC henholdsvis 25 % og 10 % høyere hos dialyseavhengige pasienter og henholdsvis 46 % og 40 % høyere hos ikke-dialyseavhengige pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med elbasvirs og grazoprevirs AUC hos pasienter uten alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

Hos ikke-HCV-infiserte forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B [CP-B], verdi på 7–9) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C [CP-C], verdi på 10–15) ble elbasvirs AUC redusert med hhv. 28 % og 12 %, mens grazoprevirs AUC<sub>0-24</sub> ved «steady state» økte med hhv. 5 og 12 ganger sammenlignet med tilsvarende friske forsøkspersoner (se pkt. 4.2 og 4.3).

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av HCV-infiserte pasienter i fase 2- og 3-studier viste at grazoprevirs AUC<sub>0-24</sub> ved «steady state» økte med ca. 65 % hos HCV-infiserte pasienter med kompensert cirrhose (alle med CP-A) sammenlignet med HCV-infiserte ikke-cirrotiske pasienter. Elbasvirs AUC ved «steady state» var tilsvarende (se pkt. 4.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Farmakokinetikken til elbasvir/grazoprevir hos barn yngre enn 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.2).

#### *Eldre*

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

#### *Kjønn*

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

#### *Vekt/BMI*

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

#### *Rase/etnisitet*

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjons- og utviklingstoksisitet med grazoprevir eller elbasvir. I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans. Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med grazoprevir og elbasvir.

#### Embryoføtal og postnatal utvikling

##### *Elbasvir*

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

### *Grazoprevir*

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettkjerne

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

#### Filmdrasjering

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

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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



**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1119/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. juli 2016

**10. OPPDATERINGSDATO**

25.11.2020

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