

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik 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):

Her film kaplı tablet 44,94 mg laktoz (monohidrat olarak) içerir.

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 (bakınız, 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:

Dasabuvirin 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 (bölüm 5.1 bakınız). 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

Hasta popülasyonu	Tedavi*	Süre
Genotip 1b, sirozsuz	EXVIERA +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 hafta
Genotip 1b, kompanse sirozlu	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin	12 hafta
Genotip 1a, sirozsuz	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	12 hafta
Genotip 1a, kompanse sirozlu	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirin*	24 hafta (bakınız 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.

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 (bakınız, 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:

Hafif şiddette, orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği olan kişiler için, EXVIERA doz ayarlaması gerekli değildir (bakınız, bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A) olan hastalarda, EXVIERA doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddette karaciğer yetmezliği(Child-Pugh B) olan, HCV ile enfekte hastalarda, dasabuvirin etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir; ancak, mevcut farmakokinetik çalışmalara dayanılarak, herhangi bir doz ayarlamasının gerekli olması beklenmemektedir. EXVIERA, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Dasabuvirin, 18 yaşından küçük çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Veri mevcut değildir. Bu sebeple 18 yaş altı çocuklarda kullanılmaz.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, EXVIERA doz ayarlaması gerekli değildir (bakınız, 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 transplantı 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 (bölüm 5.1'e bakınız). Kalsinörin inhibitörleri ile birlikte doz uygulaması önerileri için, bölüm 4.5'e bakınız.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de liste halinde verilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı hassasiyet.

Şiddetli Karaciğer yetmezliği (Child- Pugh C) olan hastalarda EXVIERA'nın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte kullanımını kontrendikedir.

İçeriğinde etinilestradiol bulunan tıbbi ürünler ile birlikte kullanım (pek çok kombine oral kontraseptif veya kontraseptif vajinal halka gibi) (bakınız bölüm 4.4 ve 4.5).

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
- 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 (bakınız 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 ketakonazol 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 (bölüm 4.2'ye ve 5.1'e bakınız).

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.

Dasabuvirin etkililiği ve güvenliliği, 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

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

Gebelik ve ribavirin ile birlikte kullanım

Dasabuvirin, ribavirin ile kombine kullanıldığında, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar veya onların erkek partnerleri, tedavi sırasında ve tedaviden sonra ribavirin Kısa Ürün Bilgisinde önerildiği gibi 6 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon formunu kullanmak zorundadır. İlave bilgi için, ribavirin için Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

ALT'de yükselmeler

Dasabuvirin ve ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile klinik çalışmalar sırasında 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 gelmiştir. Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan dasabuvirin 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 idi (bölüm 4.3'e bakınız). Bunun aksine, hormonal replasman

tedavisinde tipik olarak kullanılanlardan farklı tipte estrogenler (örn. oral ve topikal estradiol ve konjüge estrogenler) kullanan hastalardaki ALT yükselmelerinin oranı, estrogen içeren ürün kullanmayan hastalardakine benzer idi (her grupta yaklaşık %1).

Etinilestradiol içeren tıbbi ürünler (örn. çoğu kombine oral kontraseptif 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 (bölümler 4.3'e ve 4.5'e bakınız).

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

Statinler ile birlikte kullanım

Rosuvastatin

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte alınan dasabuvirin, 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, dasabuvir ile birlikte ombitasvir/paritaprevir/ritonavirin, pitavastatin ve fluvastatin maruziyetlerini 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 önerildiğinden ve halihazırda antiretroviral tedavi almayan HIV ile ko-enfekte hastalarda ritonavir kullanımı PI (proteaz inhibitörü) direnci için seçici bir unsur olabileceğinden, süpresif antiretroviral tedavi almayan HIV ile ko-enfekte hastalar EXVIERA ile tedavi edilmemelidir. HIV ko-enfeksiyonu varlığında ilaç etkileşimlerinin dikkatle göz önüne bulundurulması gereklidir (detaylar için, bölüm 4.5, tablo 2'ye bakınız).

Atazanavir, hem ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte hem de dasabuvir ile birlikte eş zamanlı almak kaydıyla kombine olarak 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 güvenlilik sorunu ile ilişkilendirilmemiştir.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir, rilpivirin ile birlikte verildiğinde rilpivirin maruziyeti önemli ölçüde (3 kat) artar ve bunun sonucunda potansiyel olarak QT uzaması gözlenebilir. 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 (bölüm 4.3'e bakınız)

Karaciğer yetmezliği

Hafif şiddette (Child-Pugh A) karaciğer yetmezliği olan hastalarda, EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir doz ayarlaması gerekli değildir. EXVIERA'nın etkililiği ve güvenliliği, orta şiddette (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliği olan HCV ile enfekte hastalarda belirlenmemiştir; ancak, farmakokinetik çalışmalara dayanılarak, herhangi bir doz ayarlamasının gerekli olması beklenmemektedir. EXVIERA, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bakınız bölüm 5.2).

AbbVie Yorumu: Çeviri hatası düzeltme.

HCV/HBV (Hepatit B Virüsü) ko-enfeksiyonu

EXVIERA'nın güvenliliği ve etkililiği, HCV/HBV ko-enfeksiyonu olan hastalarda belirlenmemiştir.

Laktoz

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 (bölüm 5.2'ye bakınız). Bu nedenle, bileşiklerin etkileşim profili bir kombinasyon olarak değerlendirilmelidir.

Farmakodinamik etkileşimler

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

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

Farmakokinetik etkileşimler

EXVIERA'nın, diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkileme potansiyeli

Ritonavirin dahil olduğu kombinasyon tedavisinin net etkisi *in vivo* ilaç etkileşim çalışmalarında değerlendirilmiştir. Aşağıdaki bölüm, dasabuvirin 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

Dasabuvir, 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 diğer statinleri içermektedir (Tablo 2'ye bakınız). İlaç etkileşim çalışmalarında değerlendirilen rosuvastatin önerileri için Tablo 2'ye bakınız.

Bağırsaktaki P-gp tarafından taşınan tıbbi ürünler

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

Glukuronidasyon ile metabolize edilen tıbbi ürünler

Dasabuvir, bir *in vivo* UGT1A1 inhibitörüdür. Dasabuvirin, 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. Dasabuvir'in benzer 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 azaltarak, doz ayarlamasını/klinik izlemi gerekli kılabilir. 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 dasabuvir, CYP2D6/CYP1A2 substratı olan duloksetinin maruziyetini etkilememiştir. Diğer CYP1A2 substratları (örn. siprofloksasin, teofilin ve kafein) ve CYP2D6 substratları (örn. desipramin, metoprolol ve dekstrometorfan), için doz ayarlama gerekliliği beklenmemektedir.

Transport proteinleri tarafından renal yoldan atılan tıbbi ürünler

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

Bu sebepten dasabuvirin, başlıca renal yol ile atılan, tıbbi ürünleri etkilemesi beklenmemektedir. (bkz. bölüm 5.2)

Dasabuvirin farmakokinetiğini etkileme potansiyeli olan diğer tıbbi ürünler

CYP2C8'i inhibe eden tıbbi ürünler

Dasabuvirin, CYP2C8'i inhibe eden tıbbi ürünler (örn. teriflunomid, deferasiroks) ile birlikte uygulanması, dasabuvir plazma konsantrasyonunu artırabilir. Kuvvetli CYP2C8 inhibitörleri dasabuvir ile kontrendikedir (bölüm 4.3 ve Tablo 2'ye bakınız).

Enzim indükleyicileri

Dasabuvirin, 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.

Dasabuvir, 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).

Dasabuvir M1 metaboliti, bütün ilaç etkileşimi çalışmalarında gösterilmiştir. 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.

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 (bakınız 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, dasabuvir 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_{maks}	EAA	C_{min}	Klinik Açıklamalar
AMINOSALISILAT						
Sulfasalazin Mekanizma Paritaprevir/ritonavir/dasabuvir tarafından BCRP inhibisyonu	EXVIERA+ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmadı. Beklenen: \uparrow sulfasalazine				Sulfasalazin, EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.
ANTİARİTMİKLER						
Digoksin 0,5 mg tek doz Mekanizma: dasabuvir, paritaprevir ve ritonavire bağlı P-gp inhibisyonu.	EXVIERA+ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	\leftrightarrow 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.
		\leftrightarrow dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		\leftrightarrow ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		\leftrightarrow paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
ANTİKANSER İLAÇLARI						

Enzalutamid Mitotan Mekanizma Enzalutamid veya mitotan tarafından CYP3A4 indüksiyonu	EXVIERA+ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmadı. Beklenen: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Birlikte kullanımı kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3).	
Imatinib Mekanizma: Paritaprevir/rito navir ve dasabuvir tarafından BCRP inhibisyonu	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmadı. Beklenen: ↑ imatinib			Klinik izlem ve düşük doz imatinib önerilmektedir.	
ANTİKOAGÜLANLAR						
Varfarin 5 mg tek doz	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R- varfarin	1,05 (0,95- 1,17)	0,88 (0,81- 0,95)	0,94 (0,84- 1,05)	Varfarin için doz ayarlaması gerekli olmamakla birlikte, uluslararası normalize edilmiş oranın (INR) uygun şekilde izlenmesi önerilmektedir.
		↔ 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)	
		↔paritaprevi r	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	Araştırılmadı. Beklenen: ↑ dabigatran eteksilat			Dabigatran eteksilatın plazma konsantrasyonu EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rito navir kullanımına bağlı yükselebilir. Dikkatli kullanmak gerekir	
ANTİKONVÜLSANLAR						
Karbamazepin Günde bir defa 200 mg ve ardından günde iki defa 200 mg Mekanizma: karbamazepine bağlı 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-	0,69 (0,64-	Mevcut değil	

			0,78)	0,74)		
		↓ 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	Araştırılmadı. Beklenen: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir			Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).	
Fenitoin Mekanizma Fenitoin tarafından CYP3A4 indüksiyonu	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmadı. Beklenen: ↓ dasabuvir ↓ paritaprevir ↓ ombitasvir			Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).	
S-mefenitoin Mekanizma: Ritonavir tarafından CYP2C19 indüksiyonu	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmadı. 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 dasabuvir/ paritaprevir/ri- tonavire bağlı CYP3A4/P-gp inhibisyonu.	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	
		↔ 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	
ANTİHİPERLİPIDEMİKLER						
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 (bölüm 4.3'e bakınız).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94- 1,57)	1,38 (1,18- 1,61)	Mevcut değil	
ANTİMİKROBİYELER ANTİMİKROBAKTERİYELLER						
Rifampisin Mekanizma: rifampisin tarafından CYP3A4/CYP2 C8 indüksiyonu	EXVIERA + /ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir	Araştırılmadı. Beklenen: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).	
KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ						
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)	
KONTRASEPTİFLER						
Etinil estradiol/	EXVIERA	↔etinil	1,16	1,06	1,12	Etinilestradiol içeren oral

norgestimat 0.035/0.25 mg günde bir defa Mekanizma: olasılıkla, paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvire bağlı UGT inhibisyonundan dolayı.	+ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	estradiol	(0,90- 1,50)	(0,96- 1,17)	(0,94- 1,33)	kontraseptifler kontrendikedir (Bölüm 4.3'e bakınız).
		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)			
Nor-etindron (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)	
DİÜRETİKLER						
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.
		↔ 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)	Noretindron veya EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/rito navir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63- 1,36)	0,92 (0,70- 1,21)	1,26 (1,16- 1,38)	
BİTKİSEL ÜRÜNLER						
Sarı kantaron (St. John's Wort <i>hypericum perforatum</i>) Mekanizma: Sarı kantaron tarafından CYP3A4	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmadı. Beklenen: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir			Birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).	

indüksiyonu						
HIV ANTİVİRALLER: 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)	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, ilave ritonavir olmadan, EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile kombine 300 mg'dir. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavirdeki ritonavir dozu, atazanavirin farmakokinetik açıdan etkisini artıracaktır. EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
Mekanizma: Paritaprevir maruziyetlerindeki artış, OATP'lerin atazanavir tarafından inhibisyonundan kaynaklanabilir.		↔ 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)	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92- 1,13)	1,19 (1,11- 1,28)	1,68 (1,44- 1,95)	Atazanavir ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir kombinasyonu, özellikle ribavirin hepatit C rejiminin bir parçası olduğunda, bilirubin düzeylerini artırmaktadır, bakınız bölüm 4.4 ve 4.8.
Mekanizma: Paritaprevir maruziyetlerindeki artış, OATP1B1/B3 ve CYP3A'nın atazanavir tarafından inhibisyonundan ve CYP3A'nın ilave ritonavir dozu tarafından inhibisyonundan kaynaklanabilir.		↔ 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)	
Darunavir 800 mg günde bir defa (birlikte alındığında)	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ darunavir	0,92 (0,87- 0,98)	0,76 (0,71- 0,82)	0,52 (0,47- 0,58)	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
Mekanizma: Bilinmiyor		↔ dasabuvir	1,10 (0,88- 1,37)	0,94 (0,78- 1,14)	0,90 (0,76- 1,06)	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77- 0,95)	0,86 (0,79- 0,94)	0,87 (0,82- 0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14- 2,09)	1,29 (1,04- 1,61)	1,30 (1,09- 1,54)	

						direnci olmadığında (örn, darunavir ile ilişkili RAM'ların olmaması) kullanılabilir, ayrıca bölüm 4.4'e bakınız.
Darunavir/ ritonavir	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔darunavir	0,87 (0,79- 0,96)	0,80 (0,74- 0,86)	0,57 (0,48- 0,67)	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ile kombine darunavir, ileri derecede PI direnci olan hastalarda önerilmemektedir.
600/100 mg günde iki defa		↓dasabuvir	0,84 (0,67- 1,05)	0,73 (0,62- 0,86)	0,54 (0,49- 0,61)	
Mekanizma: Bilinmiyor		↓ombitasvir	0,76 (0,65- 0,88)	0,73 (0,66- 0,80)	0,73 (0,64- 0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43- 1,12)	0,59 (0,44- 0,79)	0,83 (0,69- 1,01)	
Darunavir/ ritonavir	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑darunavir	0,79 (0,70- 0,90)	1,34 (1,25- 1,43)	0,54 (0,48- 0,62)	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
800/100 mg günde bir defa (akşam alındığında)		↓dasabuvir	0,75 (0,64- 0,88)	0,72 (0,64- 0,82)	0,65 (0,58- 0,72)	
Mekanizma: Bilinmiyor		↔ombitasvir	0,87 (0,82- 0,93)	0,87 (0,81- 0,93)	0,87 (0,80- 0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50- 0,99)	0,81 (0,60- 1,09)	1,59 (1,23- 2,05)	
Lopinavir / ritonavir	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔lopinavir	0,87 (0,76- 0,99)	0,94 (0,81- 1,10)	1,15 (0,93- 1,42)	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 olacağından önerilmemektedir (ayrıca ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Kısa Ürün Bilgisine bakınız.)
400/100 mg günde iki defa		↔ dasabuvir	0,99 (0,75- 1,31)	0,93 (0,75- 1,15)	0,68 (0,57- 0,80)	
Mekanizma: Paritaprevir maruziyetlerindeki artış, CYP3A/dışa akış taşıyıcılarının, lopinavir ve yüksek dozlarda ritonavir tarafından inhibisyonundan kaynaklanabilir.		↔ombitasvir	1,14 (1,01- 1,28)	1,17 (1,07- 1,28)	1,24 (1,14- 1,34)	
		↑ paritaprevir	2,04 (1,30- 3,20)	2,17 (1,63- 2,89)	2,36 (1,00- 5,55)	
HIV ANTİVİRALLER: NON-NÜKLEOZİT REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ						
Rilpivirin ²	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑rilpivirin	2,55 (2,08- 3,12)	3,25 (2,80- 3,77)	3,62 (3,12- 4,21)	EXVIERAve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'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,
Günde bir defa sabahları yemekle birlikte uygulanan 25 mg		↔dasabuvir	1,18 (1,02- 1,37)	1,17 (0,99- 1,38)	1,10 (0,89- 1,37)	
Mekanizma: ritonavire bağlı CYP3A inhibisyonu.		↔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)	

						bölüm 4.4'e bakınız. EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
Efavirenz/ emtrisitabin/ tenofovir disoproksil fumarat 600/300/200 mg günde bir defa Mekanizma: efavirenze bağlı muhtemel CYP3A4 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 (bakınız, bölüm 4.3).
Nevirapin/ Etravirin	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				Birlikte kullanımı kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3)
HIV ANTİVİRALER: İNTEGRAZ İPLİKÇİK TRANSFER İNHİBİTÖRÜ						
Raltegravir 400 mg günde iki defa Mekanizma: paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvire bağlı UGT1A1 inhibisyonu.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ raltegravir Birlikte uygulama sırasında, dasabuvir, paritaprevir ve ombitasvir maruziyetlerinde klinik açıdan anlamlı değişiklikler (geçmiş veriler ile karşılaştırmaya dayanılarak) gözlenmedi.	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.
HIV ANTİVİRALER: NÜKLEOZİT İNHİBİTÖRLERİ						
Emtrisitabin/ Tenofovir 200 mg günde bir defa /300 mg günde bir defa	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔emtrisitabin ↔tenofovir ↔dasabuvir ↔ombitasvir ↓paritaprevir	1,05 (1,00- 1,12) 1,07 (0,93- 1,24) 0,85 (0,74- 0,98) 0,89 (0,81- 0,97) 0,68 (0,42- 1,11)	1,07 (1,00- 1,14) 1,13 (1,07- 1,20) 0,85 (0,75- 0,96) 0,99 (0,93- 1,05) 0,84 (0,59- 1,17)	1,09 (1,01- 1,17) 1,24 (1,13- 1,36) 0,85 (0,73- 0,98) 0,97 (0,90- 1,04) 1,06 (0,83- 1,35)	Emtrisitabin/tenofovir ve EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
HMG CoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRÜ						
Rosuvastatin 5 mg günde bir defa Mekanizma:	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rosuvastatin ↔dasabuvir	7,13 (5,11- 9,96) 1,07 (0,92-	2,59 (2,09- 3,21) 1,08 (0,92-	0,59 (0,51- 0,69) 1,15 (1,05-	Rosuvastatinin maksimum günlük dozu, 5 mg olmalıdır (bölüm 4.4'e bakınız).

paritaprevir ile OATP1B inhibisyonu ve dasabuvir paritaprevir, ve ritonavir ile BCRP inhibisyonu.			1,24)	1,26)	1,25)	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔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 Mekanizma: paritaprevir tarafından OATP1B1 inhibisyonu.	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ pravastatin	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	Mevcut Değil.	Pravastatin dozu %50 oranında azaltılır.
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 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 ve pitavastatin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bölüm 4.4'e bakınız). 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.
		↑ fluvastatin				
		↑ pitavastatin				
		↔ dasabuvir				
		↔ ombitasvir				
		↔ paritaprevir				
İMMÜNOSÜPRESANLAR						
Siklosporin 30 mg günde bir defa tek doz ³ Mekanizma: siklosporin üzerindeki etki, ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonundan kaynaklanmaktadır ve paritaprevir maruziyetlerindeki artışın nedeni,	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑ siklosporin	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulanmaya başlandığında siklosporinin toplam günlük dozunun beşte biri, günde bir defa ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte verilir. Siklosporin düzeyleri izlenir ve doz ve/veya doz uygulama sıklığı gerekli şekilde ayarlanır. EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması
		↓dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	

siklosporin tarafından OATP/BCRP/P-gp inhibisyonu olabilir.						gerekli değildir.
Takrolimus 2 mg tek doz ⁴ Mekanizma: Takrolimus üzerindeki etki, ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonundan kaynaklanmaktadır.	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑takrolimus ↔dasabuvir ↔ombitasvir ↓paritaprevir	3,99 (3,21-4,97) 0,85 (0,73-0,98) 0,93 (0,88-0,99) 0,57 (0,42-0,78)	57,1 (45,5-71,7) 0,90 (0,80-1,02) 0,94 (0,89-0,98) 0,66 (0,54-0,81)	16,6 (13,0-21,2) 1,01 (0,91-1,11) 0,94 (0,91-0,96) 0,73 (0,66-0,80)	Dasabuvir ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir birlikte uygulanmasına başlanırken, haftada bir defa 0,5 mg takrolimus uygulanır. Takrolimus düzeyleri izlenir ve doz ve/veya doz uygulama sıklığı gerekli şekilde ayarlanır. EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
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 ⁵	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↔ R- metadon ↔ S- metadon ↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (çalışmaların çapraz karşılaştırmasına göre)	1,04 (0,98-1,11) 0,99 (0,91-1,08)	1,05 (0,98-1,11) 0,99 (0,89-1,09)	0,94 (0,87-1,01) 0,86 (0,76-0,96)	Metadon ve EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
Buprenorfin/nalokson 4-24 mg/1-6 mg günde bir defa ⁵ Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu ve paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir tarafından UGT inhibisyonu.	EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↑buprenorfin ↑norbuprenorfin ↑ nalokson ↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (çalışmaların çapraz karşılaştırmasına göre)	2,18 (1,78-2,68) 2,07 (1,42-3,01) 1,18 (0,81-1,73)	2,07 (1,78-2,40) 1,84 (1,30-2,60) 1,28 (0,92-1,79)	3,12 (2,29-4,27) 2,10 (1,49-2,97) Mevcut değil	Buprenorfin/nalokson ve EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ						
Omeprazol 40 mg günde bir defa Mekanizma: ritonavir tarafından CYP2C19 indüksiyonu.	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ 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/paritaprevir/ritonavir 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)	
		↔ paritaprevir	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/ paritaprevir/ ritonavir	Araştırılmadı. Beklenen: ↓ esomeprazol, lansoprazol			Klinik olarak endike olması durumunda daha yüksek esomeprazol/lansoprazol dozları kullanılır.	
SEDATİFLER / HİPNOTİKLER						
Zolpidem 5 mg tek doz	EXVIERA + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76- 1,16)	0,95 (0,74- 1,23)	Mevcut değil	Zolpidem veya EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 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)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46- 0,86)	0,68 (0,55- 0,85)	1,23 (1,10- 1,38)	
Alprazolam 0.5 mg tek doz Mekanizma: ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonu	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. EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doz ayarlaması gerekli değildir.
		↔ 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)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64- 1,31)	0,96 (0,73- 1,27)	1,12 (1,02- 1,23)	
TİROİD HORMONLARI						
Levotiroksin Mekanizma: paritaprevir, ombitasvir ve dasabuvir tarafından UGT1A1 inhibisyonu	EXVIERA + ombitasvir/p aritaprevir/ri tonavir	Araştırılmadı. Beklenen: ↑ levotiroksin			Levotiroksin için klinik izlem ve doz ayarlaması gerekebilir.	

1. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte hem dasabuvir, hem de lopinavir/ritonavir 800/200 mg günde bir defa akşamları uygulanmıştır. DAA'ların ve lopinavirin Cmaks ve EAA üzerindeki etkisi, lopinavir/ritonavir 400/100 mg günde iki defa, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve dasabuvir ile birlikte uygulandığında gözlemlenene benzer idi.
2. Çalışmada, rilpivirin de yine akşamları yemek ile birlikte ve EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavirin beraber alındığı akşam yemeğinden 4 saat sonra olacak şekilde uygulandı. Rilpivirin maruziyetleri üzerindeki etki, rilpivirin sabah yemekle birlikte alınan EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uygulandığında gözlemlenen ile benzer idi.
3. Siklosporin, tek başına 100 mg dozunda ve EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte 30 mg dozunda uygulandı. EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için doza göre normalize edilmiş siklosporin oranları gösterilmiştir.
4. 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.
5. Metadon, buprenorfin ve nalokson için bildirilen doza göre normalize edilmiş parametreler.

Not: EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir için kullanılan dozlar şu şekilde idi: günde bir defa paritaprevir 150 mg, ritonavir 100 mg, ombitasvir 25 mg ve dasabuvir 400 mg günde iki defa veya 250 mg günde iki defa. EXVIERA + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, karbamazepin, gemfibrozil, ketokonazol, rosuvastatin ve pravastatin ile ilaç etkileşimi çalışmaları haricinde, bütün ilaç etkileşimi çalışmalarında çoklu doz olarak uygulandı.

Pediyatrik popülasyon:

İlaç etkileşimi çalışmaları, yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar/ erkeklerde ve kadınlarda kontrasepsiyon

EXVIERA, ribavirin ile birlikte 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 (bakınız, bölüm 4.3). Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar ve onların erkek partnerleri, ribavirin ile tedavi sırasında ve tedavinin sona ermesinden sonra 6 ay boyunca, güvenilir bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmadıkları sürece, ribavirin almamalıdır. Etinilestradiol, EXVIERA ile kombine kullanımda kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız). 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. Hayvan çalışmaları, üreme toksikolojisi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri göstermemektedir (bakınız, bölüm 5.3). Tedbir amaçlı olarak, EXVIERA'nın gebelik sırasında kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir.

Ribavirinin, 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

Dasabuvirin ve metabolitlerinin, insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardaki mevcut farmakokinetik veriler, dasabuvirin ve metabolitin sütte atılımını göstermiştir (bakınız, bölüm 5.3). Emzirilen bebeklerde tıbbi üründen kaynaklanan advers reaksiyonlar potansiyeli nedeniyle, terapinin 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 (bakınız 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 (Bölüm 4.8'e bakınız).

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.

EXVIERA ve ribavirin ile birlikte ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (kompanse sirozu olanlar dahil)

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. Hastaların %0.2'si (5/2.044), advers reaksiyonlar nedeniyle tedavide kesintiler yaşadı. Hastaların %4.8'inde (99/2.044), advers reaksiyonlar nedeniyle, ribavirin dozu azaltıldı.

Geçici hiperbilirubinemi oranlarındaki artış haricinde, EXVIERA ve ribavirin ile birlikte ombitasvir/ paritaprevir/ritonavirin'in kompanse sirozlu hastalardaki güvenlilik profili, sirozu olmayan hastalarda benzer idi.

EXVIERA ve ribavirin olmadan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir:

İstenmeyen etki nedeniyle tedaviyi kalıcı olarak bırakan yada tedavide kesintiler yaşayan hasta olmamıştır.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

Ribavirin ile veya ribavirin olmadan EXVIERA'nın paritaprevir/ombitasvir/ritonavir ile kombinasyonuna dair istenmeyen Tablo 3'de verilmiştir. Tedavi rejimi ile istenmeyen etkiler arasında nedensel bir ilişkinin makul bir olasılık olduğu listede yer alan istenmeyen etkilerin çoğunluğu, EXVIERA ve paritaprevir/ombitasvir/ritonavir içeren rejimlerde derece 1 şiddetinde idi.

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 ($< 1/10.000$),

Tablo 3– Ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan EXVIERA ile belirlenen istenmeyen etkiler /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 lenfatik sistem hastalıkları</i>		
Yaygın	Anemi	
<i>Psikiyatrik hastalıklar</i>		
Çok yaygın	İnsomnia	
<i>Gastrointestinal hastalıklar</i>		
Çok yaygın	Bulantı	
<i>Deri ve deri altı doku hastalıkları</i>		
Çok yaygın	Pruritus	
Yaygın		Pruritus
<i>Genel hastalıklar ve uygulama / uygulama yeri ile ilgili durumlar</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 (%)
ALT			
>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)
Hemoglobin			
<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)
Total Bilirubin			
>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 birleştirilmiş bir analizinde, çalışmaların %1'inde, tedaviye

başlanmasından sonra, normalin üst limitinin (ULN) 5 katından daha yüksek serum ALT düzeyleri meydana geldi. 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 konjüğe estrogenler) ile, ALT yükselmelerinin insidansında bir artış gözlenmemiştir. ALT yükselmeleri, tipik olarak, asemptomatik idi, genellikle tedavinin ilk 4 haftası içerisinde meydana geldi (ortalama süre 20 gün, aralık 8-57 gün), ve çoğu devam eden tedavi ile 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 geçici idi ve ilaç ile – ilişkili olarak değerlendirildi. ALT'deki yükselmeler genellikle, bilirubin yüksekliği ile ilişkili değildi. Siroz, ALT yükselmesi için bir risk faktörü değildi (bölüm 4.4'e bakınız).

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 pik yaptı ve genellikle, devam eden tedavi ile birlikte iyileşti. Bilirubin yükselmeleri, aminotransferaz yükselmeleri ile ilişkilendirilmedi. İndirek bilirubin yükselmelerinin sıklığı, ribavirin almamış hastalar arasında daha düşük idi.

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 sıklığında artmış olmasına karşın, faz 3 klinik çalışmalarda EXVIERA, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve ribavirin ile tedavi edilen hastalardakine benzer idi. 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 benzer idi. 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.

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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Dasabuvirin, sağlıklı gönüllülere uygulanan en yüksek dokümente edilmiş tek dozu 2 g idi. 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 direk etkili antiviraller
ATC kodu: J05AX16

Etki mekanizması:

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

Dasabuvir, 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, farmakolojik özellikleri için ombitasvir/paritaprevir/ritonavir Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

Hücre kültüründe ve biyokimyasal çalışmalarda aktivite

Dasabuvirin, HCV replikon hücre kültürü analizlerinde, genotip 1a-H77 ve 1b-Con1 suşlarına karşı EC₅₀ değeri, sırasıyla, 7,7 ve 1.8 nM idi. Dasabuvirin replikon aktivitesi, %40 insan plazması varlığında, 12- ila 13-kat azaldı. Dasabuvirin, HCV replikon hücre kültürü analizlerinde, daha önce tedavi almamış genotip 1a ve 1b izolatları panelinden NS5B içeren replikonlara karşı ortalama EC₅₀ 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 IC₅₀ değeri ile inhibe etti.

Dasabuvirin M1 metaboliti, HCV replikon hücre kültürü analizlerinde, genotip 1a-H77 ve 1b-Con1 suşlarına karşı, sırasıyla, 39 ve 8 nM EC₅₀ değerlerine sahipti ve M1 metabolitinin aktivitesi, %40 insan plazması varlığında 3 ila 4 kat azalmıştı. Dasabuvir, biyokimyasal analizlerde, HCV 2a, 2b, 3a ve 4a genotiplerinden elde edilen NS5B polimerazlara karşı azalmış aktiviteye sahipti (IC₅₀ değerleri, 900 nM ila >20 µM aralığında yer almıştır).

Direnç

Hücre kültüründe

Dasabuvire 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

sübstitüsyonları tarafından, 1472- ve 975-kat azaltıldı. G558R ve D559G/N tedavi ile ortaya çıkan sübstitüsyonlar 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 sübstitüsyonları, dasabuvire hassasiyeti azalttı. Genotip 1b replikonunda, dasabuvirin aktivitesi, C316N ve S556G sübstitüsyonları tarafından, 5- ve 11-kat; M414T veya Y448H sübstitüsyonları tarafından, 46-kat ve C316Y sübstitüsyonu 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 sübstitüsyonlarını içeren replikonlara karşı tam aktivitesini korudu.

Başlangıçtaki HCV sübstitüsyonlarının/polimorfizmlerinin tedaviye cevap üzerindeki etkisi
Önerilen bu rejimlerde başlangıç NS3/4A, NS5A veya NS5B sübstitüsyonları/polimorfizmleri ile tedaviye cevap arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla, Faz 2b ve 3 klinik çalışmalarda genotip 1 HCV enfeksiyonuna sahip ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan dasabuvir, ombitasvir ve paritapevir ile tedavi edilmiş olan 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 (%17,0) 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 paritapevir 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 ^a	Genotip 1a N=67 ^b % (n)	Genotip 1b N=7 % (n)
NS3	V551 ^c	6 (4)	
	Y56H ^c	9 (6)	42.9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	
	R155K	13.4 (9)	
	D168A	6 (4)	
	D168V	50.7 (34)	42.9 (3) ^d
	D168Y	7.5 (5)	
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	<%5	
NS5A	M28T	20.9 (14)	
	M28V ^c	9 (6)	
	Q30R ^c	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 süstitüsyonların persistansı

NS5B, NS5A ve NS3'deki, sırasıyla, dasabuvir, ombitasvir, ve paritaprevir direnci ile ilişkili amino asit süstitüsyonlarının 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 süstitüsyon içeren virüsün saptanmaması, dirençli virüsün, artık klinik olarak anlamlı düzeylerde mevcut olmadığını göstermemektedir. EXVIERA ve

ombitasvir/paritaprevir/ritonavir-direnci ile ilişkili süstitüsyonları 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 2.300'ün üzerindeki hastada gerçekleştirilen, yalnızca sirozu (Child-Pugh A) olan hastalardaki bir çalışmayı da içeren, randomize edilmiş altı Faz 3 klinik çalışmada değerlendirildi.

Tablo 6. Ribavirin (RBV) ile birlikte veya ribavirin (RBV) olmadan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve EXVIERA ile yürütülen Faz 3 randomize edilmiş, global çok-merkezli çalışmalar.

Çalışma ¹	Tedavi edilen hasta sayısı ²	HCV genotipi (GT)	Çalışma tasarımının özeti ³
Daha önce tedavi almamış⁴, sirozu olmayan			
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
Peginterferon+ribavirin deneyimi olan⁵, sirozu olmayan			
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
Tedavi deneyimi olmayan, peginterferon+ribavirin deneyimi olan, kompanse sirozu olan			
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)

¹ Aksi belirtilmedikçe, çift-kör.

² Tedavi edilenler, EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir alacak şekilde randomize edilmiş olan, ve en az bir doz almış olan hastalar olarak tanımlanmıştır.

³ Tedavinin süresi, bir 24-haftalık kol içeren TURQUOISE II haricinde, bütün kollar için 12 hafta idi.

⁴ Daha önce tedavi almamış olmak, daha önce HCV enfeksiyonu için herhangi bir tedavi almamış olmak şeklinde tanımlanmıştır.

⁵ Peginterferon+ribavirin deneyimi olan hastalar, aşağıdakilerden biri olarak tanımlanmıştır: daha önce nüks edenler (en az 36 haftalık pegIFN/RBV tedavisinin sonunda HCV RNA saptanamayan ancak tedavi takibinde 52 hafta içerisinde saptanabilen HCV RNA'sı olan hastalar), veya, daha önce kısmi yanıt verenler (en az 20 hafta süreyle pegIFN/RBV almış, ve 12. haftada HCV RNA'da 2 log₁₀ IU/mL'ye eşit veya daha fazla bir azalma elde etmiş, ancak tedavinin sonunda saptanamayan HCV RNA elde edemeyen hastalar), veya, daha önce tam yanıtsız olanlar (en az 12 hafta süreyle pegIFN/RBV tedavisi almış, ve 12. haftada HCV RNA'da 2 log₁₀ IU/mL'lik bir azalma elde edememiş, veya en az 4 hafta süreyle pegIFN/RBV tedavisi almış, ve 4. haftada HCV RNA'da <1 log₁₀ IU/mL'lik bir azalma elde etmiş hastalar).

Altı 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 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 tanımlanmıştır. Tedavi süresi, her çalışmada, sabitlenmişti, ve hastaların HCV RNA düzeylerine göre ayarlanmadı (yanıtı 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 ölçüldü. Analiz, mL'de 25 IU'luk bir alt kantitasyon limitine (LLOQ) sahipti.

Daha önce tedavi almamış yetişkinlerdeki klinik çalışmalar

SAPPHIRE-I - genotip 1, tedavi almamış

SAPPHIRE-I, genotip 1 kronik hepatit virüs enfeksiyonu olan, sirozu olmayan, daha önce tedavi almamış 631 yetişkinde yürütülen, randomize edilmiş, global çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışma idi. EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, 12 haftalık tedavi için, ribavirin ile kombine verildi. Plasebo koluna randomize edilen hastalar, 12 hafta süreyle plasebo aldı, ve ardından 12 hafta süreyle, ribavirin ile kombine açık etiketli EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir aldı.

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; %16,2'sinin vücut kütle endeksi, en az 30 kg/m² idi; %15,2'sinin, bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %69,3'ünde, IL28B non-CC genotipi 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 12 hafta süreyle ribavirin ile kombine EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir alan, daha önce tedavi edilmemiş, genotip 1 ile enfekte hastalar için KVY12 oranlarını göstermektedir.

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 CI
Genel KVV12	456/473	96,4	94,7, 98,1
HCV genotip 1a	308/322	95,7	93,0, 97,6
HCV genotip 1b	148/151	98,0	95,8, 100,0
KVV12 elde edemeyen hastalar için sonuç			
Tedavide virolojik başarısızlık ^a	1/473	0,2	
Nüks ^b	7/463	1,5	
Diğer ^c	9/473	1,9	

CI = güven aralığı, VB = virolojik başarısızlık

a. Tedavide virolojik başarısızlık, 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 log₁₀IU/mL'lik artış, veya en az 6 hafta tedavi ile kalıcı olarak HCV RNA ≥ 25 IU/mL olarak tanımlanmıştır.

b. Nüks, en az 11 hafta tedavi sonrasında 25 IU/mL'nin altında HCV RNA değerine sahip olmuş, ancak tedavi sonrasında KVV12 takip penceresinde konfirme edilmiş 25 IU/mL'den büyük ve eşit HCV RNA olarak tanımlanmıştır.

c. Diğer, KVV12 elde edemeyen, ancak tedavide virolojik başarısızlık veya nüks yaşamayan hastaları içermektedir (örn., KVV12 penceresinde eksik HCV RNA değerleri).

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

PEARL-III, genotip 1b kronik hepatit virüs enfeksiyonu olan, sirozu olmayan, daha önce tedavi almamış 419 yetişkinde yürütülen, randomize edilmiş, global çok-merkezli, çift-kör, kontrollü bir çalışma idi. Hastalar, 12 hafta süreli tedavi için, ribavirin ile veya ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir almak üzere, 1:1 oranında randomize edildi.

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; %16,5'inin vücut kütle endeksi, en az 30 kg/m² idi; %9,3'ünün, bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %79,0'ında, IL28B non-CC genotipi 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, PEARL III 'de 12 hafta süreyle, ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir alan, daha önce tedavi edilmemiş, genotip 1b enfeksiyonu olan hastalar için KVV12 oranlarını göstermektedir. Bu çalışmada, ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile elde edilen KVV12 (%100), ribavirin ile birlikte EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile elde edilen KVV12 oranına (%99,5) benzer düzeydeydi.

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 CI	n/N	%	%95 CI
Genel KVV12	209/210	99.5	98.6, 100	209/209	100	98.2, 100
KVV12 elde edilemeyen hastalar için sonuç						
Tedavide VB ^a	1/210	0.5		0/209	0	
Nüks ^b	0/210	0		0/209	0	
Diğer ^c	0/210	0		0/209	0	

CI = güven aralığı, VB = virolojik başarısızlık

a. Tedavide virolojik başarısızlık, 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 log₁₀IU/mL'lik artış, veya en az 6 hafta tedavi ile kalıcı olarak HCV RNA ≥ 25 IU/mL olarak tanımlanmıştır.

b. Nüks, en az 11 hafta tedavi sonrasında 25 IU/mL'nin altında HCV RNA değerine sahip olmuş, ancak tedavi sonrasındaki KVV12 takip penceresinde konfirme edilmiş 25 IU/mL'den büyük ve eşit HCV RNA olarak tanımlanmıştır.

c. Diğer, KVV12 elde edemeyen, ancak, tedavide virolojik başarısızlık veya nüks yaşamayan hastaları içermektedir (örn., KVV12 penceresinde eksik HCV RNA değerleri).

PEARL-IV - genotip 1a, tedavi almamış

PEARL-IV, genotip 1a kronik hepatit C virüs enfeksiyonu olan, sirozu olmayan, daha önce tedavi almamış 305 yetişkinde yürütülen, randomize edilmiş, global çok-merkezli, çift-kör, kontrollü bir çalışma idi. Hastalar, 12 hafta süreli tedavi için, ribavirin ile veya ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir almak üzere, 1:2 oranında randomize edildi.

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; %19,7'sinin vücut kitle endeksi, 30 kg/m² veya üzerinde idi; %20,7'sinin, bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı; %69,2'sinde, IL28B non-CC genotipi 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, PEARL IV'de 12 hafta süreyle, ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir alan, daha önce tedavi edilmemiş, genotip 1a enfeksiyonu olan hastalar için yanıt oranlarını göstermektedir. Ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ribavirin ile birlikte EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile karşılaştırmada non-inferior değil idi.

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 CI	n/N	%	%95 CI
Genel KVV12	97/100	97.0	93.7, 100.0	185/205	90.2	86.2, 94.3
KVV12 elde edilemeyen hastalar için sonuç						
Tedavide VB ^a	1/100	1.0		6/205	2.9	
Nüks ^b	1/98	1.0		10/194	5.2	
Diğer ^c	1/100	1.0		4/205	2.0	

CI = güven aralığı, VB = virolojik başarısızlık

a. Tedavide virolojik başarısızlık, 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 log₁₀IU/mL'lik artış, veya en az 6 hafta tedavi ile kalıcı olarak HCV RNA ≥ 25 IU/mL olarak tanımlanmıştır.

b. Nüks, en az 11 hafta tedavi sonrasında 25 IU/mL'nin altında HCV RNA değerine sahip olmuş, ancak tedavi sonrasında KVV12 takip penceresinde konfirme edilmiş 25 IU/mL'den büyük ve eşit HCV RNA olarak tanımlanmıştır.

c. Diğer, KVV12 elde edemeyen, ancak, tedavide virolojik başarısızlık veya nüks yaşamayan hastaları içermektedir (örn., KVV12 penceresinde eksik HCV RNA değerleri).

Peginterferon+ribavirin deneyimi olan yetişkinlerde klinik çalışmalar

SAPPHIRE-II – genotip 1, peginterferon+ribavirindeneyimi olan

SAPPHIRE-II, genotip 1 kronik hepatit virüs enfeksiyonu olan, sirozu olmayan, önceki pegIFN/RBV tedavisi ile KVV elde etmemiş 394 hastada yürütülen, randomize edilmiş, global çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışma idi. Ribavirin ile kombine EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, 12 haftalık tedavi için verildi. Plasebo koluna randomize edilen hastalar, 12 hafta süreyle plasebo aldı ve ardından 12 hafta süreyle, ribavirin ile kombine EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir aldı.

Tedavi edilen hastaların (N=394) medyan yaşı 54 yıl (aralık: 19 ila 71) idi; hastaların %49,0'ı, daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtı 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; %19,8'inin vücut kütle endeksi, en az 30 kg/m² idi; %20,6'sının, bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı, %89,6'sında, IL28B non-CC genotipi 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 10, SAPPHIRE-II'de 12 hafta süreyle ribavirin ile kombine EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir alan, tedavi deneyimi olan hastalar için KVV12 oranlarını göstermektedir.

Tablo 10. Tedavi deneyimi olan hastalar için SAPPHIRE-II'deki KVV12 oranları

Tedavi Sonucu	12 hafta süreyle RBV ile birlikte EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir		
	n/N	%	%95 CI
Genel KVV12	286/297	96.3	94.1, 98.4
HCV genotip 1a	166/173	96.0	93.0, 98.9
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtız	83/87	95.4	91.0, 99.8
Daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt veren	36/36	100	100.0, 100
Daha önce pegIFN/RBV ile nüks eden	47/50	94.0	87.4, 100
HCV genotip 1b	119/123	96.7	93.6, 99.9
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtız	56/59	94.9	89.3, 100
Daha önce pegIFN/RBV'ye kısmi yanıt veren	28/28	100	100.0, 100
Daha önce pegIFN/RBV ile nüks eden	35/36	97.2	91.9, 100
KVV12 elde edilemeyen hastalar için sonuç			
Tedavide VB ^a	0/297	0.0	
Nüks ^b	7/293	2.4	
Diğer ^c	4/297	1.3	

CI = Güven Aralığı, VF = virolojik başarısızlık

a. Tedavide virolojik başarısızlık, tedavi sırasında HCV RNA < 25 IU/mL, tedavinin ilerleyen döneminde konfirme edilmiş HCV RNA \geq 25 IU/mL, HCV RNA'da konfirme edilmiş en az 1 log₁₀IU/mL'lik artış, veya en az 6 hafta tedavi ile kalıcı olarak HCV RNA \geq 25 IU/mL olarak tanımlanmıştır.

b. Nüks, en az 11 hafta tedavi sonrasında 25 IU/mL'nin altında HCV RNA değerine sahip olmuş, ancak tedavi sonrasındaki KVV12 takip penceresinde konfirme edilmiş 25 IU/mL'den büyük ve eşit HCV RNA olarak tanımlanmıştır.

c. Diğer, KVV12 elde edemeyen, ancak, tedavide virolojik başarısızlık veya nüks yaşamayan hastaları içermektedir (örn., KVV12 penceresinde eksik HCV RNA değerleri).

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

PEARL-II, genotip 1b kronik hepatit C virüs enfeksiyonu olan, sirozu olmayan, daha önce pegIFN/RBV ile tedavide KVV elde etmemiş 179 yetişkinde yürütülen, randomize edilmiş, global çok-merkezli, açık-etiketli bir çalışma idi. Hastalar, 12 hafta süreli tedavi için, ribavirin ile veya ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir almak üzere, 1:1 oranında randomize edildi.

Tedavi edilen hastaların (N=179) medyan yaşı 57 yıl (aralık: 26 ila 70) idi; hastaların %35,2'si, daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtız 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; %21,8'inin vücut kitle endeksi, en az 30 kg/m² idi; %12,8'inin, bir depresyon veya bipolar bozukluk geçmişi vardı, %90,5'inde, IL28B non-CC genotipi 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 11, PEARL II'de 12 hafta süreyle ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir alan, tedavi deneyimi olan, genotip 1b enfeksiyonu olan hastalar için KVV12 oranlarını göstermektedir. Bu çalışmada, ribavirin olmadan EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile elde edilen KVV12 (%100),

ribavirin ile birlikte EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile elde edilen KVV12 (%97,7) ile benzer düzeyde idi.

Tablo 11. 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 CI	n/N	%	%95 CI
Genel KVV12	86/88	97.7	94.6, 100	91/91	100	95.9, 100
Daha önce pegIFN/RBV'ye tam yanıtızsız	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
KVV12 elde edemeyen hastalar için sonuç						
Tedavide VF ^a	0/88	0		0/91	0	
Nüks ^b	0/88	0		0/91	0	
Diğer ^c	2/88	2.3		0/91	0	

CI = Güven Aralığı, VB = virolojik başarısızlık

a. Tedavide virolojik başarısızlık, 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 log₁₀IU/mL'lik artış, veya en az 6 hafta tedavi ile kalıcı olarak HCV RNA ≥ 25 IU/mL olarak tanımlanmıştır.

b. Nüks, en az 11 hafta tedavi sonrasında 25 IU/mL'nin altında HCV RNA değerine sahip olmuş, ancak tedavi sonrasında KVV12 takip penceresinde konfirme edilmiş 25 IU/mL'den büyük ve eşit HCV RNA olarak tanımlanmıştır.

c. Diğer, KVV12 elde edemeyen, ancak, tedavide virolojik başarısızlık veya nüks yaşamayan hastaları içermektedir (örn., KVV12 penceresinde eksik HCV RNA değerleri).

Kompanse sirozu olan hastalarda klinik çalışma

TURQUOISE-II- genotip 1, tedavi deneyimi olmayan veya peginterferon+ribavirin deneyimi olan, kompanse sirozu olan hastalar

TURQUOISE-II, kompanse sirozu olan (Child-Pugh A), genotip 1 enfeksiyonu olan, daha önce tedavi edilmemiş veya daha önce pegIFN/RBV ile tedavide KVV elde etmemiş 380 hastada yürütülen, randomize edilmiş, global çok-merkezli, açık-etiketli bir çalışma idi. 12 veya 24 hafta süreli tedavi için, ribavirin ile kombine EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir uygulandı.

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 yanıtızsız 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; %28,4'ünün vücut kitle endeksi, en az 30 kg/m² idi; %14,7'sinin trombosit sayımları, 90 x 10⁹/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; %81,8'inde, IL28B non-CC genotipi vardı; %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 12, daha önce tedavi almamış veya daha önce pegIFN/RBV ile tedavi edilmiş, genotip 1 enfekte, kompanse sirozu olan hastalar için KVV12 oranlarını göstermektedir.

Tablo 12 –Daha önce tedavi almamış veya daha önce pegIFN/RBV ile tedavi edilmiş, genotip 1 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 CI	n/N	%	%95 CI
Genel KVV12	191/208	91.8	87.6, 96.1	166/172	96.5	93.4, 99.6
HCV genotip 1a	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	
HCV genotip 1b	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	
KVV12 elde edemeyen hastalar için sonuç						
Tedavide VF ^a	1/208	0.5		3/172	1.7	
Nüks ^b	12/203	5.9		1/164	0.6	
Diğer ^c	4/208	1.9		2/172	1.21	

CI = Güven Aralığı, VB = virolojik başarısızlık

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

b. Tedavide virolojik başarısızlık, 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 log₁₀IU/mL'lik artış, veya en az 6 hafta tedavi ile kalıcı olarak HCV RNA ≥ 25 IU/mL olarak tanımlanmıştır.

c. Nüks, en az 11 hafta tedavi sonrasında 25 IU/mL'nin altında HCV RNA değerine sahip olmuş, ancak tedavi sonrasında KVV12 takip penceresinde konfirme edilmiş 25 IU/mL'den büyük ve eşit HCV RNA olarak tanımlanmıştır.

d. Diğer, KVV12 elde edemeyen, ancak, tedavide virolojik başarısızlık veya nüks yaşamayan hastaları içermektedir (örn., KVV12 penceresinde eksik HCV RNA değerleri).

GT1a sirotik hastalardaki, başlangıç laboratuvar değerlerine göre nüks oranları, Tablo 13'de sunulmaktadır.

Tablo 13. TURQUOISE-II: Genotip 1a Enfeksiyonu ve Kompanse Sirozu Olan Hastalarda 12 ve 24 Hafta Süreli Tedavinin Ardından başlangıç laboratuvar değerlerine göre nüks oranları

	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV ile birlikte 12 hafta kolu	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV ile birlikte 24 hafta kolu
Tedavinin Sonunda Yanıt Verenlerin Sayısı	135	113
Tedaviden önce AFP* < 20 ng/mL, trombosit $\geq 90 \times 10^9/L$, ve albümin ≥ 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 ≥ 35 g/L) olumlu olan hastalar ile, 12 veya 24 hafta süreyle tedavi edilen hastalarda benzer idi.

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, 1083 hasta (sirozu olan 189 hasta dahil), HCV genotip 1 alt tipleri, siroz durumları ve daha önceki tedavi yanıtları için önerilen rejimi aldı. Tablo14, bu hastalar için KVV oranlarını göstermektedir.

Önerilen rejimi alan hastaların %97'si KVV elde ederken (bunlar içerisinde, sirozu olan 189 hasta, %96 KVV elde etti), %0,5'i virolojik alevlenme gösterdi ve %1.3'ünde, tedavi-sonrası nüks meydana geldi.

Tablo14 – Hasta popülasyonuna göre, önerilen tedavi rejimlerine göre KVV12 oranları

	HCV Genotip 1b		HCV Genotip 1a	
	Sirozu olmayan	Kompanse Sirozu olan	Sirozu olmayan	Kompanse Sirozu olan
	EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	RBV ile birlikte ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve EXVIERA	RBV ile birlikte ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve EXVIERA	RBV ile birlikte ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve EXVIERA
	12 Hafta	12 Hafta	12 Hafta	24 Hafta
Daha önce tedavi almamış	%100 (210/210)	%100 (22/22)	%96 (403/420)	%95(53/56)
pegIFN/RBV+ deneyimi olan	%100 (91/91)	%98 (45/46)	%96 (166/173)	%95 (62/65)
Daha önce nüks	%100 (33/33)	%100 (14/14)	%94 (47/50)	%100 (13/13)
Daha önce kısmi yanıt	%100 (26/26)	%86 (6/7)	%100 (36/36)	%100 (10/10)
Daha önce tam yanıtızsızlık	%100 (32/32)	%100 (25/25)	%95 (83/87)	%93 (39/42)
TOPLAM	%100 (301/301)	%99 (67/68)	%96 (569/593)	%95 (115/121)

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.

Genotip 1 HCV /HIV-1 ko-enfeksiyonu olan hastalarda klinik çalışmalar

Bir açık etiketli klinik çalışmada (TURQUOISE-I), EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ve ribavirin ile 12 veya 24 hafta tedavinin güvenliliği ve etkililiği, genotip 1 kronik hepatit C'si olan, HIV-1 ile ko-enfekte olmuş 63 hastada değerlendirildi. HCV/HIV-1 ile ko-enfekte olmuş hastalarda doz uygulaması önerileri için bölüm 4.2'ye bakınız. Hastalar, tenofovir artı emtrisitabin veya lamivudin omurgası ile birlikte uygulanan ritonavir ile güçlendirilmiş atazanavir veya raltegravir içeren stabil bir HIV-1 antiretroviral tedavi (ART) rejimi almakta idi.

Tedavi edilen hastaların (N = 63) medyan yaşı 51 yıl (aralık: 31 ila 69) idi; hastaların %24'ü Siyah idi; hastaların %81'inde IL28B non-CC genotipi vardı; hastaların %19'unda kompanse siroz vardı; hastaların %67'si daha önce HCV tedavisi almamıştı; hastaların %33'ünde, pegIFN/RBV ile daha önceki tedavileri başarısız olmuştu; hastaların %89'unda HCV genotip 1a enfeksiyonu vardı.

Tablo 15, TURQUOISE-I'de HCV genotip 1 enfeksiyonu ve HIV-1 ko enfeksiyonu olan hastalardaki KVV12 oranlarını göstermektedir.

Tablo 15– TURQUOISE-I'de HIV-1 ile ko-enfekte hastalar için KVV12

Sonlanım noktası	Kol A - 12 Hafta N=31	Kol B - 24 Hafta N=32
KVV12, n/N (%) [%95 CI]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
KVV12 elde edemeyen hastalar için sonuç		
Tedavide virolojik başarısızlık ^a	0	1
Tedavi sonrası nüks ^b	1	2 ^c
Diğer ^d	1	0

- a. Tedavide virolojik başarısızlık, 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 log₁₀IU/mL'lik artış, veya en az 6 hafta tedavi ile kalıcı olarak HCV RNA ≥ 25 IU/mL olarak tanımlanmıştır.
- b. Nüks, en az 11 hafta tedavi sonrasında 25 IU/mL'nin altında HCV RNA değerine sahip olmuş, ancak tedavi sonrasındaki KVV12 takip penceresinde konfirme edilmiş 25 IU/mL'den büyük ve eşit HCV RNA olarak tanımlanmıştır.
- c. Bu virolojik başarısızlıklar, yeniden enfeksiyon ile ilişkili gözükmemektedir. Bu durum virolojik başarısızlık numuneleri ile başlangıç düzeyi analizine dayanmaktadır.
- d. Diğer, KVV12 elde edemeyen, ancak, tedavide virolojik başarısızlık veya nüks yaşamayan hastaları içermektedir (örn., KVV12 penceresinde eksik HCV RNA değerleri).

TURQUOISE-I'de, HCV/HIV-1 ile ko-enfekte hastalardaki KVV12 oranları, HCV ile monoenfekte olmuş, faz 3 çalışmalarındaki hastaların KVV12 oranları ile uyumlu idi. Genotip 1b enfeksiyonu olan 7 hastanın 7'si ve genotip 1a enfeksiyonu olan 56 hastanın 51'i, KVV12 elde etmiştir. Her kolda, kompanse sirozu olan 6 hastanın 5'i KVV12 elde etmiştir.

Karaciğer transplantı alıcılarında klinik çalışma

CORAL-1 çalışmasında, 24 haftalık EXVIERA ve ribavirin ile birlikte ombitasvir/paritaprevir/ritonavir'in etkililiği ve güvenliliği araştırılmıştır. Nakil sonrasında en az 12 ay geçmiş olan, HCV genotip 1 ile enfekte 34 karaciğer transplant alıcısı çalışmaya dahil edildi. Ribavirin dozu, araştırmacının insiyatifi ile kişiye özel şekilde ayarlandı; çoğu hasta, başlangıç dozu olarak 600 ila 800 mg aldı ve hastaların çoğu, tedavinin sonuna gelindiğinde günde 600 ila 800 mg ribavirin almakta idi.

Nakil sonrasında HCV enfeksiyonu için tedavi almamış olan ve METAVIR fibrozis skoru F2 veya daha düşük olan 34 hasta (HCV genotip 1a enfeksiyonu olan 29 ve HCV genotip 1b enfeksiyonu olan 5) dahil edildi. 34 hastadan 33'ü (%97,1) KVV12 etti (genotip 1a enfeksiyonu olan hastalarda %96,6 ve genotip 1b enfeksiyonu olan hastalarda %100). HCV genotip 1a enfeksiyonu olan bir hastada, tedavi sonrasında nüks meydana geldi.

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;

%68,4'ünde IL28B non-CC genotipi 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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

EXVIERA'nın, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile kombinasyonunun farmakokinetik özellikleri, sağlıklı yetişkin hastalarda ve kronik hepatit C hastalarında değerlendirildi. Tablo 15, sağlıklı gönüllülerde, yemek ile birlikte alınan dozların ardından, günde bir defa ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg ile birlikte verilen günde iki EXVIERA 250 mg için ortalama C_{maks} ve EAA değerlerini göstermektedir.

Tablo 16 – Sağlıklı gönüllülere, 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_{maks} , EAA değerleri

	C_{maks} (ng/ml)	EAA (ng*s/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. Dasabuvir için, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ile birlikte uygulandığındaki farmakokinetik kararlı durum, 12 günlük doz uygulaması ile elde edildi.

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 artırdı. 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 ombitasvir ve paritaprevirin tam kanın plazma kompartimanında 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 konsantrasyonuna ve bunun sonucunda etkililiğe katkısı dasabuvirden daha fazla olabilir.

Biyotransformasyon

Dasabuvir, ağırlıklı olarak CYP2C8 tarafından, ve daha düşük bir ölçüde, CYP3A tarafından metabolize edilmektedir. ¹⁴C-dasabuvirin, insanlara uygulanan 400 mg'lik bir dozunun ardından, değişmemiş dasabuvir (yaklaşık %60) plazmadaki ilaç ile ilgili radyoaktivitenin başlıca bileşeni idi. Plazmada, yedi metabolit belirlenmiştir. Plazmada en çok bulunan metabolit, tek bir dozun ardından dolaşımdaki (EAA) ilaç ile ilişkili radyoaktivitenin %21'ini temsil eden M1 idi; 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 ¹⁴C-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 sorumlu idi. M1 ağırlıklı olarak UGT aracılı glukuronidasyon ve bir miktar oksidatif metabolizma ile direk biliyer ekskresyon yoluyla temizlendi.

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 sahipti.

Böbrek yetmezliği:

Dasabuvir 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 değerlendirildi.

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 düşüktü.

Hafif, orta derecede ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dasabuvir maruziyetindeki değişiklikler, klinik açıdan anlamlı kabul edilmemektedir. EXVIERA, diyalize giren hastalarda araştırılmamıştır (bölüm 4.2'ye bakınız).

Karaciğer yetmezliği:

Dasabuvir 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 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 değildi.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dasabuvir maruziyetlerindeki değişiklikler, klinik açıdan anlamlı kabul edilmemektedir. EXVIERA ve ombitasvir/paritaprevir/ritonavirin güvenliliği ve etkililiği, orta derecede karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh B), HCV ile enfekte hastalarda belirlenmemiştir (bölüm 4.2'ye bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Dasabuvir, insandaki 500 mg'lik (250 mg günde iki defa) önerilen dozda elde edilenden yaklaşık 39-kat daha yüksek dasabuvir EAA maruziyetlerine yol açan, test edilen en yüksek doza (2 g/kg/gün) kadar, 6-aylık transgenik fare çalışmasında karsinojenik değildi.

Dasabuvirin sıçanlarda karsinogenisite çalışması devam etmektedir.

Dasabuvir, farelerde değerlendirildiğinde embriyofötal canlılık üzerinde veya fertilité üzerinde etkiye sahip değildi, ayrıca farelerde ve tavşanlarda teratojenik değildi. Yavruların

davranışı, üremesi veya gelişimi üzerinde herhangi bir advers etki rapor edilmedi. Test edilen en yüksek dasabuvir dozu, insanlarda maksimum önerilen klinik dozdaki maruziyetin 33- ile 48-katına (sıçan) veya 12-katına (tavşan) eşit maruziyetler meydana getirdi.

Dasabuvir, emziren sıçanların sütünde gözlemlenen ağırlıklı bileşen idi, ve emzirilen yavrular üzerinde bir etkisi olmadı. Sıçan sütündeki eliminasyon yarılanma ömrü, plazmadakinden biraz daha kısa idi, EAA, plazmadakinin yaklaşık 2 katı idi. Dasabuvir bir BCRP substratı olduğundan, diğer tıbbi rünlerin birlikte uygulanması ile taşıyıcının inhibe olması veya indüklenmesi sonucunda, süte dağılım değişebilir.

Dasabuvir kaynaklı molekül, hamile sıçanlarda, plasenta yoluyla minimal ölçüde transfer edildi.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mikrokristalin selüloz

Laktoz monohidrat

Kopovidon

Kroskarmelloz sodyum

kolloidal ve susuz silika

Magnezyum stearat

Film-kaplama:

Polivinil alkol

Titanyum dioksit

Polietilen glikol

Talk

Demir oksit sarı

Demir oksit kırmızı

Demir oksit siyah

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin 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 : 0-216-636 06 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