

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXVIERA 250 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her film kaplı tablet, 250 mg dasabuvir (sodyum monohidrat olarak) içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilir) 47,30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bej renkli, oval şekilli, 14,0 mm x 8,0 mm boyutlarında, bir yüzü "AV2" baskılı, film kaplı tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

EXVIERA, diğer tıbbi ürünler ile kombine, yetişkinlerde kronik hepatit C'nin (KHC) tedavisi için endikedir (bkz. bölümler 4.2, 4.4, ve 5.1).

Hepatit C virüsü (HCV) genotip spesifikliği için, 4.4 ve 5.1 bölümlerine bakınız.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

EXVIERA ile tedavi, kronik hepatit C tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

EXVIERA'nın önerilen oral dozu, günde iki defa (sabah ve akşam) alınan 250 mg tablettir.

EXVIERA, monoterapi olarak uygulanmamalıdır. EXVIERA, HCV tedavisi için diğer tıbbi ürünler ile kombine kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). EXVIERA ile kombine kullanılan ürünlerin Kısa Ürün Bilgi'lerine başvurunuz.

EXVIERA kombinasyon tedavisi için birlikte kullanımı önerilen tıbbi ürün(ler) ve tedavi süreleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1 – EXVIERA için birlikte kullanımı önerilen tıbbi ürün(ler) ve tedavi süresi**

<b>Hasta popülasyonu</b>	<b>Tedavi*</b>	<b>Süre</b>
<b>Genotip 1b, sirozsuz veya kompanse sirozu olan</b>	EXVIERA +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 hafta Daha önce tedavi edilmemiş, genotip 1b ile enfekte olmuş ve minimal ile orta derecede fibrozisi bulunan hastalarda 8 hafta düşünülebilir. ** (bkz. Bölüm 5.1, GARNET çalışması)
<b>Genotip 1a, sirozsuz</b>	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 hafta
<b>Genotip 1a, kompanse sirozlu</b>	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 hafta (bkz. Bölüm 5.1)

\*Not: Bilinmeyen bir genotip 1 alt tipine sahip olan veya karma genotip 1 enfeksiyonu olan hastalarda, genotip 1a doz uygulaması önerilerini takip ediniz.  
\*\* İnvaziv olmayan yöntemlerle karaciğer hastalığının ciddiyetini değerlendirirken, bir kan biyobelirteçleri kombinasyonu veya karaciğer sertlik ölçümü ile kan testi kombinasyonu doğruluğu artırır ve orta derecede fibrozisli tüm hastalarda 8 hafta tedaviden önce yapılmalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

Film kaplı tabletler, oral kullanım içindir. Hastalara, tabletleri bütün olarak yutmaları öğütlenmelidir (örn., hastalar tableti çiğnememelidir, kırmamalıdır veya çözmemelidir).

Absorpsiyonu maksimize etmek amacıyla, EXVIERA tabletler, yemeğin yağ ve kalori içeriğine bakılmadan, yemek ile birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

#### **Kaçırılan dozlar**

Bir EXVIERA dozunun kaçırılması halinde, reçete edilen doz 6 saat içerisinde alınabilir. EXVIERA'nın alınması gereken zamanın üzerinden 6 saatten fazla geçmesi halinde kaçırılan doz ALINMAMALIDIR ve hasta bir sonraki dozu olağan doz uygulama takvimine göre almalıdır. Hastalara, çift doz almamaları öğütlenmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı dahil olmak üzere, hafif şiddetli, orta şiddetli veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda EXVIERA için doz ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Böbrek yetmezliği olan ve ribavirin kullanımı gereken hastalarda ribavirin kullanımına ilişkin bilgi için ribavirin Kısaca Ürün Bilgisine bakınız.

**Karaciğer yetmezliği:**

Hafif şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan hastalarda EXVIERA doz ayarlaması gerekli değildir. EXVIERA orta şiddette ve şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B ve Child Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**

EXVIERA'nın 18 yaşından küçük çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Hiçbir veri mevcut değildir. Bu sebeple 18 yaş altı çocuklarda kullanılmaz.

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda EXVIERA doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

**HIV-1 ko-enfeksiyonu:**

Tablo 1'deki doz uygulama önerilerini takip ediniz. HIV antiviral ajanlar ile birlikte doz uygulama önerileri için bölüm 4.4'e ve 4.5'e başvurunuz. İlave bilgi için bölüm 4.8 ve 5.1'e bakınız.

**Karaciğer transplant alıcıları:**

EXVIERA ve ribavirin ile kombine ombitasvir/paritaprevir/ritonavirin, karaciğer transplant alıcılarında 24 hafta süreyle alınması önerilmektedir. Başlangıçta daha düşük bir ribavirin dozu uygun olabilir. Karaciğer nakli sonrası yapılan çalışmada ribavirinin dozu kişiye göre ayarlanmıştır. Hastaların çoğu günde 600 ila 800 mg ribavirin kullanmıştır (bkz. Bölüm 5.1). Kalsinörin inhibitörleri ile birlikte doz uygulaması önerileri için bölüm 4.5'e bakınız.

**4.3 Kontrendikasyonlar**

Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyet.

İçeriğinde etinilestradiol bulunan tıbbi ürünler ile birlikte kullanımı pek çok kombine oral kontraseptif veya kontraseptif vajinal halka gibi (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Şiddetli ve orta şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B ve C) olan hastalarda EXVIERA'nın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

EXVIERA'nın, kuvvetli veya orta derecede enzim indükleyicileri olan tıbbi ürünler ile birlikte uygulanmasında, dasabuvir plazma konsantrasyonlarının düşmesi ve terapötik etkisinin azalması beklenmektedir (bkz. Bölüm 4.5). Kontrendike indükleyicilerin örnekleri aşağıda listelenmiştir.

**Enzim indükleyicileri:**

- karbamazepin, fenitoin, fenobarbital
- efavirenz, nevirapin, etravirin
- apalutamid, enzalutamid
- mitotan
- rifampisin
- sarı kantaron (St. John's Wort, Hypericum perforatum)

Kuvvetli CYP2C8 inhibitörleri olan tıbbi ürünler, dasabuvir plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir ve EXVIERA ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Kontrendike CYP2C8 inhibitörlerinin örnekleri aşağıda listelenmiştir.

CYP2C8 inhibitörü:

- gemfibrozil

CYP3A4 inhibitörü:

EXVIERA'nın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte kullanılması durumunda, kuvvetli CYP3A4 inhibitörlerinden ketokonazol kontrendikedir. Detaylar için ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

EXVIERA, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte kullanılmaktadır.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kontrendikasyonları için ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurunuz.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Genel

EXVIERA'nın monoterapi olarak uygulanması önerilmez. EXVIERA, hepatit C enfeksiyonunun tedavisi için diğer tıbbi ürünler ile kombine kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

##### Sirozu olan hastalarda karaciğer dekompanseasyonu ve karaciğer yetmezliği riski

Pazarlama sonrasında, ribavirin ile veya ribavirinsiz EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile tedavi edilen hastalarda karaciğer transplantasyonu ya da fatal sonuçlar da dahil olmak üzere karaciğer yetmezliği ve karaciğer dekompanseasyonu bildirilmiştir. Bu ciddi sonuçların bildirildiği hastaların çoğunda, tedaviye başlamadan önce ilerlemiş ya da dekompanse siroz kanıtı olduğu belirlenmiştir. Temelde yatan ileri karaciğer hastalığı nedeniyle nedensellik ilişkisi kurabilmek zor olmakla birlikte, olası bir riskin varlığı dışlanamaz.

EXVIERA orta şiddette ve şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B ve Child-Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 5.2).

Sirozu olan hastalar için:

- Hasta karaciğer dekompanseasyonunun klinik belirti ve semptomları (assit, hepatik ensefalopati, varis kanaması gibi) açısından takip edilmelidir.
- Tedavi başlangıcından önce, tedavinin başlatılmasından sonraki ilk 4 haftada ve sonrasında klinik olarak endike olduğu durumda, direkt bilirubin düzeylerini de içeren karaciğerle ilgili laboratuvar testleri yapılmalıdır.
- Karaciğer dekompanseasyonu gelişen hastalarda tedavi durdurulmalıdır.

##### ALT'de yükselmeler

Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisinin değerlendirildiği klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %1'inde (3.039'un 35 'inde) ALT düzeylerinde normal üst limitin 5 katından daha fazlasına kadar geçici yükselmeler meydana gelmiştir. ALT'deki yükselmeler asemptomatik seyretmiş, bilirubinde eşlik eden yükselmeler olmaksızın sıklıkla tedavinin ilk 4 haftasında meydana gelmiş ve

ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisinin sürdürülmesi üzerine, ALT yüksekliği tedavi başlangıcından sonraki yaklaşık iki hafta içerisinde azalmıştır.

ALT'deki bu yükselmeler, hastaların kombine oral kontraseptifler veya kontraseptif vajinal halkalar gibi etinilestradiol içeren tıbbi ürünler kullanan alt grubunda (25 hastadan 6'sı) anlamlı olarak daha sık görülmüştür (bkz. Bölüm 4.3). Bunun aksine, hormonal replasman tedavisinde tipik olarak kullanılan farklı tipte östrojenler (örn. oral ve topikal estradiol ve konjüge estrojenler) kullanan hastalardaki ALT yükselmelerinin oranı, östrojen içeren ürün kullanmayan hastalardakine benzer bulunmuştur (her grupta yaklaşık %1).

Etinilestradiol içeren tıbbi ürünler (örn. çoğu kombine oral kontraseptif (KOK) veya kontraseptif vajinal halkalar) kullanan hastalar, EXVIERA ile ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisine başlamadan önce alternatif bir kontrasepsiyon yöntemine (örn., yalnızca progestin içeren kontrasepsiyon veya hormonal olmayan yöntemler) geçiş yapmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile ilişkilendirilen ALT yükselmeleri asemptomatik olmasına karşın, eğer hastalarda karaciğer enflamasyonunun erken işaretleri (yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi) ya da geç işaretleri (sarılık ve dışkı renginde bozulma gibi) mevcutsa gecikmeden bir doktora başvurmaları tavsiye edilmelidir. Sirozu olmayan hastalarda karaciğer enzimlerinin rutin olarak izlenmesi gerekli değildir. Tedavinin erken kesilmesi ilaca direnç gelişmesine yol açabilir ancak gelecekteki tedaviye etkileri bilinmemektedir.

#### Gebelik ve ribavirin ile birlikte kullanımı

Ayrıca bkz. Bölüm 4.6

EXVIERA ve ribavirin kombinasyon halinde kullanıldığında, tedavi edilen kadın hastalarda ve tedavi edilen erkek hastaların kadın partnerlerinde gebeliğin önlenmesi açısından son derece dikkatli davranılmalıdır. İlave bilgi için, bölüm 4.6'ya ve ribavirinin Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

#### Takrolimus, sirolimus ve everolimus ile kullanım

EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'in sistemik takrolimus, sirolimus veya everolimus ile birlikte uygulanması ritonavirin CYP3A inhibisyonu nedeniyle immünoşüpresan konsantrasyonlarını artırmaktadır (bkz. Bölüm 4.5). EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sistemik takrolimus ile birlikte uygulandığında ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylar gözlenmiştir ve benzer bir risk sirolimus ve everolimus ile de beklenebilir.

Sağlanacak fayda risklerin üzerinde olmadığı sürece EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'in takrolimus yada sirolimus ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'in takrolimus yada sirolimus ile eşzamanlı kullanımında dikkatli olunması önerilir, ve önerilen dozlar ve gözlem stratejileri için 4.5 bölümüne bakınız. Doz ayarlamaları için uygun dozaj olmaması nedeniyle everolimus kullanılamaz.

EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'in birlikte kullanımının başlangıcında ve birlikte uygulama süresince takrolimus yada sirolimusun tam kan konsantrasyonları izlenmelidir ve gerekli durumlarda doz ve/veya doz uygulama sıklığı ayarlanmalıdır. Hastalar böbrek fonksiyonunda veya takrolimus yada sirolimus ile ilişkili advers olaylardaki

değişiklikler açısından sık sık izlenmelidir. Ek doz uygulama ve izleme talimatları için takrolimus yada sirolimus Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

#### Depresyon ve psikiyatrik hastalıklar

Olguların çoğunda ribavirin ile kombine olarak, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte veya ombitasvir/paritaprevir/ritonavir olmaksızın EXVIERA kullanımında, depresyon vakaları ve nadiren görülen intihar düşüncesi ve intihar girişimi bildirilmiştir. Bazı vakalarda daha önce depresyon öyküsü, psikiyatrik hastalık ve / veya maddenin kötüye kullanımı olsa da, EXVIERA ile veya EXVIERA ile birlikte ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisi ile nedensellik ilişkisi dışlanamaz. Önceden var olan bir depresyon öyküsü veya psikiyatrik hastalığı bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hastalar ve sağlık görevlileri, davranış veya ruh halinde değişiklik ve intihar düşüncesi gibi herhangi bir değişiklik durumunda doktoru bilgilendirmeleri konusunda yönlendirilmelidir.

#### Genotip-spesifik aktivite

Farklı HCV genotipleri için önerilen rejimler ile ilgili olarak bölüm 4.2'ye bakınız. Genotip-spesifik virolojik ve klinik aktivite ile ilgili olarak bölüm 5.1'e bakınız.

EXVIERA'nın etkililiği, genotip 1 dışındaki HCV genotiplerine sahip hastalarda belirlenmemiştir; EXVIERA, genotip 1 haricindeki genotipler ile enfekte hastaların tedavisi için kullanılmamalıdır.

#### HCV'ye karşı diğer doğrudan etkili antiviraller ile birlikte uygulama

EXVIERA'nın etkililiği ve güvenliliği, ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile kombine olarak belirlenmiştir. EXVIERA'nın diğer antiviraller ile birlikte kullanımı araştırılmamıştır ve bu nedenle önerilmez.

#### Yeniden tedavi

EXVIERA'nın, daha önce dasabuvire veya çapraz-dirençli olması beklenen tıbbi ürünlere maruz kalmış hastalardaki etkililiği gösterilmemiştir.

#### Statinler ile birlikte kullanım

##### *Rosuvastatin*

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte alınan EXVIERA'nın, rosuvastatin maruziyetini 3 katın üzerinde artırması beklenmektedir. Tedavi dönemi boyunca rosuvastatin tedavisinin gerekli olması halinde, rosuvastatinin maksimum günlük dozu 5 mg olmalıdır (bölüm 4.5, Tablo 2'ye bakınız).

##### *Pitavastatin ve fluvastatin*

Pitavastatin ve fluvastatin ile etkileşimler araştırılmamıştır. Teorik olarak EXVIERA ile birlikte ombitasvir/paritaprevir/ritonavirin kullanımı, pitavastatin ve fluvastatine maruziyeti artırması beklenmektedir. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile tedavi süresince pitavastatin/fluvastatine geçici bir süre ara verilmesi önerilmektedir. Tedavi dönemi sırasında statin tedavisinin gerekli olması durumunda, dozu azaltılmış pravastatin/rosuvastatine geçilebilir (bölüm 4.5, Tablo 2'ye bakınız).

#### HIV ko-enfeksiyonu olan hastaların tedavisi

EXVIERA'nın paritaprevir/ombitasvir/ritonavir ile birlikte kullanımı önerilir ve halihazırda antiretroviral tedavi almayan HIV ile ko-enfekte PI (proteaz inhibitörü) direnci olan

hastalarda ritonavir seçilebilir. Süpresif antiretroviral tedavi almayan HIV ile ko-enfekte hastalar EXVIERA ile tedavi edilmemelidir. HIV ko-enfeksiyonu varlığında ilaç etkileşimlerinin dikkatle göz önünde bulundurulması gereklidir (detaylar için, bölüm 4.5, tablo 2'ye bakınız).

Atazanavir, aynı anda almak kaydıyla EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile kombine kullanılabilir. Günde bir defa ritonavir 100 mg, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisinin bir parçası olarak alındığından, atazanavirin ritonavir olmadan alınması gerektiği belirtilmelidir. Özellikle ribavirin Hepatit C tedavi rejiminin bir parçası olduğunda bu kombinasyon, hiperbilirubinemi (oküler ikterus dahil) için artan risk taşımaktadır.

İleri derecede PI direnci olmadığı durumda ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve EXVIERA günde bir defa 800 mg darunavir ile kombine olarak kullanılabilir (darunavir maruziyeti düşer). Günde bir defa 100 mg ritonavir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisinin bir parçası olarak alındığından, darunavirin ritonavir olmadan alınması gerektiği belirtilmelidir.

Atazanavir ve darunavir dışındaki HIV proteaz inhibitörlerinin kullanımı için Ombitasvir/paritaprevir/ritonavirin Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

Raltegravir maruziyeti önemli ölçüde (2 kat) artmaktadır. Kombinasyon, 12-24 hafta süreyle tedavi edilen sınırlı bir hasta grubunda belirli bir güvenilirlik sorunu ile ilişkilendirilmemiştir.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve EXVIERA, rilpivirin ile birlikte verildiğinde rilpivirin maruziyeti önemli ölçüde (3 kat) artar ve bunun sonucunda potansiyel olarak QT uzaması gözlemlenebilir. Tedaviye bir HIV proteaz inhibitörünün eklenmesi halinde (atazanavir, darunavir), rilpivirin maruziyeti daha da artabilir ve bu nedenle önerilmemektedir. Rilpivirin, rutin EKG takibi ile dikkatli kullanılmalıdır.

Rilpivirin dışındaki diğer NNRTI'ler (efavirenz, etravirin ve nevirapin) kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

### HCV/HBV (Hepatit B virüsü) koenfeksiyonu

Direkt etkili antiviral ajanlar ile tedavi sırasında veya sonrasında bazıları ölümcül olan hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu olguları bildirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda HBV taraması yapılmalıdır. HBV/HCV koenfekte hastalar, HBV reaktivasyonu açısından risk altındadır ve bu nedenle mevcut klinik kılavuzlara uygun olarak izlenmeli ve yönetilmelidir.

### Diyabetik hastalarda kullanımı

HCV enfeksiyonunun doğrudan etkili antiviral ile tedavisine başlandıktan sonra, diyabetik hastalarda glukoz kontrolünde gelişme görülebilir. Bu durum potansiyel olarak semptomatik hipoglisemiyle sonuçlanabilir. Doğrudan etkili antiviral tedavi başlanılan diyabetik hastaların glukoz düzeyleri, özellikle ilk 3 ay içinde yakından takip edilmeli ve gerektiğinde diyabet ilaçları değiştirilmelidir. Hastanın diyabetini kontrol eden doktor doğrudan etkili antiviral tedaviye başlanırken bilgilendirilmelidir.

EXVIERA, laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

EXVIERA, daima ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulanmalıdır. Birlikte uygulandıklarında birbirleri üzerinde karşılıklı etkiler göstermektedir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle, bileşiklerin etkileşim profili bir kombinasyon olarak değerlendirilmelidir.

##### Farmakodinamik etkileşimler

Enzim indükleyicilerinin birlikte uygulanması, advers reaksiyonlarda artışa ve ALT yükselmesine yol açabilir (bkz. Tablo 2).

Etinilestradiol ile birlikte uygulama, ALT yükselmesine yol açabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Kontrendike enzim indükleyicileri, bölüm 4.3'de sunulmaktadır.

##### Farmakokinetik etkileşimler

###### *EXVIERA'nın diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkileme potansiyeli*

Ritonavirinin dahil olduğu kombinasyon tedavisinin net etkisi *in vivo* ilaç etkileşim çalışmalarında değerlendirilmiştir. Aşağıdaki bölüm, EXVIERA'nın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile kombine kullanıldığında etkilenen spesifik taşıyıcıları ve metabolize edici enzimleri tanımlamaktadır. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulanan EXVIERA için potansiyel ilaç etkileşimlerine ve doz uygulamasına ilişkin tam bir yönlendirme için Tablo 2'ye bakınız.

###### *CYP3A4 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler*

Detaylar için ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz (bkz. Tablo 2).

###### *OATP ailesi tarafından taşınan tıbbi ürünler*

OATP1B1, OATP1B3 ve OATP2B1 substratlarına ilişkin detaylar için, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz. (ayrıca bkz. Tablo 2)

###### *BCRP tarafından taşınan tıbbi ürünler*

EXVIERA, bir *in vivo* BCRP inhibitörüdür. EXVIERA'nın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve BCRP substratı olan tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması, bu taşıyıcı substratlarının plazma konsantrasyonlarını artırabilir ve doz ayarlaması/klinik izlem gerektirebilir. Bu tür tıbbi ürünler, sülfasalazin, imatinib ve bazı statinleri içermektedir (bkz. Tablo 2). İlaç etkileşim çalışmalarında değerlendirilen rosuvastatina ilişkin spesifik öneriler için Tablo 2'ye bakınız.

###### *Bağırsaktaki P-gp tarafından taşınan tıbbi ürünler*

EXVIERA'nın *in vitro* P-gp inhibitörü olmasına karşın, P-gp substratı olan digoksin EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulandığında, digoksin maruziyetinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bağırsaktaki P-gp inhibisyonu nedeniyle dabigatran eteksilatin sistemik maruziyetindeki artışın dasabuvir kaynaklı olduğu göz ardı edilemez.

#### *Glukuronidasyon ile metabolize edilen tıbbi ürünler*

EXVIERA bir *in vivo* UGT1A1 inhibitörüdür. EXVIERA'nın, başlıca UGT1A1 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması, bu tür tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açar; dar terapötik indekse sahip tıbbi ürünler (örn. levotiroksin) için rutin klinik izlem önerilmektedir. İlaç etkileşim çalışmalarında değerlendirilen raltegravire ve buprenorfine ilişkin spesifik tavsiye için, ayrıca Tablo 2'ye bakınız. EXVIERA'nın ilgili konsantrasyonlarda UGT1A4, 1A6 ve intestinal UGT2B7'yi *in vivo* ve *in vitro* ortamda inhibe ettiği de tespit edilmiştir.

#### *CYP2C19 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler*

EXVIERA'nın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulanması, CYP2C19 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin (örn. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenitoin) maruziyetlerini azaltır ve doz ayarlaması/klinik izlem gerekebilir. İlaç etkileşim çalışmalarında değerlendirilen CYP2C19 substratları omeprazolü ve essitalopramı içermektedir (Tablo 2).

#### *CYP2C9 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler*

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulanan EXVIERA, CYP2C9 substratı olan varfarinin maruziyetini etkilememiştir. Diğer CYP2C9 substratları [(NSAII'ler (örn. ibuprofen), antidiyabetikler (örn. glimepirid, glipizid)] için doz ayarlama gerekliliği beklenmemektedir.

#### *CYP2D6 veya CYP1A2 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler*

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulanan EXVIERA, CYP2D6/CYP1A2 substratı olan duloksetinin maruziyetini etkilememiştir. CYP1A2'nin bir substratı olan siklobenzaprin maruziyeti azalmıştır. Klinik izlem ve doz ayarlama diğer CYP1A2 substratları için gerekli olabilir (örn. siprofloksasin, siklobenzaprin, teofilin ve kafein). CYP2D6 substratları (örn. desipramin, metoprolol ve dekstrometorfan) için doz ayarlama gerekliliği beklenmemektedir.

#### *Transport proteinleri tarafından renal yoldan atılan tıbbi ürünler*

EXVIERA, organik anyon taşıyıcısını (OAT1) *in vivo* ortamda inhibe etmez. Bu durum bir OAT1 substratı olan tenofovir ile etkileşim olmamasından da anlaşılmaktadır. *In vitro* çalışmalar, dasabuvirin klinik olarak anlamlı olan konsantrasyonlarda organik katyon taşıyıcıları (OCT2), organik anyon taşıyıcıları (OAT3) veya çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon protein (MATE1 ve MATE2K) inhibitörü olmadığını göstermektedir.

Bu sebepten EXVIERA'nın, bu taşıyıcılar aracılığı ile başlıca renal yol ile atılan tıbbi ürünleri etkilemesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

#### EXVIERA'nın farmakokinetiğini etkileme potansiyeli olan diğer tıbbi ürünler

#### *CYP2C8'i inhibe eden tıbbi ürünler*

EXVIERA'nın CYP2C8'i inhibe eden tıbbi ürünler (örn. teriflunomid, deferasiroks) ile birlikte uygulanması, dasabuvir plazma konsantrasyonunu artırabilir. Kuvvetli CYP2C8 inhibitörleri dasabuvir ile kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve Tablo 2).

#### *Enzim indükleyicileri*

EXVIERA'nın orta veya kuvvetli enzim indükleyicileri olan tıbbi ürünler ile birlikte uygulanmasının, dasabuvir plazma konsantrasyonlarını düşürmesi ve terapötik etkisini

azaltması beklenmektedir. Kontrendike enzim indükleyicileri, Bölüm 4.3 ve Tablo 2'de sunulmaktadır.

EXVIERA P-gp ve BCRP substratıdır ve major metaboliti M1 *in vitro* OCT1 substratıdır. P-gp ve BCRP'nin inhibisyonunun, dasabuvir maruziyetinde klinik açıdan anlamlı artış göstermesi beklenmemektedir (Tablo 2).

EXVIERA M1 metaboliti bütün ilaç etkileşimi çalışmalarında ölçülmüştür. Metabolit maruziyetindeki değişiklikler, CYP2C8 inhibitörü gemfibrozil ile gerçekleştirilen metabolit maruziyetinin %95'e kadar azaldığı çalışmalar ve CYP3A indükleyicisi karbamazepin ile gerçekleştirilen metabolit maruziyetlerinin yalnızca %39'a kadar azaldığı çalışmalar haricinde, genellikle dasabuvir ile gözlemlenenler ile uyumludur.

#### Vitamin K antagonistleri ile tedavi edilen hastalar

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte EXVIERA tedavisi sırasında karaciğer fonksiyonunda değişiklik gözlenebileceğinden, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) değerlerinin yakından izlenmesi önerilir.

#### İlaç etkileşim çalışmaları

EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavirin diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanımına dair öneriler Tablo 2'de verilmiştir.

EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kullanan hasta için, potansiyel ilaç etkileşimi olabilecek bir ilacı(ları) hali hazırda alıyor olması veya almaya başlaması durumunda eşlik eden ilaç(lar) için doz ayarlaması veya uygun klinik izlem düşünülmelidir (bkz. Tablo 2).

EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile tedavisi nedeniyle eşlik eden tıbbi ürünlerin dozlarının ayarlanması durumunda, EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavirin tedavisi tamamlandıktan sonra eşlik eden ilaçların dozları yeniden ayarlanmalıdır.

EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavirin tedavisinin, eşlik eden ilaçların konsantrasyonu üzerinde En Küçük Kareler Ortalaması Oranı (%90 Güven Aralığı ile) etkisi Tablo 2'de sunulmaktadır.

Okların yönü, paritaprevir, ombitasvir, EXVIERA ve birlikte uygulanan ilaçta, maruziyetlerdeki ( $C_{maks}$  ve EAA) değişikliklerin yönünü göstermektedir ( $\uparrow$  = %20'den daha fazla artış,  $\downarrow$  = %20'den daha fazla azalma,  $\leftrightarrow$  = değişiklik yok veya %20'den daha az değişiklik var).

Etkileşimler bu liste ile sınırlı değildir. EXVIERA ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte kullanılır. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile etkileşimler için lütfen kısa ürün bilgilerine başvurunuz.

**Tablo 2 - EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler**

Tıbbi ürün/Olası Etkileşim Mekanizması	BİRLİKTE VERİLEN İLAÇ	ETKİ	C <sub>maks</sub>	EAA	C <sub>dip(trough)</sub>	Klinik Açıklamalar
<b>AMİNOSALİSİLAT</b>						
Sulfasalazin  Mekanizma: Paritaprevir/ritonavir/dasabuvir tarafından BCRP inhibisyonu	EXVIERA+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↑ sulfasalazine				Sulfasalazin, EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.
<b>ANTİARİTMİKLER</b>						
Digoksin 0,5 mg tek doz  Mekanizma: dasabuvir, paritaprevir ve ritonavir tarafından P-gp inhibisyonu.	EXVIERA+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ digoksin	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Digoksin için doz ayarlaması gerekli olmamakla birlikte, serum digoksin düzeylerinin uygun şekilde izlenmesi önerilmektedir.
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
<b>ANTİBİYOTİKLER (SİSTEMİK UYGULAMA)</b>						
Sulfametoksazol , trimetoprim  800/160 mg Günde iki defa  Mekanizma: Dasabuvirdeki artış, olasılıkla trimetoprim tarafından CYP2C8 inhibisyonundan kaynaklanmaktadır.	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ Sulfametoksazol	1,21 (1,15-1,28)	1,17 (1,14-1,20)	1,15 (1,10-1,20)	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↑ trimetoprim	1,17 (1,12-1,22)	1,22 (1,18-1,26)	1,25 (1,19-1,31)	
		↑ dasabuvir	1,15 (1,02-1,31)	1,33 (1,23-1,44)	Mevcut değil	
		↔ ombitasvir	0,88 (0,83-0,94)	0,85 (0,80-0,90)	Mevcut değil	
		↓ paritaprevir	0,78 (0,61-1,01)	0,87 (0,72-1,06)	Mevcut değil	
<b>ANTİKANSER İLAÇLARI</b>						
Apalutamid  Enzalutamid  Mitotan  Mekanizma: Apalutamid, enzalutamid veya mitotan	EXVIERA+ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Birlikte kullanımı kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3).

tarafından CYP3A4 indüksiyonu						
İmatinib  Mekanizma: Paritaprevir/ri- tonavir ve dasabuvir tarafından BCRP inhibisyonu	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmamıştır. ↑ imatinib				Klinik izlem ve düşük doz imatinib önerilmektedir.
<b>ANTİKOAGÜLANLAR</b>						
Varfarin  5 mg tek doz ve diğer vitamin K antagonistleri	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R- varfarin	1,05 (0,95- 1,17)	0,88 (0,81- 0,95)	0,94 (0,84- 1,05)	Varfarinin farmokinetiğinde bir değişiklik beklenmemekle birlikte, tüm vitamin K antagonistleriyle INR'nin yakın takibi tavsiye edilmektedir. Bunun nedeni, EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rito- navir ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonunda değişikliklerin meydana gelmesidir.
		↔ S-varfarin	0,96 (0,85- 1,08)	0,88 (0,81- 0,96)	0,95 (0,88- 1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89- 1,06)	0,98 (0,91- 1,06)	1,03 (0,94- 1,13)	
		↔ombitasvir	0,94 (0,89- 1,00)	0,96 (0,93- 1,00)	0,98 (0,95- 1,02)	
		↔paritaprevir	0,98 (0,82- 1,18)	1,07 (0,89- 1,27)	0,96 (0,85- 1,09)	
Dabigatran eteksilat  Mekanizma: Paritaprevir ve ritonavir tarafından bağırsak P-gp inhibisyonu	EXVIERA + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonav	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ dabigatran eteksilat				Dabigatran eteksilatın plazma konsantrasyonu EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rito- navir kullanımına bağlı yükselebilir. Dikkatli kullanmak gerekir
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>						
Karbamazepin  Günde bir defa 200 mg ve ardından günde iki defa 200 mg  Mekanizma: karbamazepin tarafından CYP3A4 indüksiyonu	EXVIERA+ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ karbamazepin	1,10 (1,07- 1,14)	1,17 (1,13- 1,22)	1,35 (1,27- 1,45)	Birlikte kullanımı kontrendikedir. (bkz Bölüm 4.3)
		↓ karbamazepin 10, 11-epoksit	0,84 (0,82- 0,87)	0,75 (0,73- 0,77)	0,57 (0,54- 0,61)	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41- 0,50)	0,30 (0,27- 0,33)	Mevcut değil	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61- 0,78)	0,69 (0,64- 0,74)	Mevcut değil	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25- 0,48)	0,30 (0,23- 0,38)	Mevcut değil	

Fenobarbital Mekanizma: Fenobarbital tarafından CYP3A4 indüksiyonu	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Fenitoin Mekanizma Fenitoin tarafından CYP3A4 indüksiyonu	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
S-mefenitoin Mekanizma: Ritonavir tarafından CYP2C19 indüksiyonu	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ S- mefenitoin	S-mefenitoin için klinik izlem ve doz ayarlaması gerekebilir.

#### ANTİDEPRESANLAR

Essitalopram 10 mg tek doz	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ essitalopram	1,00 (0,96- 1,05)	0,87 (0,80- 0,95)	Mevcut değil	Essitalopram için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↑ S-Dezmetil sitalopram	1,15 (1,10- 1,21)	1,36 (1,03- 1,80)	Mevcut değil	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95- 1,27)	1,01 (0,93- 1,10)	0,89 (0,79- 1,00)	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01- 1,18)	1,02 (1,00- 1,05)	0,97 (0,92- 1,02)	
		↔paritaprevir	1,12 (0,88- 1,43)	0,98 (0,85- 1,14)	0,71 (0,56- 0,89)	

Duloksetin 60 mg tek doz	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓duloksetin	0,79 (0,67- 0,94)	0,75 (0,67- 0,83)	Mevcut değil	Duloksetin için doz ayarlaması gerekli değildir  EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rito navir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81- 1,09)	0,92 (0,81- 1,04)	0,88 (0,76- 1,01)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,88- 1,08)	1,00 (0,95- 1,06)	1,01 (0,96- 1,06)	
		↓paritaprevir	0,79 (0,53- 1,16)	0,83 (0,62- 1,10)	0,77 (0,65- 0,91)	

#### ANTİFUNGALLER

Ketokonazol 400 mg günde bir defa Mekanizma: Ketokonazol ve	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ keto- konazol	1,15 (1,09- 1,21)	2,17 (2,05- 2,29)	Mevcut değil	Birlikte kullanımı kontrendikedir. Ombitasvir/paritaprevir/ri tonavire ait Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03- 1,32)	1,42 (1,26- 1,59)	Mevcut değil	

dasabuvir/ paritaprevir/rito navire bağlı CYP3A4/P-gp inhibisyonu.		↔ ombitasvir	0,98 (0,90- 1,06)	1,17 (1,11- 1,24)	Mevcut değil	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11- 1,69)	1,98 (1,63- 2,42)	Mevcut değil	
<b>ANTİHİPERLİPİDEMİKLER</b>						
Gemfibrozil 600 mg günde iki defa  Mekanizma: Dasabuvir maruziyetindeki artış, CYP2C8 inhibisyonundan kaynaklanmak- tadır ve paritaprevirdeki artış, olasılıkla gemfibrozil tarafından OATP1B1 inhibisyonundan kaynaklanmakta dır.	EXVIERA + Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71- 2,38)	11,25 (9,05- 13,99)	Mevcut değil	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94- 1,57)	1,38 (1,18- 1,61)	Mevcut değil	
<b>ANTİMİKOBAKTERİYELLER</b>						
Rifampisin  Mekanizma: rifampisin tarafından CYP3A4/CYP2 C8 indüksiyonu	EXVIERA + /ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).	
<b>BİGUANİD ORAL ANTİHİPERGLİSEMİK</b>						
Metformin 500 mg tek doz	EXVIERA + ombitasvir/par itaprevir/riton avir	↓ metformin	0,77 (0,71- 0,83)	0,90 (0,84- 0,97)	Mevcut değil	EXVIERA+ ombitasvir/paritaprevir/ri tonavir ile birlikte alındığında metformin için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,74- 0,93)	0,86 (0,78- 0,94)	0,95 (0,84- 1,07)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,87- 0,98)	1,01 (0,97- 1,05)	1,01 (0,98- 1,04)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,44- 0,91)	0,80 (0,61- 1,03)	1,22 (1,13- 1,31)	
<b>KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ</b>						
Amlodipin 5 mg tek doz  Mekanizma: ritonavire bağlı CYP3A4 inhibisyonu.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ amlodipin	1,26 (1,11- 1,44)	2,57 (2,31- 2,86)	Mevcut değil	Amlodipin dozu %50 oranında azaltılmalı ve hastalar klinik etkiler açısından izlenmelidir.
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97- 1,14)	1,01 (0,96- 1,06)	0,95 (0,89- 1,01)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95- 1,06)	1,00 (0,97- 1,04)	1,00 (0,97- 1,04)	

		↓ paritaprevir	0,77 (0,64- 0,94)	0,78 (0,68- 0,88)	0,88 (0,80- 0,95)	
<b>KONTRASEPTİFLER</b>						
Etinil estradiol/ norgestimat 0,035/0,25 mg günde bir defa  Mekanizma: olasılıkla, paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvire bağlı UGT inhibisyonundan dolayı.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔etinil estradiol	1,16 (0,90- 1,50)	1,06 (0,96- 1,17)	1,12 (0,94- 1,33)	Etinilestradiol içeren oral kontraseptifler kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
		Norgestimat metabolitleri:				
		↑norgestrel	2,26 (1,91- 2,67)	2,54 (2,09- 3,09)	2,93 (2,39- 3,57)	
		↑nor- elgestromin	2,01 (1,77- 2,29)	2,60 (2,30- 2,95)	3,11 (2,51- 3,85)	
		↓dasabuvir	0,51 (0,22- 1,18)	0,48 (0,23- 1,02)	0,53 (0,30- 0,95)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81- 1,35)	0,97 (0,81- 1,15)	1,00 (0,88- 1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40- 1,21)	0,66 (0,42- 1,04)	0,87 (0,67- 1,14)	
Noretindron (yalnızca progestin içeren tablet) 0,35 mg günde bir defa	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ nor- etindron	0,83 (0,69- 1,01)	0,91 (0,76- 1,09)	0,85 (0,64- 1,13)	Noretindron veya EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rito navir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90- 1,14)	0,96 (0,85- 1,09)	0,95 (0,80- 1,13)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93- 1,08)	0,99 (0,94- 1,04)	0,97 (0,90- 1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95- 1,62)	1,23 (0,96- 1,57)	1,43 (1,13- 1,80)	
<b>DİÜRETİKLER</b>						
Furosemid 20 mg tek doz  Mekanizma: olasılıkla, paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvire bağlı UGT1A1 inhibisyonundan dolayı.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑furosemid	1,42 (1,17- 1,72)	1,08 (1,00- 1,17)	Mevcut değil	Hastalar, klinik etkiler açısından izlenmelidir; furosemid dozunda %50'ye kadar bir azalma gerekli olabilir.  EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rito navir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96- 1,31)	1,09 (0,96- 1,23)	1,06 (0,98- 1,14)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03- 1,26)	1,07 (1,01- 1,12)	1,12 (1,08- 1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63- 1,36)	0,92 (0,70- 1,21)	1,26 (1,16- 1,38)	
<b>HCV ANTİVİRAL</b>						
Sofosbuvir	EXVIERA + ombitasvir/	↑ sofosbuvir	1,61 (1,38- 1,88)	2,12 (1,91- 2,37)	Mevcut değil	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rito navir ile uygulandığında

400 mg Günde bir defa  Mekanizma: paritaprevir, ritonavir ve dasabuvir tarafından BCRP ve P-gp inhibisyonu	paritaprevir/ ritonavir	↑ GS- 331007	1,02 (0,90- 1,16)	1,27 (1,14- 1,42)	Mevcut değil	sofosbuvir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ dasabuvir	1,09 (0,98- 1,22)	1,02 (0,95- 1,10)	0,85 (0,76- 0,95)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,84- 1,03)	0,93 (0,87- 0,99)	0,92 (0,88- 0,96)	
		↔ paritaprevir	0,81 (0,65- 1,01)	0,85 (0,71- 1,01)	0,82 (0,67- 1,01)	

### BİTKİSEL ÜRÜNLER

Sarı kantaron (St. John's Wort <i>hypericum perforatum</i> )  Mekanizma: Sarı kantaron tarafından CYP3A4 indüksiyonu	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir	Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
--	---	--	---

### HIV ANTİVİRALER: PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ

HIV ile koenfekte hastalar için genel bir öneri ve kullanılan diğer antiretroviral rejimleri için bölüm 4.4'e bakınız. Ayrıca ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

Atazanavir Günde bir defa 300 mg (beraber alındığında)  Mekanizma: Paritaprevir maruziyetlerind eki artış, OATP'lerin atazanavir tarafından inhibisyonundan kaynaklanabilir.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84- 0,99)	1,01 (0,93- 1,10)	0,90 (0,81- 1,01)	Atazanavirin önerilen dozu, ritonavir olmadan, EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rit onavir ile kombine 300 mg'dir. Atazanavir EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rito navir ile aynı anda uygulanmalıdır. Ombitasvir/paritaprevir/rit onavirdeki ritonavir dozu, atazanavirin farmakokinetik açıdan etkisini artıracaktır.
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71- 0,96)	0,82 (0,71- 0,94)	0,79 (0,66- 0,94)	
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70- 0,85)	0,83 (0,74- 0,94)	0,89 (0,78- 1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06- 1,99)	1,94 (1,34- 2,81)	3,26 (2,06- 5,16)	
Atazanavir/ Ritonavir 300/100 mg günde bir defa (akşamları uygulanır) Mekanizma: Paritaprevir maruziyetlerind eki artış, OATP1B1/B3 ve CYP3A'nın atazanavir tarafından inhibisyonundan ve CYP3A'nın ilave ritonavir	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92- 1,13)	1,19 (1,11- 1,28)	1,68 (1,44- 1,95)	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rito navir için doz ayarlaması gerekli değildir.  Atazanavir ve ombitasvir/paritaprevir/rito navir + dasabuvir kombinasyonu, özellikle ribavirin hepatit C rejiminin bir parçası olduğunda, bilirubin düzeylerini artırmaktadır, bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8.
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73- 0,91)	0,81 (0,71- 0,92)	0,80 (0,65- 0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72- 0,96)	0,90 (0,78- 1,02)	1,00 (0,89- 1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61- 2,98)	3,16 (2,40- 4,17)	11,95 (8,94- 15,98)	

dozu tarafından inhibisyonundan kaynaklanabilir.						
Darunavir  800 mg günde bir defa (birlikte alındığında)  Mekanizma: Bilinmiyor	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓darunavir  ↔dasabuvir  ↔ombitasvir  ↑ paritaprevir	0,92 (0,87-0,98)  1,10 (0,88-1,37)  0,86 (0,77-0,95)  1,54 (1,14-2,09)	0,76 (0,71-0,82)  0,94 (0,78-1,14)  0,86 (0,79-0,94)  1,29 (1,04-1,61)	0,52 (0,47-0,58)  0,90 (0,76-1,06)  0,87 (0,82-0,92)  1,30 (1,09-1,54)	Darunavirin önerilen dozu, ek ritonavir olmadan, beraber alınan EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile kombine günde bir defa 800 mg'dir. (Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'deki ritonavir dozu, darunavirin farmakokinetik açıdan etkisini artıracaktır). Bu rejim, ileri derecede PI direnci olmadığında (örn, darunavir ile ilişkili RAM'ların olmaması) kullanılabilir, ayrıca bölüm 4.4'e bakınız.  Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ile kombine darunavir, ileri derecede PI direnci olan hastalarda önerilmemektedir.  EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
Darunavir/ ritonavir  600/100 mg günde iki defa  Mekanizma: Bilinmiyor	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔darunavir  ↓dasabuvir  ↓ombitasvir  ↓ paritaprevir	0,87 (0,79-0,96)  0,84 (0,67-1,05)  0,76 (0,65-0,88)  0,70 (0,43-1,12)	0,80 (0,74-0,86)  0,73 (0,62-0,86)  0,73 (0,66-0,80)  0,59 (0,44-0,79)	0,57 (0,48-0,67)  0,54 (0,49-0,61)  0,73 (0,64-0,83)  0,83 (0,69-1,01)	
Darunavir/ ritonavir  800/100 mg günde bir defa (akşam alındığında)  Mekanizma: Bilinmiyor	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑darunavir  ↓dasabuvir  ↔ombitasvir  ↓ paritaprevir	0,79 (0,70-0,90)  0,75 (0,64-0,88)  0,87 (0,82-0,93)  0,70 (0,50-0,99)	1,34 (1,25-1,43)  0,72 (0,64-0,82)  0,87 (0,81-0,93)  0,81 (0,60-1,09)	0,54 (0,48-0,62)  0,65 (0,58-0,72)  0,87 (0,80-0,95)  1,59 (1,23-2,05)	
Lopinavir / ritonavir 400/100 mg günde iki defa  Mekanizma: Paritaprevir maruziyetlerindeki artış, CYP3A/dışa akış taşıyıcılarının, lopinavir ve yüksek dozlarda ritonavir tarafından inhibisyonundan kaynaklanabilir.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔lopinavir  ↔ dasabuvir  ↔ombitasvir  ↑ paritaprevir	0,87 (0,76-0,99)  0,99 (0,75-1,31)  1,14 (1,01-1,28)  2,04 (1,30-3,20)	0,94 (0,81-1,10)  0,93 (0,75-1,15)  1,17 (1,07-1,28)  2,17 (1,63-2,89)	1,15 (0,93-1,42)  0,68 (0,57-0,80)  1,24 (1,14-1,34)  2,36 (1,00-5,55)	Günde iki defa lopinavir/ritonavir 400/100 mg veya günde bir defa 800/200 mg, dasabuvir ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir kullanımı paritaprevir maruziyetinde artışa neden olduğundan kontrendikedir (ayrıca ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Kısa Ürün Bilgisine bakınız.)

<b>HIV ANTİVİRALLER: NON-NÜKLEOZİT REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>						
Rilpivirin <sup>2</sup>  Günde bir defa sabahları yemekle birlikte uygulanan 25 mg  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A inhibisyonu.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑rilpivirin	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavirin'in günde bir defa rilpivirin ile birlikte uygulaması, yalnızca, bilinen QT uzaması olmayan ve QT uzamasına yol açacak başka ko-medikasyon almayan hastalarda düşünülmelidir. Kombinasyonun kullanılması halinde, rutin EKG izlem gerçekleştirilmelidir, bölüm 4.4'e bakınız.  EXVIERA +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
Efavirenz/ emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat 600/300/200 mg günde bir defa  Mekanizma: efavirenz tarafından muhtemel enzim indüksiyonu.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Efavirenz (enzim indükleyicisi) bazlı rejimlerin, paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ile birlikte uygulanması, ALT'de yükselmelere, ve dolayısı ile çalışmadan erken ayrılmaya yol açtı.			Efavirenz ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).	
Nevirapin/ Etravirin	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Birlikte kullanımı kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3)	
<b>HIV ANTİVİRALLER: İNTEGRAZ İPLİKÇİK TRANSFER İNHİBİTÖRÜ</b>						
Dolutegravir  50 mg Günde bir defa Mekanizma: olasılıkla, paritaprevir, dasabuvir ve ombitasvir tarafından UGT1A1 inhibisyonu ve ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulandığında dolutegravir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	

Raltegravir 400 mg günde iki defa Mekanizma: paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvire bağlı UGT1A1 inhibisyonu.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	Raltegravir veya EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
Birlikte uygulama sırasında, dasabuvir, paritaprevir ve ombitasvir maruziyetlerinde klinik açıdan anlamlı değişiklikler (geçmiş veriler ile karşılaştırmaya dayanılarak) gözlenmemiştir.						
<b>HIV ANTİVİRALLER: NÜKLEOZİT İNHİBİTÖRLERİ</b>						
Abakavir/ lamivudin 600/300 mg Günde bir kez	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ abakavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	Mevcut değil	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte kullanıldığında abakavir veya lamivudin için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↓ lamivudin	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Emtrisitabin/ Tenofovir 200 mg günde bir defa /300 mg günde bir defa	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ emtrisitabin	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	Emtrisitabin/tenofovir ve EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
<b>HMG CoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRÜ</b>						
Rosuvastatin 5 mg günde bir defa Mekanizma: paritaprevir ile OATP1B inhibisyonu ve dasabuvir paritaprevir, ve ritonavir ile BCRP inhibisyonu.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rosuvastatin	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	Rosuvastatinin maksimum günlük dozu, 5 mg olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).  EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Pravastatin 10 mg günde bir defa	EXVIERA + ombitasvir/p aritaprevir/	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	Mevcut Değil.	Pravastatin dozu %50 oranında azaltılır. EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ dasabuvir	1,00	0,96	1,03	

Mekanizma: paritaprevir tarafından OATP1B1 inhibisyonu.	ritonavir		(0,87- 1,14)	(0,85- 1,09)	(0,91- 1,15)	navir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89- 1,02)	0,94 (0,89- 0,99)	0,94 (0,89- 0,99)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69- 1,32)	1,13 (0,92- 1,38)	1,39 (1,21- 1,59)	
Fluvastatin  Mekanizma: pitavastatine bağlı OATP1B/BCRP inhibisyonu  Pitavastatin  Mekanizma: Paritaprevire bağlı OATP1B inhibisyonu	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ fluvastatin ↑ pitavastatin ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				Fluvastatin ve pitavastatin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).  Tedavi süresince, fluvastatin ve pitavastatine geçici bir ara verilmesi önerilmektedir. Tedavi sırasında statin tedavisinin gerekli olması durumunda, dozu azaltılmış pravastatin veya rosuvastatine geçilmesi mümkündür.  EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
<b>İMMÜNOSÜPRESANLAR</b>						
Siklosporin  30 mg günde bir defa tek doz <sup>3</sup>  Mekanizma: siklosporin üzerindeki etki, ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonundan kaynaklanmakta dır ve paritaprevir maruziyetlerind eki artışın nedeni, siklosporin tarafından OATP/BCRP/P- gp inhibisyonu olabilir.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ siklosporin  ↓dasabuvir  ↔ombitasvir  ↑ paritaprevir	1,01 (0,85- 1,20)  0,66 (0,58- 0,75)  0,99 (0,92- 1,07)  1,44 (1,16- 1,78)	5,82 (4,73- 7,14)  0,70 (0,65- 0,76)  1,08 (1,05- 1,11)  1,72 (1,49- 1,99)	15,8 (13,8- 18,09)  0,76 (0,71- 0,82)  1,15 (1,08- 1,23)  1,85 (1,58- 2,18)	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/rito navir ile birlikte uygulanmaya başlandığında siklosporinin toplam günlük dozunun beşte biri, günde bir defa ombitasvir/paritaprevir/rito navir ile birlikte verilir. Siklosporin düzeyleri izlenir ve doz ve/veya doz uygulama sıklığı gerekli şekilde ayarlanır.  EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rito navir için doz ayarlaması gerekli değildir.
Everolimus 0,75 mg Tek doz  Mekanizma: Everolimus üzerindeki etki	EXVIERA + ombitasvir/p arit r	↑ everolimus  ↔dasabuvir	4,74 (4,29- 5,25)  1,03 (0,90- 1,18)	27,1 (24,5- 30,1)  1,08 (0,98- 1,20)	16,1 (14,5- 17,9) <sup>4</sup>  1,14 (1,05- 1,23)	Mevcut dozlar ile doz ayarlaması yapılmadığı için everolimusa maruziyet ciddi derecede arttığından, EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir'in everolimus

ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonundan kaynaklanmaktadır.		↔ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	ile eş zamanlı kullanılması önerilmemektedir.
		↔paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
Sirolimus 0,5 mg Tek doz <sup>5</sup>  Mekanizma: Sirolimus üzerindeki etki ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonundan kaynaklanmaktadır.	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9) <sup>6</sup>	Sağlanacak fayda risklerin üzerinde olmadığı sürece EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'in sirolimus ile eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (bk. bölüm 4.4). EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'in sirolimus ile eşzamanlı olarak kullanılması durumunda, sirolimus haftada 2 kez 0,2 mg olarak uygulanmalıdır (her hafta aynı günler olması koşuluyla 3 yada 4 gün ara ile). Sirolimus kan konsantrasyonları, ardışık 3 uygulamada stabil sirolimus konsantrasyonu gözlemlenene dek her 4 ila 7 günde bir izlenmelidir. Gerekğinde, sirolimus dozu ve/veya dozlama sıklığı ayarlanmalıdır.  EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisinin tamamlanmasından 5 gün sonra; EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisi öncesi sirolimus dozu ve dozlama sıklığı, rutin sirolimus kan konsantrasyon takibi ile devam ettirilmelidir.
		↔dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	
Takrolimus 2 mg tek doz <sup>7</sup>  Mekanizma: Takrolimus üzerindeki etki, ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonundan kaynaklanmaktadır.	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑takrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Sağlanacak fayda risklerin üzerinde olmadığı sürece EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'in takrolimus ile eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (bk. bölüm 4.4). EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'in takrolimus ile eşzamanlı kullanılması durumunda, takrolimus,
		↔dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	

						<p>EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisinin başlatıldığı günde uygulanmamalıdır. Takrolimus tedavisine EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisinin başlatıldığı günün ertesi gününden itibaren takrolimus kan konsantrasyonlarına göre azaltılmış dozda başlanmalıdır. Önerilen takrolimus dozu 7 günde bir 0,5 mg'dır.</p> <p>EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulamanın başlangıcında ve birlikte uygulama süresince takrolimus tam kan konsantrasyonları izlenmelidir ve gerekli durumlarda dozu ve/veya doz uygulama sıklığı ayarlanmalıdır.</p> <p>EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisi tamamlandığında, takrolimusun uygun dozu ve doz uygulama sıklığı takrolimus kan konsantrasyonlarının değerlendirilmesine göre belirlenmelidir.</p>
--	--	--	--	--	--	--

#### DEMİR ŞELATÖRLERİ

Deferasiroks	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ dasabuvir	Deferasiroks, dasabuvir maruziyetini artırabilir. Dikkatli kullanılmalıdır.
--------------	---	---	---

#### MULTİPL SKLEROZ'DA KULLANILAN TIBBİ ÜRÜNLER

Teriflunomid	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ dasabuvir	Teriflunomid, dasabuvir maruziyetini artırabilir. Dikkatli kullanılmalıdır.
--------------	---	---	---

#### OPIOİDLER

Metadon 20-120 mg günde bir defa <sup>8</sup>	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R- metadon	1,04 (0,98- 1,11)	1,05 (0,98- 1,11)	0,94 (0,87- 1,01)	Metadon ve EXVIERA +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ S- metadon	0,99 (0,91-	0,99 (0,89-	0,86 (0,76-	

			1,08)	1,09)	0,96)	
		↔	paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (çalışmaların çapraz karşılaştırmasına göre)			
Buprenorfin/ nalokson  4-24 mg/1-6 mg günde bir defa <sup>8</sup>  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu ve paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir tarafından UGT inhibisyonu.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑buprenorfin	2,18 (1,78- 2,68)	2,07 (1,78- 2,40)	3,12 (2,29- 4,27)	Buprenorfin/nalokson ve EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rito navir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↑norbuprenorfin	2,07 (1,42- 3,01)	1,84 (1,30- 2,60)	2,10 (1,49- 2,97)	
		↑nalokson	1,18 (0,81- 1,73)	1,28 (0,92- 1,79)	Mevcut değil	
		↔	paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (çalışmaların çapraz karşılaştırmasına göre)			
<b>KAS GEVŞETİCİLER</b>						
Karisoprodol  250 mg Tek doz  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP2C19 indüksiyonu	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ Karisoprodol	0,54 (0,47- 0,63)	0,62 (0,55- 0,70)	Mevcut değil	Doz ayarlaması karisoprodol için gerekli değildir.
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91- 1,01)	1,02 (0,97- 1,07)	1,00 (0,92- 1,10)	Klinik olarak endike olması durumunda doz arttırılır.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92- 1,04)	0,95 (0,92- 0,97)	0,96 (0,92- 0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75- 1,03)	0,96 (0,85- 1,08)	1,14 (1,02- 1,27)	
Siklobenzaprin 5 mg Tek doz  Mekanizma: olasılıkla ritonavir tarafından CYP1A2 indüksiyonundan dolayı azalma	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ Siklobenzaprin	0,68 (0,61- 0,75)	0,60 (0,53- 0,68)	Mevcut değil	Doz ayarlaması Siklobenzaprin için gerekli değildir.
		↔ dasabuvir	0,98 (0,90- 1,07)	1,01 (0,96- 1,06)	1,13 (1,07- 1,18)	Klinik olarak endike olması durumunda doz arttırılır.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92- 1,04)	1,00 (0,97- 1,03)	1,01 (0,98- 1,04)	
		↔ paritaprevir	1,14 (0,99- 1,32)	1,13 (1,00- 1,28)	1,13 (1,01- 1,25)	
<b>NARKOTİK AĞRI KESİCİLER</b>						
Parasetamol (sabit doz hidrokodon/para setamol) 300 mg Tek doz	EXVIERA + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	↔ Parasetamol	1,02 (0,89- 1,18)	1,17 (1,09- 1,26)	Mevcut değil	EXVIERA+ ombitasvir/paritaprevir/rito navir ile birlikte uygulandığında parasetamol için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ dasabuvir	1,13 (1,01- 1,26)	1,12 (1,05- 1,19)	1,16 (1,08- 1/25)	
		↔ ombitasvir	1,01 (0,93- 1,10)	0,97 (0,93- 1,02)	0,93 (0,90- 0,97)	
		↔ paritaprevir	1,01 (0,80- 1,27)	1,03 (0,89- 1,18)	1,10 (0,97- 1,26)	

Hidroksodon (sabit doz hidroksodon/ parasetamol)  5 mg Tek doz  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	EXVIERA + ombitasvir/p ariparevir/ri tonavir	↑ hidroksodon	1,27 (1,14- 1,40)	1,90 (1,72- 2,10)	Mevcut değil	EXVIERA+ ombitasvir/pariparevir/rito navir ile birlikte uyulduğunda hidroksodon dozunun %50'ye kadar azaltılması ve/veya klinik izlem düşünmelidir.
		Dasabuvir, ombitasvir ve pariparevir değişimleri yukarıda parasetamol için gösterildiği gibidir.				
<b>PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ</b>						
Omeprazol  40 mg günde bir defa  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP2C19 indüksiyonu.	EXVIERA + ombitasvir/ pariparevir/ ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48- 0,80)	0,62 (0,51- 0,75)	Mevcut değil	Klinik olarak endike olması durumunda, daha yüksek omeprazol dozları kullanılmalıdır.  EXVIERA + ombitasvir/pariparevir/rito navir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔dasabuvir	1,13 (1,03- 1,25)	1,08 (0,98- 1,20)	1,05 (0,93- 1,19)	
		↔ombitasvir	1,02 (0,95- 1,09)	1,05 (0,98- 1,12)	1,04 (0,98- 1,11)	
		↔ pariparevir	1,19 (1,04- 1,36)	1,18 (1,03- 1,37)	0,92 (0,76- 1,12)	
Esomeprazol  Lansoprazol  Mekanizma Ritonavir tarafından CYP2C19 indüksiyonu	EXVIERA + ombitasvir/ pariparevir/ ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen:  ↓ esomeprazol, lansoprazol			Klinik olarak endike olması durumunda daha yüksek esomeprazol/lansoprazol dozlarının kullanımı gerekebilir.	
<b>SEDATİFLER / HİPNOTİKLER</b>						
Zolpidem 5 mg tek doz	EXVIERA + ombitasvir/ pariparevir/ ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76- 1,16)	0,95 (0,74- 1,23)	Mevcut değil	Zolpidem veya EXVIERA + ombitasvir/pariparevir/rito navir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔dasabuvir	0,93 (0,84- 1,03)	0,95 (0,84- 1,08)	0,92 (0,83- 1,01)	
		↔ombitasvir	1,07 (1,00- 1,15)	1,03 (1,00- 1,07)	1,04 (1,00- 1,08)	
		↓ pariparevir	0,63 (0,46- 0,86)	0,68 (0,55- 0,85)	1,23 (1,10- 1,38)	
Diyazepam  2 mg Tek doz  Mekanizma: ritonavir tarafından CYP2C19 indüksiyonu	EXVIERA + ombitasvir/p ariparevir/ri tonavir	↓diyazepam	1,18 (1,07- 1,30)	0,78 (0,73- 0,82)	Mevcut değil	Doz ayarlaması diyazepam için gerekli değildir.
		↓ nordiazepam	1,10 (1,03- 1,19)	0,56 (0,45- 0,70)	Mevcut değil	Klinik olarak endike olması durumunda doz arttırılır.
		↔ dasabuvir	1,05 (0,98- 1,13)	1,01 (0,94- 1,08)	1,05 (0,98- 1,12)	
		↔	1,00	0,98	0,93	

		ombitasvir	(0,93-1,08)	(0,93-1,03)	(0,88-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,95 (0,77-1,18)	0,91 (0,78-1,07)	0,92 (0,82-1,03)	
Alprazolam 0,5 mg tek doz	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	Mevcut değil	Hastaların klinik izlemi önerilmektedir. Klinik yanıtı göre, alprazolam dozunda bir azalma düşünülebilir.
Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu		↔dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
<b>TİROİD HORMONLARI</b>						
Levotiroksin	EXVIERA + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↑ levotiroksin				Levotiroksin için klinik izlem ve doz ayarlaması gerekebilir.
Mekanizma: paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir tarafından UGT1A1 inhibisyonu						
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte EXVIERA, 800/200 mg lopinavir/ritonavir ile birlikte günde bir defa (akşamları) uygulanmıştır. DAA'ların ve lopinavirin C<sub>maks</sub> ve EAA üzerindeki etkisi, günde iki defa 400/100 mg lopinavir/ritonavir'in ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve EXVIERA ile birlikte uygulandığında gözlemlenene benzer idi.</li> <li>2. Çalışmada, rilpivirin de yine akşamları yemek ile birlikte ve EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'in beraber alındığı akşam yemeğinden 4 saat sonra olacak şekilde uygulandı. Rilpivirin maruziyetleri üzerindeki etki, sabah yemekle birlikte alınan rilpivirin'in EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulandığında gözlemlenen ile benzer idi.</li> <li>3. Siklosporin, tek başına 100 mg dozunda ve EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte 30 mg dozunda uygulandı. EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile etkileşim için doza göre normalize edilmiş siklosporin oranları gösterilmiştir.</li> <li>4. C<sub>12</sub>= Tek doz everolimusu takiben 12. saatteki konsantrasyon.</li> <li>5. Sirolimus, tek başına 2 mg dozunda ve EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte 0,5 mg dozunda uygulandı. EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile etkileşim için doza göre normalize edilmiş sirolimus oranları gösterilmiştir.</li> <li>6. C<sub>24</sub>= Tek doz siklosporin, takrolimus yada sirolimusu takiben 24. saatteki konsantrasyon.</li> <li>7. Takrolimus, tek başına 2 mg dozunda ve EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte 2 mg dozunda uygulandı. EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile etkileşim için doza göre normalize edilmiş takrolimus oranları gösterilmiştir.</li> <li>8. Metadon, buprenorfin ve nalokson için bildirilen doza göre normalize edilmiş parametreler.</li> </ol> <p>Not: EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için kullanılan dozlar şu şekilde idi: günde bir defa paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, ombitasvir 25 mg ve EXVIERA 400 mg günde iki defa veya 250 mg günde iki defa. EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, karbamazepin, gemfibrozil, ketokonazol ve sulfametoksazol/trimetoprim ile ilaç etkileşimi çalışmaları haricinde, bütün ilaç etkileşimi çalışmalarında çoklu doz olarak uygulandı.</p>						

### **Pediyatrik popülasyon:**

İlaç etkileşimi çalışmaları, yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

## 4.6 Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

EXVIERA, ribavirin ile kombine kullanılması sırasında, kadın hastalarda ve erkek hastaların kadın partnerlerinde gebeliğin önlenmesi yönünde aşırı dikkatli olunmalıdır (Ek bilgi için ribavirin Kısa Ürün Bilgilerine bakınız). Ribavirine maruz kalan bütün hayvan türlerinde önemli teratojenik ve/veya embriyosidal etkiler gösterilmiştir; bu nedenle, ribavirin, hamile olan kadınlarda ve ayrıca hamile olan kadınların erkek partnerlerinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

*Kadın hastalar:* Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar EXVIERA ile birlikte ribavirin ile tedavi sırasında ve tedavinin sona ermesinden sonra 4 ay boyunca, güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadıkları sürece, tedavi boyunca ribavirin almamalıdır.

*Erkek hastalar ve kadın partnerleri:* Erkek hastaların veya çocuk doğurma potansiyeline sahip kadın partnerlerinin, ribavirin tedavisi süresince ve tedaviden sonra 7 ay boyunca etkili bir doğum kontrolü yöntemi kullanmaları gereklidir.

Etinilestradiol, EXVIERA ile kombine kullanımda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Spesifik hormonal kontraseptiflere ilişkin ilave bilgiler için bölümler 4.3'e ve 4.4'e bakınız.

### Gebelik dönemi

EXVIERA'nın hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veriler çok sınırlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Tedbir amaçlı olarak, EXVIERA'nın gebelik sırasında kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir.

Ribavirin'in, EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulanması durumunda, gebelik sırasında ribavirin kullanımı ile ilgili kontrendikasyonlar geçerlidir (ayrıca, ribavirinin Kısa Ürün Bilgilerine bakınız).

### Laktasyon dönemi

EXVIERA'nın ve metabolitlerinin, insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardaki mevcut farmakokinetik veriler, dasabuvirin ve metabolitin sütte atılımını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirilen bebeklerde tıbbi üründen kaynaklanan advers reaksiyonlar potansiyeli nedeniyle, tedavinin anne için önemi dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesi veya EXVIERA ile tedavinin kesilmesi yönünde bir karar alınmalıdır. Ribavirinin birlikte uygulandığı hastalar için, ribavirinin Kısa Ürün Bilgilerine başvurunuz.

### Üreme yeteneği / Fertilité

EXVIERA'nın, fertilité üzerindeki etkisine ilişkin insan verileri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, fertilité üzerinde zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve ribavirin ile kombine EXVIERA ile tedavi sırasında yorgunluk bildirilmiştir. Hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

##### Güvenlilik profili özeti

Güvenlilik özeti, ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir alan 2.600'den fazla hastadaki Faz 2 ve 3 klinik çalışmalardan elde edilen birleştirilmiş verilere dayanmaktadır.

Ribavirin ile birlikte EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir alan hastalarda en yaygın rapor edilen advers reaksiyonlar (hastaların %20'sinden daha fazlası) yorgunluk ve bulantı idi. Advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi kalıcı olarak bırakan hastaların oranı %0,2 (5/2.044) idi ve hastaların %4,8'inde (99/2.044) advers reaksiyonlar nedeniyle ribavirin dozu azaltıldı.

Ribavirin olmaksızın EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisi alan hastalarda, tipik olarak ribavirin ile ilişkilendirilen advers reaksiyonlara (örneğin kusma, uykusuzluk, anemi) daha az rastlanmıştır ve hiçbir hasta (0/588) advers reaksiyonlara bağlı olarak tedaviyi kalıcı olarak bırakmamıştır.

EXVIERA ve ombitasvir/ paritaprevir/ritonavirin'in sirozu olmayan ve kompanse sirozu olan hastalardaki güvenlilik profili, ribavirinin tedavi rejiminin bir parçası olması durumunda geçici hiperbilirubinemi oranlarındaki artış haricinde benzerdir.

##### Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Ribavirin ile veya ribavirin olmadan EXVIERA'nın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile kombinasyonuna dair advers reaksiyonlar Tablo 3'de verilmiştir. Bu reaksiyonlar, EXVIERA ile en azından makul bir olasılık dahilinde ve arasında nedensel bir ilişki bulunan advers reaksiyonlardır. Tablo 3'te sunulan advers reaksiyonların büyük çoğunluğu, EXVIERA ve paritaprevir/ombitasvir/ritonavir içeren rejimlerdeki derece 1 şiddetindedir.

Advers reaksiyonlar, aşağıda, sistem organ sınıfına ve sıklığa göre liste halinde verilmektedir. Sıklıklar, aşağıdaki gibi tanımlanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Tablo 3 –Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile kombine EXVIERA ile belirlenen istenmeyen etkiler**

Sıklık	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin* N = 2.044	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
<i>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</i>		
Yaygın	Anemi	
<i>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</i>		
Yaygın olmayan	Dehidrasyon	

<i>Psikiyatrik hastalıklar</i>		
Çok yaygın	Uykusuzluk	
<i>Gastrointestinal hastalıklar</i>		
Çok yaygın	Bulantı, diyare	
Yaygın	Kusma	
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i>		
Çok yaygın	Pirurit	
Yaygın		Pirurit
Seyrek	Anjiyoödem	Anjiyoödem
<i>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</i>		
Çok yaygın	Asteni, yorgunluk	

\* Veriler , sirozu olan hastalar dahil, Faz 2 ve 3 çalışmalarındaki bütün genotip 1 enfeksiyonu olan hastaları içermektedir. Not: Laboratuvar anormallikleri için, Tablo 4'e başvurunuz.

### Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımı

#### *Laboratuvar Anormallikleri*

Laboratuvar parametrelerindeki değişikliklerden seçilmiş olanlar, Tablo 4'de tanımlanmaktadır. Basitleştirmek amacıyla, yan yana tablo halinde gösterim kullanılmıştır; çalışma tasarımlarındaki farklılıklar nedeniyle, çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırma yapılmamalıdır.

**Tablo 4 – Seçilmiş laboratuvar parametrelerindeki değişiklikler**

Laboratuvar parametreleri	SAPPHIRE I ve II	PEARL II, III ve IV	TURQUOISE II (sirozu olan hastalar)
	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 Hafta N = 770 n (%)	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir /ritonavir 12 Hafta N = 509 n (%)	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + ribavirin 12 veya 24 Hafta N = 380 n (%)
<b>ALT</b>			
>5-20 × ULN* (Derece 3)	6/765 (%0,8)	1/509 (%0,2)	4/380 (%1,1)
>20 × ULN (Derece 4)	3/765 (%0,4)	0	2/380 (%0,5)
<b>Hemoglobin</b>			
<100-80 g/L (Derece 2)	41/765 (%5,4)	0	30/380 (%7,9)
<80-65 g/L (Derece 3)	1/765 (%0,1)	0	3/380 (%0,8)
<65 g/L (Derece 4)	0	0	1/380 (%0,3)
<b>Total Bilirubin</b>			
>3-10 × ULN (Derece 3)	19/765 (%2,5)	2/509 (%0,4)	37/380 (%9,7)
>10 × ULN (Derece 4)	1/765 (%0,1)	0	0

\*ULN: Test laboratuvarına göre normalin üst limiti.

#### Serum ALT yükselmeleri

Ribavirin ile birlikte ve ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile yapılan klinik çalışmaların birleştirilmesi ile yapılan analizde, hastaların %1'inde tedaviye başlanmasından sonra normalin üst limitinin (ULN) 5 katından daha yüksek serum ALT düzeylerinin meydana geldiği görülmüştür. Bu tür yükselmelerin insidansı, eşlik eden bir etinilestradiol içeren ilaç kullanmakta olan kadınlarda %26 olduğundan bu tür ilaçlar EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile kontrendikedir. Hormon replasman tedavisi için yaygın olarak kullanılan diğer tipteki sistemik estrogenler (örn., estradiol ve konjüge estrogenler) ile ALT yükselmelerinin insidansında bir artış gözlenmemiştir. ALT yükselmeleri, tipik olarak asemptomatik idi ve genellikle tedavinin ilk 4 haftası içerisinde

meydana geldi (ortalama süre 20 gün, aralık 8-57 gün) ve çoğu devam eden tedaviyle iyileşti. İki hasta ALT yükselmesi nedeniyle EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir rejimini bıraktı, bunlardan biri etinilestradiol de kullanıyordu. Üç hasta EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavire bir ila yedi gün süreyle ara verdi, bunlardan biri etinilestradiol de kullanıyordu. Bu ALT yükselmelerinin çoğu geçiciydi ve EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile ilişkili olarak değerlendirildi. ALT'deki yükselmeler genellikle bilirubin yüksekliği ile ilişkili değildi. Siroz, ALT yükselmesi için bir risk faktörü değildi (bkz. Bölüm 4.4).

#### Serum bilirubinde yükselmeler

EXVIERA ve ribavirin ile birlikte ombitasvir/paritaprevir/ritonavir alan hastalarda, paritaprevir tarafından OATP1B1/1B3 bilirubin taşıyıcılarının inhibisyonu ve ribavirin tarafından indüklenen hemoliz ile bağlantılı serum bilirubin düzeyinde geçici yükselmeler (sıklıkla indirek) gözlemlenmiştir. Bilirubin artışları, tedavinin başlatılmasından sonra meydana gelerek 1. çalışma haftasında doruk yaptı ve genellikle devam eden tedavi ile birlikte iyileşti. Bilirubin yükselmeleri, aminotransferaz yükselmeleri ile ilişkilendirilmedi. İndirek bilirubin yükselmelerinin sıklığı, ribavirin almamış hastalar arasında daha düşüktü.

#### Karaciğer transplantı alıcıları

EXVIERA, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve ribavirin uygulanan (immünosüpresan ilaçlarına ek olarak), HCV ile enfekte transplant alıcılarındaki genel güvenilirlik profili, bazı advers reaksiyonların sıklığı artmış olmasına karşın, faz 3 klinik çalışmalarda EXVIERA, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve ribavirin ile tedavi edilen hastalardakine benzerdi. 10 hastada (%29,4), başlangıç hemoglobin düzeyi sonrasında 10 g/dL'nin altında olan en az bir hemoglobin düzeyi saptandı. 34 hastadan 10'unda (%29,4), hemoglobin düşüşüne bağlı ribavirin dozu modifiye edildi ve %2,9'unda (1/34) ribavirine ara verildi. Ribavirin dozunun modifikasyonu, KVV (kalıcı virolojik yanıt) oranlarını etkilemedi. 5 hastada eritropoetin gerekli oldu ve bu hastaların tümünde ribavirin başlangıç dozu günde 1000 ila 1200 mg idi. Hiçbir hasta kan nakli almadı.

#### HIV/HCV ile ko-enfekte hastalar

HCV/HIV-1 ile ko-enfekte olmuş hastalardaki genel güvenilirlik profili, HCV ile mono-enfekte olan hastalardakine benzerdi. 17 hastada (%27,0) toplam bilirubinde >3 x ULN geçici yükselmeler (çoğunlukla indirek) meydana geldi; bu hastalardan 15'i atazanavir alıyordu. Hiperbilirubinemisi olan hastaların hiçbirinde, aminotransferazlarda eşlik eden yükselmeler olmadı.

#### Şiddetli böbrek yetmezliği olan veya son evre böbrek hastalığı (SEBH) görülen sirozu olan veya olmayan GT1 ile enfekte hastalar

Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmaksızın EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, şiddetli böbrek yetmezliği olan veya SEBH görülen sirozu olan veya olmayan genotip 1 ile enfekte 68 hastada değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Ribavirin kullanımı durumunda buna bağlı serum hemoglobindeki düşüş nedeniyle müdahale gereken hastalar dışında, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalardaki genel güvenilirlik profili şiddetli böbrek yetmezliği olmayan hastalar ile yürütülen önceki Faz 3 çalışmalarda görülen güvenilirlik profili ile benzerdir. Ortalama başlangıç hemoglobin seviyesi 12,1 g/dL idi ve ribavirin alan hastalar için tedavi sonundaki hemoglobinde ortalama düşüş 1,2 g/dL idi. Ribavirin alan 50 hastadan 39'unda ribavirin tedavisinin kesilmesi gerekmiştir ve bu hastaların 11'i eritropoetin ile tedavi edilmiştir. Dört hastada < 8 g/dL hemoglobin

düzeyi görülmüştür. İki hasta kan transfüzyonu almıştır. Ribavirin almayan GT1b ile enfekte 18 hastada anemi yan etkisi görülmemiştir. Ribavirin olmaksızın EXVIERA ile birlikte veya EXVIERA olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavisi, 18 GT1a ve GT4 ile enfekte hastada değerlendirilmiştir, bu hastalarda anemi yan etkisi görülmemiştir.

#### Pazarlama sonrası advers reaksiyonlar

Aşağıda yer alan pazarlama sonrası advers reaksiyonlar, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte, ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmaksızın EXVIERA tedavisi sırasında gözlenmiştir. Bu olayların sıklığı bilinmemektedir. Advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına göre sunulmaktadır.

*Bağıışıklık sistemi bozuklukları:* Anafilaktik reaksiyonlar

*Hepatobilyer hastalıklar:* Hepatik dekompanasyon ve hepatik yetmezlik (bkz. Bölüm 4.4).

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Pediyatrik popülasyon:**

EXVIERA'nın 18 yaşından küçük çocuk ve ergenlerde güvenliliği değerlendirilmemiştir. Hiçbir veri mevcut değildir.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Sağlıklı hastalara uygulanan dokümente edilmiş en yüksek dasabuvir tek dozu 2 g'dır. EXVIERA'nın çalışmayla ilgili istenmeyen etkiler veya klinik açıdan anlamlı laboratuvar anormallikleri gözlenmemiştir. Doz aşımı durumunda, herhangi bir advers reaksiyon belirtisi veya bulgusu açısından izlem ve hemen uygun semptomatik tedavinin başlatılması önerilmektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için direkt etkili antiviraller

ATC kodu: J05AP09

#### Etki mekanizması:

EXVIERA, NS5B geni tarafından kodlanan viral genomun replikasyonu için temel önem taşıyan HCV RNA-bağımlı RNA polimerazın, nükleozid olmayan bir inhibitörüdür.

EXVIERA, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulandığında ayrı etki mekanizmaları ile HCV'ye etki eder. Birden fazla basamakta örtüşmeyen direnç profillerine sahip üç doğrudan etkili antiviral ajan ile viral yaşam döngüsünü hedefler. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'in farmakolojik özellikleri için Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

### Hücre kültüründe ve biyokimyasal çalışmalarda aktivite

HCV replikon hücre kültürü analizlerinde, EXVIERA'nın genotip 1a-H77 ve 1b-Con1 suşlarına karşı EC<sub>50</sub> değeri, sırasıyla 7,7 ve 1,8 nM idi. EXVIERA'nın replikon aktivitesi %40 insan plazması varlığında 12 ila 13 kat azaldı. EXVIERA'nın, HCV replikon hücre kültürü analizlerinde, daha önce tedavi almamış genotip 1a ve 1b izolatları panelinden NS5B içeren replikonlara karşı ortalama EC<sub>50</sub> değeri, sırasıyla 0,77 nM (aralık: 0,4 ila 2,1 nM; n=11) ve 0,46 nM (aralık: 0,2 ila 2 nM; n=10) idi. Biyokimyasal analizlerde, dasabuvir bir genotip 1a ve 1b polimerazlar panelini, 4,2 nM (aralık: 2,2 ila 10,7 nM; n=7) ortalama IC<sub>50</sub> değeri ile inhibe etti.

EXVIERA'nın M1 metaboliti, HCV replikon hücre kültürü analizlerinde, genotip 1a-H77 ve 1b-Con1 suşlarına karşı, sırasıyla 39 ve 8 nM EC<sub>50</sub> değerlerine sahipti ve M1 metabolitinin aktivitesi %40 insan plazması varlığında 3 ila 4 kat azalmıştı. EXVIERA, biyokimyasal analizlerde HCV 2a, 2b, 3a ve 4a genotiplerinden elde edilen NS5B polimerazlara karşı azalmış aktiviteye sahipti (IC<sub>50</sub> değerleri, 900 nM ila >20 mcM aralığında yer almıştır).

### Direnç

#### *Hücre kültüründe*

EXVIERA'ya karşı direnç gelişimi sırasıyla NS5B varyantı tarafından gerçekleştirilmektedir. Bunlar hücre kültürlerinde yada Faz 2b ve 3 klinik çalışmalarda fenotipik olarak uygun genotip 1a yada 1b replikonlarına karakterize edilmiştir.

Genotip 1a'da, HCV NS5B'deki C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R, ve Y561H süstitüsyonları, dasabuvire hassasiyeti azalttı. Genotip 1a replikonunda, dasabuvirin aktivitesi, sırasıyla, M414T, S556G veya Y561H süstitüsyonları tarafından, 21- ila 32-kat ve A553T, G554S veya S556R süstitüsyonları tarafından, 152- ila 261-kat ve C316Y ve Y448H süstitüsyonları tarafından, 1472- ve 975-kat azaltıldı. G558R ve D559G/N tedavi ile ortaya çıkan süstitüsyonlar olarak gözlemlendi, ancak düşük replikasyon kapasitesinden dolayı dasabuvirin bu varyantlara karşı aktivitesi değerlendirilemedi. Genotip 1b'de, HCV NS5B'deki C316N, C316Y, M414T, Y448H ve S556G süstitüsyonları, dasabuvire hassasiyeti azalttı. Genotip 1b replikonunda, dasabuvirin aktivitesi, C316N ve S556G süstitüsyonları tarafından, 5 ve 11 kat; M414T veya Y448H süstitüsyonları tarafından, 46-kat ve C316Y süstitüsyonu tarafından, 1569 kat azaltıldı. Dasabuvir, nükleozit bağlanma yerindeki S282T, alt başparmak (lower thumb) bölgesindeki M423T ve üst başparmak (upper thumb) bölgesindeki P495A/S, P496S veya V499A süstitüsyonlarını içeren replikonlara karşı tam aktivitesini korudu.

#### *Başlangıçtaki HCV süstitüsyonlarının/polimorfizmlerinin tedaviye cevap üzerindeki etkisi*

Önerilen bu rejimlerde başlangıç NS3/4A, NS5A veya NS5B süstitüsyonları/polimorfizmleri ile tedaviye cevap arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla, Faz 2b ve 3 klinik çalışmalarda ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan dasabuvir, ombitasvir ve paritaprevir ile tedavi edilmiş olan genotip 1 HCV enfeksiyonuna sahip hastaların havuzlanmış bir analizi yürütüldü.

Bu analizdeki 500'ün üzerindeki genotip 1a başlangıç numunesinde, en sık gözlenen direnç-ilişkili varyantlar NS5A'da M28V (%7,4) ve NS5B'de S556G (%2,9) idi. NS3'de büyük ölçüde yaygın bir polimorfizm (örneklerin %41,2'si) olmasına karşın, Q80K paritapevir'e karşı minimal direnç gelişimine yol açmaktadır. NS3'de, R155 ve D168 amino asit

pozisyonlarındaki direnç-ilişkili varyantlar başlangıçta nadiren (%1'den daha az) gözlemlendi. Bu analizdeki 200'ün üzerindeki genotip 1b başlangıç numunesinde en sık gözlemlenen direnç-ilişkili varyantlar, NS5A'da Y93H (%7,5) ve NS5B'de C316N (%17) ve S556G (%15) idi. HCV genotip 1a ve 1b ile enfekte olmuş hastalarda önerilen tedavi rejimleri ile gözlemlenen düşük virolojik başarısızlık oranları göz önüne alındığında, başlangıç varyantlarının varlığının, KVV elde edilmesi olasılığı üzerindeki az bir etkiye sahip olduğu görülmektedir.

#### *Klinik çalışmalarda*

Faz 2b ve 3 klinik çalışmalarda, ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan dasabuvir, ombitasvir ve paritaprevir içeren rejimler ile tedavi edilmiş olan (8, 12 veya 24 hafta süreyle), HCV genotip 1 ile enfekte olmuş 2.510 hasta içerisinde, toplam 74 hastada (%3) virolojik başarısızlık (başlıca, tedavi sonrası nüks) meydana gelmiştir. Tedavi ile ortaya çıkan varyantlar ve onların bu virolojik başarısızlık popülasyonlarındaki prevalansı Tablo 5'de gösterilmiştir. Genotip 1a ile enfekte olmuş 67 hastada, NS3 varyantları 50 hastada gözlenmiştir, NS5A varyantları 46 hastada gözlenmiştir, NS5B varyantları 37 hastada gözlenmiştir ve tedavi ile ortaya çıkan varyantlar, 30 hastada her 3 ilaç hedefinde görülmüştür. Genotip 1b ile enfekte olmuş 7 hastada, tedavi ile ortaya çıkan varyantlar, NS3'de 4 hastada, NS5A'da 2 hastada ve hem NS3'de hem de NS5A'da 1 hastada gözlenmiştir. Genotip 1b ile enfekte olmuş hastalardan hiçbirinde 3 ilaç hedefinin hepsinde birden tedavi ile ortaya çıkan varyantlar gözlenmemiştir.

**Tablo 5 – Faz 2b ve 3 klinik çalışmalarda RBV ile birlikte veya RBV olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir tedavi rejimlerinin birleştirilmiş analizinde, tedavi ile birlikte ortaya çıkan amino asit süstitüsyonları (N=2510)**

Hedef	Ortaya çıkan aminoasit süstitüsyonları <sup>a</sup>	Genotip 1a N=67 <sup>b</sup> % (n)	Genotip 1b N=7 % (n)
NS3	V551 <sup>c</sup>	6 (4)	--
	Y56H <sup>c</sup>	9 (6)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	I132V <sup>c</sup>	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) <sup>d</sup>
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A <sup>c</sup> , V36M <sup>c</sup> , F43L <sup>c</sup> , D168H, E357K <sup>c</sup>	<%5	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V <sup>c</sup>	9 (6)	--
	Q30R <sup>c</sup>	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	<%5	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	<%5	--

a. Aynı alt tipe sahip en az 2 hastada gözlemlenmiştir.

b. NS5B hedefi için N=66.

c. Süstitüsyonlar, NS3 pozisyon R155 veya D168'deki diğer ortaya çıkan varyantlar ile kombine gözlemlendi.

d. Genotip 1b ile enfekte hastalarda kombine gözlemlendi.

e. Hastaların %6'sında (4/67) kombine gözlemlendi.

Not: Aşağıdaki varyantlar, hücre kültürü içerisinde seçilmiştir, ancak tedavi ile birlikte ortaya çıkmamıştır: NS3 varyantları, genotip 1a'da A156T, ve genotip 1b'de R155Q ve D168H; NS5A

varyantları, genotip 1a'da Y93C/H, ve genotip 1b'de L28M, L31F/V veya P58S ile kombine L31F/V veya Y93H; ve NS5B varyantları, genotip 1a'da Y448H, ve genotip 1b'de M414T ve Y448H.

#### Direnç ile ilişkili sübstitüsyonların persistansı

NS5B, NS5A ve NS3'deki, sırasıyla, dasabuvir, ombitasvir ve paritaprevir direnci ile ilişkili amino asit sübstitüsyonlarının persistansı, Faz 2b çalışmalarda genotip 1a ile enfekte olmuş hastalarda değerlendirildi. 34 hastada, NS5B'de, dasabuvir tedavisi ile birlikte ortaya çıkan M414T, G554S, S556G, G558R veya D559G/N varyantları gözlemlendi. 32 hastada NS5A'da, ombitasvir tedavisi ile birlikte ortaya çıkan M28T, M28V veya Q30R varyantları gözlemlendi. 47 hastada NS3'de, paritaprevir tedavisi ile birlikte ortaya çıkan V36A/M, R155K veya D168V varyantları gözlemlendi.

NS3 varyantları V36A/M ve R155K ile NS5B varyantları M414T ve S556G tedavi sonrası 48. haftada hala saptanabilir iken, NS3 varyantı D168V ile bütün diğer NS5B varyantları tedavi sonrası 48. haftada gözlenmedi. NS5A'daki bütün tedavi ile birlikte ortaya çıkan varyantlar tedavi sonrası 48. haftada hala saptanabilir idi. Genotip 1b'deki yüksek KVV oranları nedeniyle, bu genotipteki tedavi ile birlikte ortaya çıkan varyantların persistansı belirlenemedi.

Direnç ile ilişkili bir sübstitüsyon içeren virüsün saptanmaması, dirençli virüsün artık klinik olarak anlamlı düzeylerde mevcut olmadığını göstermemektedir. EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-direnci ile ilişkili sübstitüsyonları içeren virüsün ortaya çıkmasının veya persistansının uzun süreli klinik etkisi bilinmemektedir.

#### Çapraz-direnç

NS5A inhibitörleri, NS3/4A proteaz inhibitörleri ve non-nükleozit NS5B inhibitörleri arasında sınıfa göre çapraz-direnç beklenmektedir. Daha önceki dasabuvir, ombitasvir veya paritaprevir tedavisi deneyiminin, diğer NS5A inhibitörlerinin, NS3/4A proteaz inhibitörlerinin ve NS5B inhibitörlerinin etkililiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile kombine EXVIERA'nın etkililiği ve güvenliliği, Tablo 6'da özetlendiği üzere, genotip 1 kronik hepatit C enfeksiyonu olan 2.360'ın üzerindeki hastada gerçekleştirilen kompense sirozu (Child-Pugh A) olan hastalardaki iki çalışmayı da içeren, randomize edilmiş sekiz Faz 3 klinik çalışmada değerlendirildi.

**Tablo 6 – Ribavirin (RBV) ile birlikte veya ribavirin (RBV) olmadan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve EXVIERA ile yürütülen global çok-merkezli Faz 3 çalışmaları.**

Çalışma	Tedavi edilen hasta sayısı	HCV genotipi (GT)	Çalışma tasarımının özeti
<b>Daha önce tedavi almamış, sirozu olmayan</b>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Kol A: EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Kol B: Plasebo
PEARL III	419	GT1b	Kol A: EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV Kol B: EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Kol A: EXVIERA ve

			ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV Kol B: EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
GARNET (açık etiket)	166	GT1b	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (8 hafta)
<b>Peginterferon+ribavirin deneyimi olan, sirozu olmayan</b>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Kol A: EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Kol B: Plasebo
PEARL II (açık-etiketli)	179	GT1b	Kol A: EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV Kol B: EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
<b>Tedavi deneyimi olmayan, peginterferon+ribavirin deneyimi olan, kompanse sirozu olan</b>			
TURQUOISE II (açık-etiketli)	380	GT1	Kol A: EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 hafta) Kol B: EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV(24 hafta)
TURQUOISE III (açık etiketli)	60	GT1b	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 hafta)

Sekiz çalışmada da EXVIERA dozu günde iki defa 250 mg idi ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dozu günde bir defa 25/150/100 mg idi. Ribavirin alan hastalar için ribavirin dozu vücut ağırlığı 75 kg'nin altındaki hastalar için günde 1000 mg veya vücut ağırlığı 75 kg'ye eşit veya daha fazla olan hastalar için günde 1200 mg idi.

Kalıcı virolojik yanıt (KVY), Faz 3 çalışmalarda HCV kür oranının tayin edilmesi amaçlı primer sonlanım noktası idi ve tedavinin sona ermesinden 12 hafta sonra kantifiye edilemeyen veya saptanamayan HCV RNA düzeyleri (KVY12) olarak tanımlanmıştı. Tedavi süresi her çalışmada sabitlenmişti ve hastaların HCV RNA düzeylerine göre ayarlanmadı (yanıta dayalı tedavi algoritması yok). Plazma HCV RNA değerleri klinik çalışmalar sırasında High Pure System ile birlikte kullanım amaçlı COBAS TaqMan HCV testi (versiyon 2.0) kullanılarak (GARNET hariç, COMBAS AmpliPrep/COMBAS TaqMan HCV Test v2,0) ölçüldü. High Pure System, 25 IU/ml alt ölçüm limitine(LLOQ) sahip idi ve AmpliPrep 15 IU/ml LLOQ'ya sahip idi.

*Daha önce tedavi almamış yetişkinlerdeki klinik çalışmalar*

*SAPPHIRE-I - genotip 1, tedavi almamış, sirozu olmayan hastalar*

Tasarım: randomize, global çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü

Tedavi: 12 hafta süreyle kiloya göre ribavirin ile birlikte EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Tedavi edilen hastaların (n=631) medyan yaşı 52 yıl (aralık: 18 ila 70) idi; hastaların %54,5'i erkek idi; %5,4'ü siyah idi; %15,2'sinin bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %79,1'inin başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800.000 IU/mL idi; %15,4'ünde, portal fibrozisi (F2) vardı ve %8,7'sinde köprüleşme fibrozisi (F3) vardı; %67,7'sinde HCV genotip 1a enfeksiyonu vardı; %32,3'ünde HCV genotip 1b enfeksiyonu vardı.

**Tablo 7 – SAPPHIRE-I'de daha önce tedavi edilmemiş, genotip 1 ile enfekte olmuş hastaların KVV12 oranları**

Tedavi Sonucu	12 hafta süreyle RBV ile birlikte ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve EXVIERA		
	n/N	%	%95 GA
<b>Genel KVV12</b>	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV genotip 1a	308/322	95,7	93,4, 97,9
HCV genotip 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
<b>KVV12 elde edemeyen hastalar için sonuç</b>			
Tedavide virolojik başarısızlık <sup>a</sup>	1/473	0,2	
Nüks	7/463	1,5	
Diğer <sup>b</sup>	9/473	1,9	

GA-Güven Aralığı

Tedavi sırasında HCV RNA < 25 IU/mL, tedavinin ilerleyen döneminde konfirme edilmiş HCV RNA ≥ 25 IU/mL, HCV RNA'da konfirme edilmiş en az 1 log<sub>10</sub>IU/mL'lik artış, veya en az 6 hafta tedavi ile kalıcı olarak HCV RNA ≥ 25 IU/mL olarak tanımlanmıştır.

b . Diğer, virolojik başarısızlık nedeni ile olmayan erken dönem ilacı kesme ve KVV12 penceresinde eksik HCV RNA değerlerini içermektedir.

HCV genotip 1b enfeksiyonu olan hiçbir hasta tedavide virolojik başarısızlık yaşamadı ve HCV genotip 1b enfeksiyonu olan bir hastada nüks meydana geldi.

*PEARL-III - genotip 1b, tedavi almamış, sirozu olmayan hastalar*

Tasarım: randomize, global çok merkezli, çift-kör, dozaj kontrollü

Tedavi: 12 hafta süreyle ribavirin olmadan veya kiloya göre ribavirin ile birlikte EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Tedavi edilen hastaların (n=419) medyan yaşı 50 yıl (aralık: 19 ila 70) idi; hastaların %45,8'i erkek idi; %4,8'i siyah idi; %9,3'ünün bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %73,3'ünün başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800.000 IU/mL idi; %20,3'ünde portal fibrozisi (F2) vardı ve %10,0'ında, köprüleşme fibrozisi (F3) vardı.

**Tablo 8 – Daha önce tedavi almamış, genotip 1b enfeksiyonu olan hastalar için PEARL III'deki KVV12 oranları**

Tedavi Sonucu	12 hafta süreyle EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir					
	RBV ile birlikte			RBV olmadan		
	n/N	%	%95 GA	n/N	%	%95 GA
<b>Genel KVV12</b>	209/210	99,5	98,6, 100	209/209	100	98,2, 100
<b>KVV12 elde edilemeyen hastalar için sonuç</b>						
Tedavide VB	1/210	0,5		0/209	0	
Nüks	0/210	0		0/209	0	
Diğer	0/210	0		0/209	0	

GA = Güven Aralığı, VB = virolojik başarısızlık

*PEARL-IV - genotip 1a, tedavi almamış, sirozu olmayan hastalar*

Tasarım: randomize, global çok merkezli, çift-kör, dozaj kontrollü

Tedavi: 12 hafta süreyle ribavirin olmadan veya kiloya göre ribavirin ile birlikte EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Tedavi edilen hastaların (N=305) medyan yaşı 54 yıl (aralık: 19 ila 70) idi; hastaların %65,2'si erkek idi; %11,8'i siyah idi; %20,7'sinin bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %86,6'sının başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800.000 IU/mL idi; %18,4'ünde portal fibrozis (F2) vardı ve %17,7'sinde köprüleşme fibrozisi (F3) vardı.

**Tablo 9 – Daha önce tedavi almamış genotip 1a enfeksiyonu olan hastalar için PEARL IV'deki KVV12 oranları**

Tedavi Sonucu	12 hafta süreyle EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir					
	RBV ile birlikte			RBV olmadan		
	n/N	%	%95 GA	n/N	%	%95 GA
<b>Genel KVV12</b>	97/100	97,0	93,7, 100,0	185/205	90,2	86,2, 94,3
<b>KVV12 elde edilemeyen hastalar için sonuç</b>						
Tedavide VB	1/100	1,0		6/205	2,9	
Nüks	1/98	1,0		10/194	5,2	
Diğer	1/100	1,0		4/205	2,0	

GA = Güven Aralığı, VB = virolojik başarısızlık

GARNET – Genotip 1b, daha önce tedavi almamış, sirozu olmayan hastalar

Tasarım: açık etiketli, tek kollu, global çok merkezli

Tedavi: 8 hafta boyunca EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Tedavi edilen hastaların (N=166) medyan yaşı 53'tür (aralık: 22 ila 82); %56,6'sı kadın; %3,0'ı Asyalı; %0,6'sı siyahi; %7,2'sinin başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 6.000.000 IU/mL; %9'unda ileri evre fibroz (F3) görülmekte ve %98,2'sinde HCV genotip 1b enfeksiyonu görülmektedir (bir hastada genotip 1a, 1d ve 6 enfeksiyonu görülmüştür).

**Tablo 10 – Sirozu olmayan, daha önce tedavi edilmemiş, genotip 1b enfekte hastalara ait KVV12**

	8 hafta boyunca EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir n/N (%)
KVV12	160/163 (98,2)
%95 GA <sup>a</sup>	96,1, 100,0
F0-F1	138/139 (99,3) <sup>b</sup>
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7) <sup>c</sup>

a. Binom dağılımının normal dağılıma yakınsaması kullanılarak hesaplanmıştır

b. 1 hastada tedaviye uyumsuzluk nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır

c. 2/15 hastada relaps (en az 51 günlük tedavi ile son gözlemden önce HCV RNA düzeyi < 15 IU/ml olan hastalarda KVV12 aralığı öncesinde veya sırasında tedaviden sonra doğrulanmış HCV RNA ≥ 15 IU/ml).

Peginterferon+ribavirin ile tedavi deneyimi bulunan erişkinler ile yürütülen klinik çalışmalar

SAPPHIRE-II – genotip 1, peginterferon+ribavirin deneyimi olan, sirozu olmayan hastalar

Tasarım : randomize, global çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü

Tedavi: 12 hafta boyunca kiloya göre ribavirin ile EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Tedavi edilen hastaların (N=394) medyan yaşı 54 yıl (aralık: 19 ila 71) idi; hastaların %49,0'ı daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtızsız idi; %21,8'i daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt vermişti; ve %29,2'si daha önce pegIFN/RBV'de nüks etmişti; hastaların %57,6'sı erkek idi; %8,1'i siyah idi; %20,6'sının bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı, %87,1'inin başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800.000 IU/mL idi; %17,8'inde portal fibrozisi (F2) vardı %14,5'inde köprüleşme fibrozisi (F3) vardı; %58,4'ünde HCV genotip 1a enfeksiyonu vardı; %41,4'ünde HCV genotip 1b enfeksiyonu vardı.

**Tablo 11 – SAPPHERE-II'de peginterferon+ribavirin deneyimi olan, genotip 1 enfekte olmuş hastalar için KVV12**

Tedavi Sonucu	12 hafta süreyle RBV ile birlikte EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		
	n/N	%	%95 GA
<b>Genel KVV12</b>	286/297	96,3	94,1, 98,4
<b>HCV genotip 1a</b>	166/173	96,0	93,0, 98,9
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtızsız	83/87	95,4	91,0, 99,8
Daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt veren	36/36	100,0	100,0, 100,0
Daha önce pegIFN/RBV ile nüks eden	47/50	94,0	87,4, 100,0
<b>HCV genotip 1b</b>	119/123	96,7	93,6, 99,9
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtızsız	56/59	94,9	89,3, 100,0
Daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt veren	28/28	100,0	100,0, 100,0
Daha önce pegIFN/RBV ile nüks eden	35/36	97,2	91,9, 100,0
<b>KVV12 elde edilemeyen hastalar için sonuç</b>			
Tedavide VB	0/297	0	
Nüks	7/293	2,4	
Diğer	4/297	1,3	

GA = Güven Aralığı, VB = virolojik başarısızlık

HCV genotip 1b enfeksiyonu olan hiçbir hasta tedavi altında virolojik başarısızlık yaşamamıştır. HCV genotip 1b hastaların ikisinde tedavi sonrası nüks gelişmiştir.

*PEARL-II – genotip 1b, peginterferon+ribavirin deneyimi olan, sirozu olmayan hastalar hastalar*

Tasarım : randomize, global çok merkezli, açık etiketli

Tedavi: 12 hafta süreyle ribavirin olmadan veya kiloya göre ribavirin ile birlikte EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Tedavi edilen hastaların (N=179) medyan yaşı 57 yıl (aralık: 26 ila 70) idi; hastaların %35,2'si daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtızsız idi; %28,5'i daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt vermişti; ve %36,3'ü daha önce pegIFN/RBV'de nüks etmişti; hastaların %54,2'si erkek idi; %3,9'u siyah idi; %12,8'inin bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı, %87,7'sinin başlangıç HCV RNA düzeyleri, en az 800.000 IU/mL idi; %17,9'unda portal fibrozis (F2) vardı %14,0'ında köprüleşme fibrozisi (F3) vardı.

**Tablo 12 – PEARL II'de peginterferon+ribavirin deneyimi olan, genotip 1b ile enfekte hastalar için KVV12**

Tedavi Sonucu	12 hafta süreyle EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir					
	RBV ile birlikte			RBV olmadan		
	n/N	%	%95 GA	n/N	%	%95 GA
<b>Genel KVV12</b>	86/88	97,7	94,6, 100	91/91	100	95,9, 100
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtız	30/31	96,8	90,6, 100	32/32	100	89,3, 100
Daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt veren	24/25	96,0	88,3, 100	26/26	100	87,1, 100
Daha önce pegIFN/RBV ile nüks eden	32/32	100	89,3, 100	33/33	100	89,6, 100
<b>KVV12 elde edemeyen hastalar için sonuç</b>						
Tedavide VB	0/88	0		0/91	0	
Nüks	0/88	0		0/91	0	
Diğer	2/88	2,3		0/91	0	

GA = Güven Aralığı, VB = virolojik başarısızlık

*Kompanse sirozu olan hastalarda klinik çalışma*

TURQUOISE-II – tedavi deneyimi olmayan veya peginterferon+ribavirin deneyimi olan, kompanse sirozu olan hastalar

Tasarım : randomize, global çok merkezli, açık etiketli

Tedavi: 12 veya 24 hafta boyunca kiloya göre ribavirin ile EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Tedavi edilen hastaların (N=380) medyan yaşı 58 yıl (aralık: 21 ila 71) idi; hastaların %42,1'i daha önce tedavi almamıştı, %36,1'i daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtız idi; %8,2'si daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt vermişti; ve %13,7'si daha önce pegIFN/RBV'de nüks etmişti; hastaların %70,3 erkek idi; %3,2'si siyah idi; %14,7'sinin trombosit sayımları  $90 \times 10^9/L$ 'den az idi; %49,7'sinin albumini 40 g/L'den az idi; %86,1'inin başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800.000 IU/mL idi; %24,7'sinin bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %68,7'sinde HCV genotip 1a enfeksiyonu vardı; %31,3'ünde HCV genotip 1b enfeksiyonu vardı.

**Tablo 13 – Daha önce tedavi almamış veya daha önce pegIFN/RBV ile tedavi edilmiş, genotip 1 ile enfekte, kompanse sirozu olan hastalar için KVV12 oranları**

Tedavi Sonucu	RBV ile EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir					
	12 Hafta süreyle			24 Hafta süreyle		
	n/N	%	%95 GA	n/N	%	%95 GA
<b>Genel KVV12</b>	191/208	91,8	87,6, 96,1	166/172	96,5	93,4, 99,6
<b>HCV genotip 1a</b>	124/140	88,6	83,3, 93,8	115/121	95,0	91,2, 98,9
Daha önce tedavi almamış	59/64	92,2		53/56	94,6	
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtız	40/50	80,0		39/42	92,9	
Daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt veren	11/11	100		10/10	100	
Daha önce pegIFN/RBV ile nüks eden	14/15	93,3		13/13	100	
<b>HCV genotip 1b</b>	67/68	98,5	95,7, 100	51/51	100	93,0,100
Daha önce tedavi almamış	22/22	100		18/18	100	
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtız	25/25	100		20/20	100	
Daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt veren	6/7	85,7		3/3	100	
Daha önce pegIFN/RBV ile nüks eden	14/14	100		10/10	100	
<b>KVV12 elde edemeyen hastalar için</b>						

<b>sonuç</b>				
Tedavide VB	1/208	0,5	3/172	1,7
Nüks	12/203	5,9	1/164	0,6
Diğer	4/208	1,9	2/172	1,21

GA = Güven Aralığı, VB = virolojik başarısızlık

a. Primer etkililik sonlanım noktaları (genel KVV12 oranı) için, %97,5 güven aralığı kullanılmıştır; ilave etkililik sonlanım noktaları (HCV genotip 1a ve 1b ile enfekte hastalarda KVV12 oranları) için ise %95 güven aralığı kullanılmıştır.

GT1a sirotik hastalardaki, başlangıç laboratuvar değerlerine göre nüks oranları Tablo 14'de sunulmaktadır.

**Tablo 14 – TURQUOISE-II: Genotip 1a enfeksiyonu ve kompanse sirozu olan hastalarda 12 ve 24 hafta süreli tedavinin ardından başlangıç laboratuvar değerlerine göre nüks oranları**

	<b>EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV ile birlikte 12 hafta kolu</b>	<b>EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV ile birlikte 24 hafta kolu</b>
Tedavinin Sonunda Yanıt Verenlerin Sayısı	135	113
Tedaviden önce AFP* < 20 ng/mL, trombosit $\geq 90 \times 10^9/L$ , ve albümin $\geq 35$ g/L		
Evet (yukarıda verilen üç parametrenin hepsi için)	1/87 (%1)	0/68 (%0)
Hayır (yukarıda verilen herhangi bir parametre için)	10/48 (%21)	1/45 (%2)

\*AFP= serum alfa fetoprotein

Nüks oranları, her üç başlangıç laboratuvar değerleri (AFP < 20 ng/mL, trombosit  $\geq 90 \times 10^9/L$ , ve albümin  $\geq 35$  g/L) olumlu olan hastalar ile, 12 veya 24 hafta süreyle tedavi edilen hastalarda benzer idi.

*TURQUOISE-III: Tedavi almamış veya pegIFN+RBV deneyimi olan, kompanse sirozu olan hastalar*

Tasarım: global çok merkezli, açık etiketli

Tedavi: 12 hafta boyunca ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

60 hasta randomize edilmiş ve tedavi edilmiştir ve 60/60 (%100) hastada KVV12 elde edilmiştir. Ana karakteristik özellikler aşağıda gösterilmiştir.

**Tablo 15 – TURQUOISE-III Ana Demografik Yapı**

<b>Özellikler</b>	<b>N=60</b>
Yaş, medyan yaş (aralık)	60,5 (26-78)
Erkek cinsiyet, % n	37 (61)
HCV tedavisi öncesi:	
Tedavi almamış, n(%)	27 (45)
PEG-INF + RBV, n(%)	33 (55)
Başlangıçtaki albumin, medyan g/L	40,0
<35, n(%)	10 (17)

≥35, n(%)	50 (83)
Başlangıçtaki platelet sayısı, medyan (x 10 <sup>9</sup> /L)	132,0
<90, n(%)	13 (22)
≥90, n(%)	47 (78)

### Klinik çalışmaların havuzlanmış analizleri

#### *Yanıtın kalıcılığı*

Genel olarak, Faz 2 ve 3 klinik çalışmalardaki 660 hasta hem KVV12 hem de KVV24 noktaları için HCV RNA sonuçları elde etti. Bu hastalar arasında KVV12'nin KVV24 üzerindeki pozitif öngörü değeri %99,8 idi.

#### *Havuzlanmış etkililik analizi*

Faz 3 klinik çalışmalarda, genotip 1 HCV ile enfekte 1075 hasta (sirozu olan 181 hasta dahil) önerilen rejimi aldı (bkz. Bölüm 4.2). Tablo 16 bu hastalar için KVV oranlarını göstermektedir.

Önerilen rejimi alan hastaların %97'si KVV elde ederken (bunlar içerisinde sirozu olan 181 hasta %97 KVV elde etti), %0,5'i virolojik alevlenme gösterdi ve %1,2'sinde, tedavi-sonrası nüks meydana geldi.

**Tablo 16 – Hasta popülasyonuna göre, önerilen tedavi rejimleri için KVV12 oranları**

Tedavi süresi	HCV Genotip 1b EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		HCV Genotip 1a EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve RBV	
	Sirozu Olmayan	Kompanse Sirozu olan	Sirozu Olmayan	Kompanse Sirozu olan
	12 Hafta	12 Hafta	12 Hafta	24 Hafta
Daha önce tedavi almamış	%100 (210/210)	%100 (27/27)	%96 (403/420)	%95 (53/56)
pegIFN + RBV deneyimi olan	%100 (91/91)	%100 (33/33)	%96 (166/173)	%95 (62/65)
Daha önce nüks	%100 (33/33)	%100 (3/3)	%94 (47/50)	%100 (13/13)
Daha önce kısmi yanıt	%100 (26/26)	%100 (5/5)	%100 (36/36)	%100 (10/10)
Daha önce tam yanıtızlık	%100 (32/32)	%100 (7/7)	%95 (83/87)	%93 (39/42)
Diğer pegIFN/RBV başarısızlıkları	0	%100 (18/18) <sup>+</sup>	0	0
<b>TOPLAM</b>	%100 (301/301)	%100 (60/60)	%96 (569/593)	%95 (115/121)

<sup>+</sup> Diğer pegIFN/RBV başarısızlıklarının türü, daha az iyi dokümanede edilmiş yanıtız, nüks/ilerleme yada pegIFN başarısızlığını içermektedir.

#### *Ribavirin doz ayarlamasının KVV olasılığı üzerindeki etkisi*

Faz 3 klinik çalışmalarda, hastaların %91,5'inde tedavi sırasında ribavirin doz ayarlaması gerekli olmadı. Hastaların tedavi sırasında ribavirin dozunun ayarlanması gerekli olan %8,5'inde KVV oranı (%98,5) tedavi boyunca başlangıç ribavirin dozunu koruyan hastalar ile karşılaştırılabilir.

TURQUOISE-I: Daha önce tedavi almamış veya pegIFN + RBV-deneyimli, HCV GT1 veya GT4/HIV-1 ko-enfeksiyonlu, sirozu olmayan veya kompanse sirozu olan hastalar

Tasarım: randomize, global çok merkezli, açık etiketli

Tedavi: 12 veya 24 hafta boyunca kiloya göre ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan uygulanan, EXVIERA ile birlikte veya EXVIERA olmadan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

HCV/HIV-1 ile ko-enfekte hastalarda doz önerileri için Bölüm 4.2'ye bakınız. Hastalar, tenofovir artı emtrisitabin veya lamivudin temeliyle birlikte uygulanan, ritonavir destekli atazanavir veya raltegravir, dolutegravir (sadece Kısım 2) veya darunavir (sadece Kısım 1b ve Kısım 2 GT4) içeren stabil bir HIV-1 antiretroviral tedavi (ART) rejimindeydi. Çalışmanın Kısım 1'i, Kısım 1a (63 hasta) ve Kısım 1b (22 hasta) olarak 2 kısımdan oluşan bir Faz 2 pilot kohort çalışmasıydı. Kısım 2, 233 hastadan oluşan bir Faz 3 kohort çalışmasıydı.

Kısım 1a'da, tüm denekler 12 veya 24 hafta boyunca ribavirin ile EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir aldı. Tedavi edilen deneklerin (N = 63) medyan yaşı 51 yıl (aralık: 31 ila 69) idi; %24'ü siyah idi; %19'unda kompanse siroz vardı; %67'si daha önce tedavi almamıştı; %33'ünde pegIFN/RBV ile daha önceki tedavi başarısız olmuştu; %89'unda HCV genotip 1a enfeksiyonu vardı.

Kısım 1b'de, tüm deneklere 12 hafta EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte ribavirin verildi. Tedavi edilen deneklerin (N = 22) medyan yaşı 54 (aralık: 34 ila 68) idi; %41'i siyahtı; %14'ünde kompanse siroz vardı; %86'sı HCV tedavi deneyimi olmayan hastalardı; %14'ünde daha önceki pegIFN/RBV tedavisi başarısız olmuştu; %68'inde HCV genotip 1a enfeksiyonu vardı.

Kısım 2'de, HCV GT1 olan deneklere 12 veya 24 hafta EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ribavirinle birlikte veya ribavirin olmaksızın verildi. HCV GT4 olan deneklere 12 veya 24 hafta ribavirinle birlikte ombitasvir/paritaprevir/ritonavir verildi. Tedavi edilen deneklerin (N= 233) medyan yaşı 49 (aralık: 26 ila 69) idi; %10'u siyahtı; %12'sinde kompanse siroz vardı; %66'sı tedavi deneyimi olmayan; %32'sinde daha önceki pegIFN/RBV tedavisi başarısız olmuştu; %2'sinde daha önceki sofosbuvir tedavisi ile başarısız olmuştu.

Tablo 17'de TURQUOISE-I çalışmasının Kısım 2'sinde önerilen rejimle tedavi edilen HCV GT1/HIV-1 ko-enfeksiyonlu denekler üzerinde yürütülen KVV12'nin primer etkinlik analizi gösterilmektedir.

**Tablo 17 – TURQUOISE-I'de HCV GT1/HIV-1 enfeksiyonu olan Kısım 2 hastaları için primer KVV12 değerlendirmesi**

Ribavirinle birlikte veya olmaksızın EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 12 veya 24 hafta süreyle N = 200 <sup>a</sup>	
<b>Sonlanım noktası</b>	
KVV12, n/N (%) [95% CI]	194/200 (97) [93,6, 98,6]
KVV12'ye ulaşamayan deneklerin sonuçları	
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık	1
Tedavi sonrası relaps	1
Diğer <sup>b</sup>	4

- a. Önerilen rejim verilmeyen G Kolundaki denekler dışlanarak, Kısım 2'deki tüm HCV GT1 deneklerini içerir.  
b. Advers olay, takipte kayıp veya deneğin çekilmesi nedeniyle tedaviyi sonlandıran ve reenfeksiyonlu denekleri içerir.

Çalışmanın diğer bölümlerinde yapılan etkinlik analizleri benzer biçimde yüksek KVV12 oranları gösterdi. Kısım 1a'da, KVV12'ye 12 haftalık kolda 29/31 denekte (%93,5) (%95 CI:

%79,3 – %98,2) ve 24 haftalık kolda 29/32 (%90,6) denekte ulaşıldı (%95 CI: %75,8 – %96,8). 12 haftalık kolda bir relaps ve 24 haftalık kolda 1 tedavi sırasında virolojik başarısızlık oldu. Kısım 1b’de, KVV12’ye 22/22 (%100) denekte ulaşıldı (%95 CI: %85,1, %100). Kısım 2’de, KVV12’ye HCV GT4/HIV-1 ile ko-enfekte olan 27/28 (%96,4) denek ulaştı (%95 CI: %82,3, %99,4) ve hiçbir virolojik başarısızlık olmadı.

HCV/HIV-1 ile ko-enfekte hastalardaki KVV12 oranları, HCV ile monoenfekte deneklerdeki faz 3 çalışmalarındaki KVV12 oranları ile uyumlu idi.

*CORAL-1: GT1 veya GT4 ile enfekte, daha önce tedavi almamış veya pegIFN + RBV-deneşimli, karaciğer naklinden en az 3 ay sonrası veya böbrek transplantından 12 ay sonrası*

Tasarım: randomize, global çok merkezli, açık etiketli

Tedavi: GT1 ve GT4 enfeksiyonu için 12 veya 24 hafta boyunca araştırmacı tarafından seçilen ribavirin dozu ile birlikte veya ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Karaciğer nakli olan, sirozu ve GT1 enfeksiyonu olmayan hastalara 12-24 hafta boyunca RBV ile birlikte ve RBV olmaksızın EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dozları uygulanmıştır. Sirozu olan ve karaciğer nakli olan hastalara RBV ile birlikte EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dozları uygulanmıştır (GT1a için 24 hafta [n=4], GT1b için 12 hafta [n=2] boyunca). Böbrek nakli olan ve sirozu olmayan hastalara 12 hafta boyunca tedavi dozu uygulanmıştır (GT1a için RBV ile birlikte [n=9], GT1b için RBV olmaksızın [n=3]). Karaciğer nakli olan ve GT4 enfeksiyonu olan hastalara RBV ile birlikte ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dozu verilmiştir (sirotik olmayan hastalar için 12 hafta [n=2] ve sirotik hastalar için 24 hafta [n=1] boyunca). Ribavirin dozu araştırmacının kararına bırakılmıştır ve hastaların çoğuna başlangıç dozu olarak 600-800 mg uygulanmış, tedavinin sonunda hastaların çoğunun günde 600-800 mg doz kullandığı belirlenmiştir.

Toplam 129 denek tedavi edildi, 84’ünde GT1a, 41’inde GT1b, 1’inde GT1 diğeri, 3’ünde GT4 enfeksiyonu vardı. Genel olarak, %61’de evre F0-F1 fibrosisi, %26’da F2, %9’da F3 ve %4’te F4 vardı. %61’inde transplant öncesi HCV ile tedavi deneyimi vardı. İmmunosupresif ilaçlar açısından, deneklerin çoğu tacrolimus alıyordu (%81), diğeri ise siklosporin.

Karaciğer transplantı sonrası olan tüm GT1 deneklerin arasında, 111/114 (%97,4) KVV12’ye ulaştı; 2 denek tedavi sonrası relaps oldu ve 1’i tedavi sırasında alevlendi. Böbrek transplantı sonrası GT1 deneklerin arasında, 9/12 (%75) KVV12’ye ulaştı; ancak, hiçbir virolojik başarısızlık olmadı. Karaciğer transplantı sonrası olan tüm GT4 enfeksiyonlu 3 denek (%100) KVV12’ye ulaştı.

*Kronik opioid süstitüsyon tedavisi alan hastalarda klinik çalışma*

Bir faz 2, çok merkezli, açık etiketli, tek kollu çalışmada daha önce tedavi almamış veya pegIFN/RBV ile tedavi deneyimi olan, sirotik olmayan, genotip 1 enfeksiyonu olan, stabil dozlarda metadon (N=19) veya nalokson ile birlikte veya nalokson olmadan buprenorfin (N=19) almakta olan 38 hasta, 12 hafta süreyle, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve ribavirin ile kombine EXVIERA aldı. Tedavi edilen hastaların medyan yaşı 51 yıl (aralık: 26 ila 64) idi; %65,8’i erkek idi, ve %5,3’ü Siyah idi. Çoğunluğunun (%86,8) başlangıç HCV RNA düzeyleri en az 800.000 IU/mL idi ve çoğunluğunda (%84,2) genotip 1a enfeksiyonu vardı;

%15,8'inde portal fibrozis (F2) vardı ve %5,3'ünde köprüleşme fibrozisi (F3) vardı; ve %94,7'si daha önce HCV tedavisi almamıştı.

Toplamda, 38 hastanın 37'si (%97,4) KVV12 elde etti. Hiçbir hastada tedavi sırasında virolojik başarısızlık veya nüks meydana gelmedi.

RUBY-I: Daha önce tedavi almamış veya pegIFN + RBV-deneyimli, sirozu olan veya olmayan, şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığı (SEBH) görülen hastalar

Tasarım: Çok merkezli, açık etiketli

Tedavi: 12 hafta veya 24 hafta ribavirin ile veya ribavirin olmaksızın EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Şiddetli böbrek yetmezliği veya SEBH, KBH (kronik böbrek hastalığı) Evre 4 eGFR <30-15 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak tanımlanmış veya KBH Evre 5 <15 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak veya hemodiyaliz gerekliliği olarak tanımlanmıştır. Tedavi edilen hastaların (N=68) medyan yaşı 58'dir (aralık: 32-77); %83,8'i erkektir; %58,8'i siyahidir; %73,5'i HCV GT1a ile enfektedir; %75'inde Evre 5 KBH mevcuttu ve %69,1'i hemodiyaliz tedavisi altındaydı.

68 hastanın 64'ü (%94,1) KVV12 elde etmiştir. Bir hastada tedaviden sonraki 4. haftada nüks görülmüştür, 2 hasta çalışma ilacını erken bırakmıştır ve 1 hastanın KVV12 verileri eksiktir.

RUBY-I'in güvenlik bilgilerinin tartışması için Bölüm 4.8'e bakınız.

12 hafta boyunca RBV olmaksızın EXVIERA ile birlikte veya EXVIERA olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'in etkililiğinin değerlendirildiği, tedavi deneyimi olmayan KBH Evre 4 veya 5 GT1a ve GT4 hastaların yer aldığı bir başka açık etiketli faz 3b çalışmada, KVV12 oranı %94,4'dür (17/18) ve hiçbir hasta tedavi sırasında virolojik başarısızlık veya nüks yaşamamıştır.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel Özellikler

EXVIERA'nın, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile kombinasyonunun farmakokinetik özellikleri sağlıklı yetişkin hastalarda ve kronik hepatit C hastalarında değerlendirilmiştir. Tablo 18, sağlıklı hastalarda yemek ile birlikte alınan dozların ardından, günde bir kere ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg ile birlikte verilen günde iki kere alınan EXVIERA 250 mg için ortalama C<sub>maks</sub> ve EAA değerlerini göstermektedir.

**Tablo 18 – Sağlıklı hastalarda yemek ile birlikte uygulandığında, günde iki defa EXVIERA 250 mg ve günde bir defa ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg'nin birden çok dozunun geometrik ortalama C<sub>maks</sub>, EAA değerleri**

	C <sub>maks</sub> (ng/mL) (%CV)	EAA (ng*sa/mL)(%CV)
Dasabuvir	1030 (31)	6840 (32)

### Emilim:

Oral uygulamanın ardından emilen dasabuvir ortalama 4 ila 5 saatlik bir sürede  $T_{maks}$  değerine ulaştı. Dasabuvir maruziyeti doza orantılı bir şekilde artarken akümülyasyon minimal idi. EXVIERA için, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulandığındaki farmakokinetik kararlı durum 12 günlük doz uygulaması ile elde edilmiştir.

### Yiyecek etkisi

Dasabuvir yemek ile birlikte uygulanmalıdır. Dasabuvir ile bütün klinik çalışmalar yemek ile birlikte uygulamanın ardından yürütülmüştür.

Yiyecek dasabuvirin maruziyetini (EAA), açlık durumuna göre yaklaşık %30 oranında artırmıştır. Maruziyetteki artış, yemek tipinden (örn., yüksek yağlı vs. orta yağlı) veya kalori içeriğinden (yaklaşık 600 kcal vs. yaklaşık 1000 kcal) bağımsız olarak, benzer idi. Emilimi maksimize etmek amacıyla, EXVIERA spesifik yağ veya kalori içeriğinden bağımsız olarak, yemek ile birlikte alınmalıdır.

### Dağılım:

Dasabuvir, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır. Plazma proteinlerine bağlanma, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda anlamlı olarak değişmez. İnsandaki kan/plazma konsantrasyon oranları 0,5 ila 0,7 aralığında yer almıştır. Bu durum dasabuvirin tam kanın plazma kompartmanında yer alma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Dasabuvir, 0,05 ila 5 mcg/mL'lik bir konsantrasyon aralığında, insan plazma proteinlerine %99,5'in üzerinde bağlandı ve dasabuvirin ana metaboliti olan M1, insan plazma proteinlerine %94,5 oranında bağlandı. Kararlı durumda, M1 ile dasabuvire maruziyet yaklaşık 0,6 idi. Protein bağlanması ve M1'in HCV genotip 1'e karşı *in vitro* aktivitesi dikkate alındığında, M1'in etkililiğe katkısının dasabuvirinkine benzer olması beklenmektedir. Ek olarak M1, hepatik alım taşıyıcısı OATP ailesinin ve OCT1'in bir substratıdır ve bu sebeple hepatosit konsantrasyona ve bunun sonucunda etkililiğe katkısı dasabuvirden daha fazla olabilir.

### Biyotransformasyon:

Dasabuvir, ağırlıklı olarak CYP2C8 tarafından ve daha düşük bir ölçüde CYP3A tarafından metabolize edilmektedir.  $^{14}C$ -dasabuvirin, insanlara uygulanan 400 mg'lik bir dozunun ardından, değişmemiş dasabuvir plazmadaki ilaç ile ilgili radyoaktivitenin başlıca (yaklaşık %60) bileşenidir. Plazmada yedi metabolit belirlenmiştir. Plazmada en çok bulunan metabolit, tek bir dozun ardından dolaşımdaki ilaç ile ilişkili radyoaktivitenin (EAA) %21'ini temsil eden M1'dir; ağırlıklı olarak CYP2C8 tarafından oksidatif metabolizma yoluyla meydana gelmektedir.

### Eliminasyon:

Dasabuvirin ortalama plazma yarılanma ömrü, dasabuvirin, ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir ile birlikte doz uygulamasının ardından, yaklaşık 6 saat idi. 400 mg'lik bir  $^{14}C$ -dasabuvir dozunun ardından idrardaki radyoaktivite sınırlı (yaklaşık %2) iken radyoaktivitenin yaklaşık %99'u feçeste geri kazanıldı. Değişmemiş dasabuvir feçeste toplam dozun %26,2'sinden, ve M1 %31,5'inden sorumludur. M1 ağırlıklı olarak UGT aracılı glukuronidasyon ve bir miktar oksidatif metabolizma ile doğrudan biliyer ekskresyon yoluyla temizlenmiştir.

Dasabuvir, organik anyon taşıyıcısını (OAT1) *in vivo* olarak inhibe etmez ve klinik açıdan ilgili konsantrasyonlarda organik katyon taşıyıcılarını (OCT2), organik anyon taşıyıcılarını (OAT3) veya çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon proteinlerini (MATE1 ve MATE2K) inhibe

etmesi beklenmez; bu nedenle, EXVIERA, bu proteinler tarafından tıbbi ürün taşınmasını etkilemez.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Yaşlılar:

Faz 3 klinik çalışmalardan elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetik analizine göre, 54 yaşından (Faz 3 çalışmalardaki medyan yaş) 10 yıllık bir artış veya azalma, dasabuvir maruziyetinde %10'dan az bir değişiklik ile sonuçlanacaktır. 75 yaş üzerindeki hastalara ilişkin farmakokinetik bilgi mevcut değildir.

#### Cinsiyet veya vücut ağırlığı:

Faz 3 klinik çalışmalardan elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetik analizine göre, kadın hastalar, erkek hastalara göre yaklaşık %14 ila %30 daha yüksek dasabuvir maruziyetine sahip olacaktır. Vücut ağırlığında 76 kg'dan (Faz 3 çalışmalardaki medyan ağırlık) 10 kg'lık bir değişiklik, dasabuvir maruziyetinde %10'dan az bir değişiklik ile sonuçlanacaktır.

#### İrk ve etnik köken:

Faz 3 klinik çalışmalardan elde edilen verilerin popülasyon farmakokinetik analizine göre, Asyalı hastalar, Asyalı olmayan hastalara göre %29 ila %39 daha yüksek dasabuvir maruziyetine sahiptir.

#### Böbrek yetmezliği:

EXVIERA 400 mg ile ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg ve ritonavir 100 mg kombinasyonunun farmakokinetiği, hafif (CrCl: 60 ila 89 mL/dakika), orta şiddette (CrCl: 30 ila 59 mL/dakika) ve şiddetli (CrCl: 15 ila 29 mL/dakika) böbrek yetmezliği olan hastalarda, rölatif olarak normal renal fonksiyona sahip hastalara göre değerlendirilmiştir.

Hafif, orta derecede ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dasabuvir ortalama EAA değerleri, sırasıyla %21, %37 ve %50 daha yüksekti. Dasabuvir M1 EAA değerleri, sırasıyla %6, %10, ve %13 daha düşüktür.

Hafif, orta derecede ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dasabuvir maruziyetindeki değişiklikler klinik açıdan anlamlı kabul edilmemektedir. Son evre böbrek hastalığı olan hastalardaki sınırlı veriler, bu hasta grubunun maruziyetlerindeki değişikliklerin klinik olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı dahil olmak üzere, hafif şiddetli, orta şiddetli veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda EXVIERA için doz ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2).

#### Karaciğer yetmezliği:

EXVIERA 400 mg ile ombitasvir 25 mg, paritaprevir 200 mg ve ritonavir 100 mg kombinasyonunun farmakokinetiği, normal karaciğer fonksiyonu olan hastalara kıyasla, hafif (Child-Pugh A), orta şiddette (Child-Pugh B) ve şiddetli (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda rölatif olarak normal hepatik fonksiyona sahip hastalara göre değerlendirilmiştir.

Hafif, orta derecede ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dasabuvir EAA değerleri, sırasıyla %17 daha yüksekti, %16 daha düşüktü ve %325 daha yüksekti. Dasabuvir M1 metabolitinin EAA değerleri, sırasıyla değişmemiştir, %57 daha düşüktü ve %77 daha

yüksekti. Dasabuvirin ve M1 metabolitinin plazma proteinlerine bağlanması, normal kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında karaciğer yetmezliği olan hastalarda anlamlı olarak farklı değildir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

#### Pediyatrik popülasyon:

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte EXVIERA'nın, pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır. (bkz. Bölüm 4.2).

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

EXVIERA, bakteriyel mutajenisite, insan periferik kan lenfositleri kullanılarak kromozom aberasyonu ve *in vivo* sıçan mikronükleus analizleri dahil *in vitro* veya *in vivo* analiz grubunda genotoksik değildir.

EXVIERA, insandaki 500 mg'lık (250 mg günde iki defa) önerilen dozda elde edilenden yaklaşık 19 kat daha yüksek dasabuvir EAA maruziyetlerine yol açan, test edilen en yüksek dozaja (2 g/kg/gün) kadar, 6-aylık transgenik fare çalışmasında karsinojenik değildir.

Benzer şekilde, dasabuvir 2 yıllık sıçan çalışmasında insandaki 500 mg'lık dozdan 19 kat daha yüksek dasabuvir maruziyetine yol açan, test edilen en yüksek doza (800 mg/kg/gün) kadar karsinojenik bulunmamıştır.

EXVIERA, farelerde değerlendirildiğinde embriyofötal canlılık üzerinde veya fertilité üzerinde etkiye sahip değildi, ayrıca farelerde ve tavşanlarda teratojenik değildir. Yavruların davranışı, üremesi veya gelişimi üzerinde herhangi bir advers etki rapor edilmemiştir. Test edilen en yüksek dasabuvir dozu, insanlarda maksimum önerilen klinik dozdaki maruziyetin 16 ila 24 katına (sıçan) veya 6 katına (tavşan) eşit maruziyetler meydana getirmiştir.

Dasabuvir, emziren sıçanların sütünde gözlemlenen ağırlıklı bileşendi, ve emzirilen yavrular üzerinde bir etkisi olmamıştır. Sıçan sütündeki eliminasyon yarılanma ömrü plazmadakinden biraz daha kısaydı. EAA plazmadakinin yaklaşık 2 katı idi. Dasabuvir bir BCRP substratı olduğundan, diğer tıbbi ürünlerin birlikte uygulanması ile taşıyıcının inhibe olması veya indüklenmesi sonucunda süte dağılım değişebilir. Dasabuvir kaynaklı molekül hamile sıçanlarda, plasentaya minimal miktarda geçmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

#### Tablet çekirdeği:

Mikrokristalin selüloz (E460)  
Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilmiştir)  
Kopovidon  
Kroskarmelloz sodyum  
Kolloidal susuz silika (E551)  
Magnezyum stearat (E470b)

#### Film kaplama:

Polivinil alkol (E1203)  
Titanyum dioksit (E171)

Polietilen glikol 3350  
Talk (E553b)  
Demir oksit sarı (E172)  
Demir oksit kırmızı (E172)  
Demir oksit siyah (E172)

## **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

## **6.3 Raf ömrü**

36 ay

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

EXVIERA tabletler, PVC/PE/PCTFE alüminyum folyo blister ambalajlar içerisinde sağlanmaktadır. 56 tablet (14 tabletlik 4 iç kutu içeren çoklu ambalaj kutusu).

## **6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi  
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:2 Akkom Ofis Park,  
Kelif Plaza 3. Blok Kat:16-17 34768 Ümraniye/İstanbul

Tel : 0-216-633 23 00

Faks : 0-216-425 09 69

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2015/92

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 06.02.2015

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**