

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SUNVEPRA™ 100 mg Kapsül

Karaciğer toksisitesi potansiyeli
Hepatik fonksiyon testleri, tedavinin ilk 12 haftasına kadar her 2 haftada bir, ardından tedavinin sonuna kadar her 4 haftada bir yapılmalıdır. Alanin aminotransferaz (ALT) ya da aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde herhangi bir yükselme eğilimi, daha sık izlem gerektirir. Eğer tedavi sırasında ALT düzeylerinde ULN'nin 10 katı ya da daha fazla yükselme olursa tedavi derhal kesilmeli ve tekrar başlatılmamalıdır. Eğer tedavi sırasında ALT düzeylerinde ULN'nin 5 katı yükselme ve total bilirubinde ULN'nin 2 katı yükselme olursa tedavi derhal kesilmeli ve tekrar başlatılmamalıdır.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Asunaprevir 100 mg

Yardımcı maddeler:

Gliserol monokaprilokapat: 150 mg

Sorbitol: 60.4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Siyah "BMS" ve hemen altında siyah "711" baskısı olan, berrak bir çözelti ile doldurulmuş opak beyaz ila açık sarı, oval, yumuşak jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SUNVEPRA, yetişkinlerde kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu tedavisinde DAKLİNZA (daklatasvir) ile kombinasyon halinde, kompanse karaciğer hastalığı (siroz dahil) olan HCV genotip 1b enfeksiyonlu hastalarda endikedir.

Tedavi başlangıcında yanıt oranlarını düşüren HCV polimorfizmi tespit edilen vakalarda tercih edilmemelidir.

Bakınız Bölüm 4.2 ve 5.1

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

SUNVEPRA tedavisi, kronik hepatit C tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

SUNVEPRA'nın önerilen dozu, yemeklerle birlikte ya da aç karnına günde iki kez 100 mg'dir.

SUNVEPRA, DAKLİNZA ile kombinasyon halinde 24 hafta süreyle uygulanmalıdır. Tedavinin başlangıcından önce DAKLİNZA'nın Kısa Ürün Bilgisi'ne de başvurunuz.

Doz ayarlaması ve kesilmesi

Tedavinin başlatılması sırasında, hem SUNVEPRA hem de DAKLİNZA aynı zamanda başlatılmalıdır. Tedaviye başladıktan sonra doz değişikliği önerilmez. Tedavinin kesilmesinden kaçınılmalıdır ancak advers olaylar nedeniyle tedavinin kesilmesi gerekirse, SUNVEPRA ve

DAKLİNZA tedavisi aynı anda kesilmelidir. Tedaviye yeniden başlanması düşünülürse, riskler ve yararlar dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. Tedavi yeniden başlatılacaksa, her iki ilaç da aynı anda yeniden başlatılmalıdır.

HCV RNA düzeyleri tedavi sırasında izlenmelidir. Doğrulanmış virolojik alevlenme yaşayan hastalarda (HCV RNA nadir düzeylerinden >1 log₁₀ artış) tedavinin kesilmesi önerilir.

Uygulama şekli:

SUNVEPRA oral yolla kullanıma yöneliktir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda SUNVEPRA için doz ayarlaması gerekmez.

Böbrek yetmezliği:

Hemodiyalize girmeyen şiddetli böbrek yetmezliği [kreatinin klirensi (CrCl) 30 ml/dk'den az] hastaları için, önerilen SUNVEPRA dozu günde bir kez 100 mg'dir. Hemodiyaliz alanlar ya da hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği (CrCl 30 ml/dk ya da daha fazla) olanlar dahil olmak üzere böbrek yetmezliği olan hastaların çoğunluğunda SUNVEPRA için doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Karaciğer yetmezliği:

SUNVEPRA, orta ila ağır karaciğer yetmezliği (Child Pugh Grad B veya C, skor 7 veya daha yüksek) bulunan hastalar ve dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hastalarda kontraendikedir. (Asunaprevir kan düzeyleri artabilir.) Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh A, skor 5-6) olan hastalarda SUNVEPRA için doz ayarlaması gerekmez (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler)

Pediyatrik popülasyon:

Asunaprevirin çocuklar ve 18 yaşından küçük adolesanlarda etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Herhangi bir veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

SUNVEPRA, aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- İlacın yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olanlar.
- Orta ila ağır karaciğer yetmezliği (Child Pugh Grad B veya C) ya da dekompanse karaciğer hastalığı bulunanlar (Asunaprevir kan düzeyleri artabilir.) (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler)
- Aşağıdaki ilaçlarda tedavi görenler: azol antimikotikler (oral ve enjektabl formülasyon) (ketakonazol, itrakonazol, flukonazol, fosflukonazol, vorikonazol, mikonazol), klaritromisin, eritromisin, telitromisin, diltiazem, verapamil, kobisistat-içeren ilaçlar, HIV proteaz inhibitörleri (atazanavir/ritonavir, indinavir, sakuinavir, darunavir/ritonavir, nelfinavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir), rifampin, rifabutin, rifapentin, fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, sistemik deksametazon, modafinil, HIV nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörü (rilpivirin hariç) (efavirenz, etravirin, nevirapin), bosentan hidrat, St John's wort ürünleri, siklosporin, flekainid veya propafenon. (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, Tablo 1.)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer toksisitesi potansiyeli

Hepatik fonksiyon testleri, tedavinin ilk 12 haftasına kadar her 2 haftada bir, ardından tedavinin sonuna kadar her 4 haftada bir yapılmalıdır. Alanin aminotransferaz (ALT) ya da aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde herhangi bir yükselme eğilimi, daha sık izlem gerektirir. Eğer tedavi sırasında ALT düzeylerinde ULN'nin 10 katı ya da daha fazla yükselme olursa tedavi derhal kesilmeli ve tekrar başlatılmamalıdır. Eğer tedavi sırasında ALT düzeylerinde ULN'nin 5 katı yükselme ve total bilirubinde ULN'nin 2 katı yükselme olursa tedavi derhal kesilmeli ve tekrar başlatılmamalıdır.

SUNVEPRA içeren rejimlerin çalışıldığı faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda ALT ve AST yükselmeleri gözlenmiştir. Bazı vakalarda ALT/AST yükselmelerine, pireksi ya da eozinofilinin olduğu ya da olmadığı karaciğer fonksiyon bozukluğu eşlik etmiştir. SUNVEPRA ve daklatasvir ile kombine bir araştırma aşamasındaki non-nükleozid HCV NS5B inhibitörünün çalışıldığı klinik bir çalışmada tedavinin 6. haftasında sirozlu bir hastada gözlendiği gibi, SUNVEPRA içeren rejimlerle şiddetli ilaca bağlı karaciğer hasarı görülebilir.

Daklatasvir ile kombine SUNVEPRA'nın çalışıldığı klinik çalışmalarda, normalin üst sınırının (ULN) en az 5 katı olan alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yükselmeleri, %3-%4'tü ve ULN'nin en az 2,6 katı olan bilirubin yükselmelerinin sıklığı %1'den azdı (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). ALT/AST yükselmelerinin sıklığı, SUNVEPRA ile daklatasvirin Japonya'da yapılan çalışmalarında, bu rejimin global çalışmalarından daha yüksekti. Japonya'da yürütülen HALLMARK NIPPON'da, hastaların %7'sinde ULN'nin 5 katından fazla ALT düzeyi tespit edilirken, global HALLMARK DUAL çalışmasında hastaların %2'sinde ULN'nin 5 katından yüksek ALT gözlenmiştir. SUNVEPRA ve daklatasvirin çalışmalarında, ALT/AST yükselmelerinin tedavinin başlangıcından sonra medyan başlama zamanı 13 haftadır

(aralık: 4-24 hafta) ve çoğu vakada tedaviye devam edilmesine rağmen normale dönmüştür. Bu karaciğer enzimi yükselmeleri ayrıca tedaviyi bırakan hastalarda da geri dönüşlü olmuştur. SUNVEPRA ve daklatasvir ile tedavi edilen ve transaminaz yükselmesi nedeniyle çalışma tedavisini bırakan 19 hastadan 16'sında SVR elde edilmiştir.

Tıbbi ürünler ile etkileşimler

SUNVEPRA, birlikte uygulandığı diğer tıbbi ürünlerin konsantrasyonunu değiştirebilir ve diğer tıbbi ürünler asunaprevirin konsantrasyonunu değiştirebilir. Potansiyel olarak hayati tehdit edici advers olaylar, anlamlı ilaç etkileşimleri ya da potansiyel terapötik etki kaybı nedeniyle SUNVEPRA ile kullanımı kontraendike olan tıbbi ürünlerin listesi için Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar'a başvurunuz. Gösterilmiş ve diğer potansiyel olarak anlamlı ilaç etkileşimleri için Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri'ne bakınız.

Önceki tedavi

Daha önceden interferon bazlı tedaviyle tedavi edilmiş hastalara ilişkin olarak, interferon tedavisiyle kombine olarak diğer proteaz inhibitörleri ile tedavi edilmiş hastalara SUNVEPRA uygulamasına ilişkin klinik deneyim yoktur. Bu hastalar için hekim, önceki tedavilerin türlerini, önceki tedaviye yanıt durumunu, dirençli mutasyonun varlığını/yokluğunu ve hastalardaki tolere edilebilirliğini değerlendirmelidir.

Organ nakli hastaları

Pre-, peri- ya da post-karaciğer nakli hastalarında ya da diğer organ nakli hastalarındaki HCV enfeksiyonunun tedavisinde SUNVEPRA'nın güvenilirliği ve etkinliği gösterilmemiştir.

HCV/HIV (insan immün yetmezlik virüsü) ko-enfeksiyonu

HIV ile ko-enfekte olan hastalardaki HCV enfeksiyonunun tedavisinde SUNVEPRA'nın güvenilirliği ve etkinliği gösterilmemiştir.

HCV/HBV (hepatit B virüsü) ko-enfeksiyonu

HBV ile ko-enfekte olan hastalardaki HCV enfeksiyonunun tedavisinde SUNVEPRA'nın güvenilirliği ve etkinliği çalışılmamıştır.

Yeniden tedavi

SUNVEPRA veya diğer NS3/4A proteaz inhibitörlerini içeren önceki tedavi rejimi ile başarısız olmuş hastalarda araştırılmamıştır

Yaşlı hastalar

SUNVEPRA ve daklatasvir kombinasyon tedavisinin çalışıldığı dört klinik çalışmada 900'den fazla hastadan 238'i 65 yaş ve üzerindedir. Bu hastalar ve daha genç hastalar arasında genel olarak güvenilirlik ve etkinlik açısından farklılık gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Bu popülasyonda güvenilirlik ve etkinlik gösterilmediği için SUNVEPRA'nın çocuklarda ve 18 yaş altı adolesanlarda kullanımı önerilmez.

Yardımcı maddelere ilişkin bilgiler

SUNVEPRA sorbitol içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim potansiyeli

Asunaprevir, CYP3A, p-glikoprotein (P-gp) ve organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP) 1B1 ve 1B3'ün bir substratıdır. Asunaprevir, CYP2D6, OATP1B1/1B3/2B1 ve P-gp'in bir inhibitörü ve CYP3A4'ün bir indükleyicisidir. (aşağıdaki tablolara bakınız.)

Rejimdeki diğer tıbbi ürünlerin ilaç etkileşim bilgisi için ilgili Kısa Ürün Bilgisi'ne başvurunuz.

Birlikte kullanım kontrendikasyonları (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar)

Tablo 1: Birlikte uygulama kontrendikasyonlar (SUNVEPRA aşağıdaki ilaçlarla birlikte uygulanmamalıdır.)

İlaç	Klinik Semptomlar ve Tedavi	İn vivo Veriler (mevcutsa) ve Mekanizma
Azol antimikotikler (oral ve enjektabl formülasyon)	Asunaprevir kan düzeyleri artabilir. Yüksek asunaprevir konsantrasyonları, karaciğerle ilişkili advers olay riskini artırabilir.	Bu ilaçlar tarafından güçlü veya orta CYP3A inhibisyonu, asunaprevir metabolizmasını inhibe edebilir. Ketokonazol 200 mg 12 saatte bir (asunaprevir tablet *200 mg 12 saatte bir) Besinlerle birlikte uygulanan 200 mg'nin asunaprevir 100 mg yumuşak kapsül ile benzer biyoyararlanımı vardır. ↑ Asunaprevir EAA: 9.65 (8.64, 10.77) Cmaks: 6.92 (5.92, 8.09) Cmin: 9.35 (8.31, 10.53)
Ketokonazol		
İtrakonazol		
Flukonazol		
Fosflukonazol		
Vorikonazol	Asunaprevir kan düzeyleri artabilir. Yüksek asunaprevir konsantrasyonları, karaciğerle ilişkili advers olay riskini artırabilir.	CYP3A inhibisyonu, asunaprevir metabolizmasını inhibe edebilir.
Mikonazol		
Klaritromisin		
Eritromisin		
Diltiazem	Asunaprevir kan düzeyleri artabilir. Yüksek asunaprevir konsantrasyonları, karaciğerle ilişkili advers olay riskini artırabilir.	CYP3A inhibisyonu, asunaprevir metabolizmasını inhibe edebilir.
Verapamil		
Kobisistat-içeren ilaçlar		
HIV-proteaz inhibitörleri	Asunaprevir kan düzeyleri artabilir. Yüksek asunaprevir konsantrasyonları, karaciğerle ilişkili advers olay riskini artırabilir.	CYP3A inhibisyonu, asunaprevir metabolizmasını inhibe edebilir.
Atazanavir/ritonavir		
Indinavir		
Sakuinavir		
Darunavir/ritonavir		
Nelfinavir		
Fosamprenavir		
Lopinavir/Ritonavir		

Rifampin Rifabutin Rifapentin Antikonvülsanlar Fenitoin Karbamazepin Okskarbazepin Fenobarbital Deksametazon, sistemik Modafinil HIV nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri (rilpivirin hariç) Efavirenz Etravirin Nevirapin Bosentan St. John's wort içeren ürünler	Bu ilaçlar, asunaprevirin kan konsantrasyonlarını ve terapötik etkisini azaltabilir.	Bu ilaçlar tarafından güçlü veya orta CYP3A indüksiyonu, asunaprevir metabolizmasını indükleyebilir. Rifampin 600 mg günde bir kez (asunaprevir tablet* 600 mg günde iki kez) ↓ Asunaprevir EAA: 0.79 (0.56, 1.09) C _{maks} : 0.95 (0.60, 1.50) 200 mg'ın biyoyararlanımı asunaprevir 100 mg yumuşak kapsül ile benzerdir.
Siklosporin	Asunaprevirin karaciğere dağılımı azalabilir ve asunaprevirin terapötik etkisini azaltabilir	Siklosporin ve gemfibrozil, OATP1B1'i inhibe edebilir.
Terapötik indeksi dar ve hayatı tehdit edici advers olay potansiyeli olan CYP2D6 substratları Flekainid Propafenon	Asunaprevirin, bu ilaçların kan konsantrasyonunu yükseltmesi beklenir ve kardiyak aritmiye neden olabilir.	Asunaprevir tarafından CYP2D6 inhibisyonu, dar terapötik indekse sahip bu CYP2D6 substratlarının metabolizmasını inhibe edebilir.

*Bu ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında asunaprevirin piyasaya sunulmamış tablet formülasyonu kullanılmıştır; sonuçlar piyasaya sunulan doz ve formülasyon için geçerlidir.

Tablo 2: Eşzamanlı uygulama için uyarılar (SUNVEPRA, aşağıdaki ilaçlarla birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır.)

İlaç	Klinik Semptomlar ve Tedavi	Mekanizma ve Risk Faktörleri
Dekstrometorfan hidrobromür hidrat	Dekstrometorfanın kan konsantrasyonları artabilir. (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler) Asunaprevir ve dekstometorfan birlikte uygulandığında, yakından izlenmesi tavsiye edilir ve gerektiğinde dekstrometorfanın dozunun azaltılması dikkate alınmalıdır.	Asunaprevirin CYP2D6 inhibisyonu, dekstrometorfan metabolizmasını inhibe edebilir.

Digoksin	Digoksinin kan konsantrasyonları artabilir. (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler) Asunaprevir ve digoksin birlikte uygulandığında, serum digoksin konsantrasyonları izlenmeli ve istenilen klinik etkinin elde edilebilmesi için digoksin titrasyonunda kullanılmalıdır.	Asunaprevirin P-gp inhibisyonu digoksinin biyoyararlanımını artırabilir ve/veya digoksinin eliminasyonunu inhibe edebilir.
Midazolam	Midazolamın kan konsantrasyonları azalabilir. Dikkat edilmelidir. (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler)	Asunaprevirin zayıf CYP3A4 induksiyonu midazolam metabolizmasını başlatabilir.
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri Rosuvastatin Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin Pitavastatin Pravastatin	Bu ilaçların kan konsantrasyonları artabilir. Dikkat edilmelidir. (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler)	Asunaprevirin OATP1B1/1B3 inhibisyonu, bu ilaçların karaciğer tarafından alımını inhibe edebilir.
Etinil östradiol içeren ilaçlar Etinil östradiol / norgestimat	Etinil östradiol ve norelgestrominin plazma içerikleri (norgestimatın aktif metabolite) azalabilir. (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler)	Asunaprevirin zayıf CYP3A4 induksiyonu, etinil östradiyol metabolizmasını başlatabilir. Norgestimatla etkileşim mekanizması bilinmiyor.

Etkileşimlerin tablo halindeki özeti

Tablo 3'te, kanıtlanmış veya potansiyel olarak anlamlı ilaç etkileşimleri için klinik öneriler dahil olmak üzere asunaprevir ile ilaç etkileşim çalışmalarından elde edilen bilgiler sunulmaktadır. Konsantrasyonda klinik olarak anlamlı artış "↑", klinik olarak anlamlı düşüş "↓", klinik olarak anlamlı değişiklik bulunmaması "↔" ile gösterilmektedir. Varsa, parantez içindeki %90 güven aralıkları (CI) ile birlikte geometrik ortalama oranları gösterilmiştir. Tablo 3'te sunulan çalışmalar aksi belirtilmediği sürece sağlıklı erişkin gönüllülerde gerçekleştirilmiştir. Tablo, tüm bilgileri kapsamaz.

Tablo 3: Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve doz önerileri

Terapötik alana göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
ANTİVİRALLER, HCV		
Daklatasvir 30 mg günde bir kez (asunaprevir* 200 mg günde iki kez) *piyasaya sunulmamış kapsül formülasyonu	↔ Asunaprevir EAA*: 0.87 (0.73, 1.04) C _{maks} *: 0.58 (0.45, 0.76) C _{min} *: 1.76 (1.42, 2.17) ↔ Daklatasvir EAA**: 1.20 (1.11, 1.30) C _{maks} ** : 1.07 (0.97, 1.18) C _{min} ** : 1.33 (1.22, 1.45) *sonuçlar, 600 mg dozuna normalize edilmiştir. **sonuçlar, 60 mg dozuna normalize edilmiştir.	SUNVEPRA ya da daklatasvir için doz ayarlaması gerekmez.
Peginterferon alfa 180 mikrogram haftada bir kez ve ribavirin 1000 ya da 1200 mg/gün, ikiye bölünmüş dozda (günde iki kez 500 mg ya da 600 mg)* (asunaprevir tablet** 200 mg günde iki kez) *kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda yürütülmüş çalışma **Besinlerle birlikte uygulanan Asunaprevir 200 mg tabletin (piyasaya sunulmamış) biyoyararlanımı asunaprevir 100 mg yumuşak kapsüle benzerdir.	↔ Asunaprevir EAA: ↔* C _{maks} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ Peginterferon alfa EAA: ↔* C _{maks} : ↔* C _{min} : ↔* ↔ Ribavirin EAA: ↔* C _{maks} : ↔* C _{min} : ↔* *Bu çalışmada peginterferon ve ribavirin ile birlikte uygulanan asunaprevirin farmakokinetik parametreleri, HCV-enfekte hastalara 14 gün boyunca uygulanan asunaprevir ve daklatasvirin çalışıldığı bir çalışmada gözlenene benzerdi. Peginterferon alfa, ribavirin ve asunaprevir almış hastalardaki peginterferon alfa ve ribavirinin farmakokinetik parametreleri, peginterferon alfa, ribavirin ve plasebo almış hastalardakilere benzerdi.	SUNVEPRA, peginterferon alfa ya da ribavirin için doz ayarlaması gerekmez.

Terapötik alana göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
ASİT-AZALTICI AJANLAR		
<i>Proton pompa inhibitörleri</i>		
Omeprazol 40 mg tek doz (asunaprevir tablet* 200 mg güne iki kez) *Besinlerle birlikte uygulanan asunaprevir 200 mg tabletin (piyasaya sunulmamış) biyoyararlanımı asunaprevir 100 mg yumuşak kapsüle benzerdir.	↔ Omeprazol EAA: 0.80 (0.69, 0.94) C _{maks} : 0.96 (0.79, 1.16)	Omeprazol ya da diğer CYP2C19 substratları için doz ayarlaması gerekmez. Asunaprevirin klirens yollarına ve omeprazolün bilinen farmakokinetik profiline göre, birlikte uygulamanın asunaprevirin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamalıdır.
ANTİKOAGÜLANLAR		
Dabigatran eteksilat	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Asunaprevirin P-gp inhibisyonu nedeniyle beklenen</i> ↑ Dabigatran eteksilat	Dabigatran eteksilat ya da terapötik aralığı dar olan diğer intestinal P-gp substratları alan hastalarda SUNVEPRA tedavisine başlanırken yakın klinik izlem önerilir.
ANTİDEPRESANLAR		
<i>Selektif serotonin geri alım inhibitörleri</i>		
Essitalopram 10 mg günde bir kez (asunaprevir 100 mg yumuşak kapsül günde iki kez)	↔ Asunaprevir EAA: 0.92 (0.76, 1.12) C _{maks} : 0.87 (0.65, 1.18) ↔ Essitalopram EAA: 0.95 (0.91, 0.98) C _{maks} : 0.97 (0.92, 1.02)	SUNVEPRA ya da essitalopram için doz ayarlaması gerekmez.
Sertralin 50 mg günde bir kez (asunaprevir 100 mg yumuşak kapsül günde iki kez)	↔ Asunaprevir EAA: 0.88 (0.70, 1.11) C _{maks} : 0.94 (0.70, 1.28) ↔ Sertralin EAA: 0.79 (0.67, 0.94) C _{maks} : 0.81 (0.67, 0.97)	SUNVEPRA ya da sertralin için doz ayarlaması gerekmez.
<i>Trisiklikler</i>		
Amitriptilin İmipramin Nortriptilin	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Asunaprevir tarafından CYP2D6 inhibisyonu nedeniyle beklenen:</i> ↑ Amitriptilin ↑ İmipramin ↑ Nortriptilin	Belirli trisiklik antidepresanlar (TCA) dahil olmak üzere, dar terapötik aralığı olan hassas CYP2D6 substratları, SUNVEPRA ile birlikte uygulandıklarında yakın klinik izlem önerilir. Plazma TCA konsantrasyonlarının izlenmesi ve TCA'nın dozunun azaltılması gerekebilir. Ayrıca bakınız Tablo 1 ve Bölüm 4.3.

Terapötik alana göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
ANTİHIPERTANSİFLER		
Losartan 25 mg tek doz (asunaprevir tablet* 200 mg günde iki kez) *Besinlerle birlikte uygulanan Asunaprevir 200 mg tabletin (piyasaya sunulmamış) biyoyararlanımı asunaprevir 100 mg yumuşak kapsüle benzerdir.	↔ Losartan EAA: 0.89 (0.81, 0.98) C _{maks} : 1.63 (1.35, 1.97) Mekanizma bilinmemektedir.	Losartan ya da diğer CYP2C9 substratları için doz ayarlaması gerekmez. Asunaprevirin klirens yollarına ve losartan ile diğer anjiyotensin 2 reseptör blokerlerinin bilinen farmakokinetik profiline göre, birlikte uygulamanın asunaprevirin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamalıdır.
İrbesartan	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Beklenen:</i> ↔ İrbesartan	
ANTİTUSSİFLER		
Dekstrometorfan 30 mg tek doz (asunaprevir tablet* 200 mg günde iki kez) *Besinlerle birlikte uygulanan Asunaprevir 200 mg tabletin (piyasaya sunulmamış) biyoyararlanımı asunaprevir 100 mg yumuşak kapsüle benzerdir.	↑ Dekstrometorfan EAA: 3.94 (3.09, 5.03) C _{maks} : 2.72 (2.10, 3.53) Asunaprevir tarafından CYP2D6 inhibisyonu	Dekstrometorfan ya da diğer CYP2D6 substratları, SUNVEPRA ile birlikte uygulandıklarında yakın klinik izlem önerilir. Hassas CYP2D6 substratlarının dozlarının azaltılması düşünülmelidir. Ayrıca bakınız Tablo 1 ve Bölüm 4.3.
KARDİYOVASKÜLER AJANLAR		
<i>Antiarytmikler</i>		
Digoksin 0.5 mg tek doz (asunaprevir tablet* 200 mg güne iki kez) 0.25 mg tek doz (asunaprevir 100 mg günde iki kez ve daklatasvir 60 mg günde bir kez) *Besinlerle birlikte uygulanan Asunaprevir 200 mg tabletin (piyasaya sunulmamış) biyoyararlanımı asunaprevir 100 mg yumuşak kapsüle benzerdir.	↑ Digoksin EAA: 1.30 (1.21, 1.40) C _{maks} : 1.09 (0.97, 1.22) EAA: 1.29 (1.20, 1.39) C _{maks} : 1.77 (1.50, 2.07) Asunaprevir tarafından P-gp inhibisyonu.	Digoksin ve terapötik aralığı dar olan diğer P-gp substratları, SUNVEPRA ile birlikte uygulanırken dikkatli kullanılmalıdır. Başlangıçta en düşük digoksin dozu reçete edilmelidir. Serum digoksin konsantrasyonları izlenmeli ve istenen klinik etkiyi elde etme amacıyla digoksin titrasyonu için kullanılmalıdır.
Flekainid Propafenon	Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Asunaprevir tarafından CYP2D6 inhibisyonu nedeniyle beklenmektedir:</i> ↑ Flekainid ↑ Propafenon	Flekainidin ya da propafenon gibi dar terapötik aralığı olan hassas CYP2D6 substratları SUNVEPRA ile birlikte uygulandıklarında yakın klinik izlem önerilir. Hassas CYP2D6 substratlarının dozlarının azaltılması düşünülmelidir. Ayrıca bakınız Tablo 1 ve Bölüm 4.3.

Terapötik alana göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
HORMONAL KONTRASEPTİFLER		
<p>Etinil östradiol 35 mikrogram günde bir kez + norgestimat 0.180/0.215/0.250 mg günde bir kez, 7/7/7 gün boyunca (asunaprevir tablet* 600 mg günde iki kez)</p> <p>*Besinlerle birlikte uygulanan Asunaprevir 200 mg tabletin (piyasaya sunulmamış) biyoyararlanımı asunaprevir 100 mg yumuşak kapsüle benzerdir.</p>	<p>↓ Etinil östradiol EAA: 0.72 (0.67, 0.78) C_{maks}: 0.75 (0.67, 0.85)</p> <p>↓ Norelgestromin EAA: 0.66 (0.62, 0.70) C_{maks}: 0.71 (0.65, 0.77)</p> <p>Etinil östradiol: Asunaprevirin CYP3A induksiyonu. Norelgestromin: Mekanizma bilinmemektedir.</p>	<p>Oral kontrasepsiyon kullanan hastalar için SUNVEPRA tedavisi sırasında yüksek doz oral kontraseptif (en az 30 mikrogram etinil östradiol ile kombine noretindron asetat/noretindron) önerilir. Asunaprevirin klirens yollarına ve oral kontraseptiflerin bilinen farmakokinetik profiline göre, birlikte uygulamanın asunaprevirin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamalıdır.</p>
<p>Etinil östradiol 30 mikrogram günde bir kez/noretindron asetat 1.5 mg günde bir kez (yüksek doz kontraseptif) (asunaprevir 100 mg günde iki kez ve daklatasvir 60 mg günde bir kez)</p>	<p>↔ Etinil östradiol EAA: 0.86 (0.82, 0.89)* C_{maks}: 0.93 (0.86, 0.99)*</p> <p>↔ Noretindron EAA: 1.02 (0.94, 1.11)* C_{maks}: 0.93 (0.85, 1.01)*</p>	
LİPID DÜŞÜRÜCÜ AJANLAR		
<i>HMG-CoA redüktaz inhibitörü</i>		
<p>Rosuvastatin 10 mg tek doz (asunaprevir tablet* 200 mg günde iki kez)</p> <p>*Besinlerle birlikte uygulanan Asunaprevir 200 mg tabletin (piyasaya sunulmamış) biyoyararlanımı asunaprevir 100 mg yumuşak kapsüle benzerdir.</p>	<p>↑ Rosuvastatin EAA: 1.41 (1.26, 1.57) C_{maks}: 1.95 (1.47, 2.58)</p> <p>Asunaprevir tarafından OATP1B1/1B3 inhibisyonu.</p>	<p>Rosuvastatin ve diğer OATP1B1/1B3 substratları tedavisi, SUNVEPRA ile birlikte uygulandıklarında önerilen dozda başlatılabilir. OATP substratının hem istenen terapötik sonuçları hem de yan etkileri için yakın klinik izlem önerilir.</p>
<p>Atorvastatin Fluvastatin Simvastatin Pitavastatin Pravastatin</p>	<p>Etkileşim çalışılmamıştır. <i>Asunaprevirin OATP 1B1 inhibisyonu nedeniyle beklenen</i> ↑ Statin konsantrasyonu</p>	
OPIOİDLER		
<p>Buprenorfin/nalokson, sabit idame dozu 8/2 mg - 24/6 mg günde bir kez (asunaprevir 100 mg günde iki kez)</p>	<p>↔ Buprenorfin EAA: 0.97 (0.73, 1.30) C_{maks}: 0.85 (0.71, 1.01) C_{min}: 1.01 (0.71, 1.43)</p> <p>↔ Norbuprenorfin EAA: 1.10 (1.72, 1.68) C_{maks}: 1.17 (0.96, 1.42) C_{min}: 1.13 (0.75, 1.71)</p>	<p>SUNVEPRA ile birlikte uygulamaya başlanırken, buprenorfin/nalokson için doz ayarlaması gerekmez.</p>

Terapötik alana göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Metadon, sabit idame dozu 40-120 mg günde bir kez (asunaprevir 100 mg günde iki kez)	<p>↔ Toplam metadon EAA: 0.94 (0.84, 1.05) C_{maks}: 1.00 (0.89, 1.12) C_{min}: 0.91 (0.80, 1.03)</p> <p>↔ R-metadon EAA: 0.91 (0.82, 1.01) C_{maks}: 0.97 (0.86, 1.08) C_{min}: 0.88 (0.80, 0.98)</p>	SUNVEPRA ile birlikte uygulamaya başlanırken, metadon için doz ayarlaması gerekmez.
SEDATİFLER		
<i>Benzodiazepinler</i>		
Midazolam 5 mg tek doz (asunaprevir tablet* 200 mg günde iki kez) *Besinlerle birlikte uygulanan Asunaprevir 200 mg tabletin (piyasaya sunulmamış) biyoyararlanımı asunaprevir 100 mg yumuşak kapsüle benzerdir.	<p>↓ Midazolam EAA: 0.71 (0.67, 0.75) C_{maks}: 0.79 (0.73, 0.87)</p> <p>Asunaprevir tarafından CYP3A induksiyonu.</p>	SUNVEPRA'nın, midazolam ve eliminasyonu yüksek oranda CYP3A'ya bağımlı olan ve azalmış plazma konsantrasyonları azalmış terapötik etkiyle ilişkili olabilecek diğer tıbbi ürünler ile birlikte kullanılmasına dikkatle yaklaşmak gerekir.
UYARICILAR		
Kafein 200 mg tek doz (asunaprevir tablet* 200 mg günde iki kez) *Besinlerle birlikte uygulanan Asunaprevir 200 mg tabletin (piyasaya sunulmamış) biyoyararlanımı asunaprevir 100 mg yumuşak kapsüle benzerdir.	<p>↔ Kafein EAA: 0.96 (0.89, 1.04) C_{maks}: 0.95 (0.91, 1.00)</p>	Kafein ya da diğer CYP1A2 substratları için doz ayarlaması gerekmez.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Daklatasvir ile kombinasyon halinde SUNVEPRA, kontrasepsiyon kullanmayan doğurganlık çağındaki kadınlarda veya gebelik sırasında kullanılmamalıdır (Bkz. daklatasvir Kısa Ürün Bilgisi). Oral kontrasepsiyon kullanan hastalar için yüksek doz oral kontraseptif (en az 30 mikrogram etinil östradiol ile kombine noretindron asetat/noretindron içeren) önerilir (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Gebelik dönemi

Asunaprevirin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili veri yoktur.

Asunaprevir, daklatasvir ile kombinasyon halinde kullanıldığından gebe olan veya gebe olduğundan şüphelenilen kadınlarda kullanılmamalıdır. Daklatasvire ait hayvan çalışmalarında embriyofetal letal etkiler ve teratojenik etkiler bildirilmiştir.

Asunaprevirle yapılan hayvan çalışmaları üreme yeteneği toksisitesine ilişkin zararlı etki göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Asunaprevirin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlardaki mevcut farmakokinetik ve toksikolojik veriler, asunaprevir ve metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Yenidoğana/infanta ilişkin risk dışlanamaz. Anneler SUNVEPRA kullanıyorlarsa emzirmemeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Asunaprevirin fertilite üzerindeki etkisine ilişkin insan verisi mevcut değildir.

Asunaprevir erkek ve dişi sıçanlarda fertilite üzerinde bir etki göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Daklatasvir ile kombine SUNVEPRA tedavisi sırasında sersemlik ve dikkat bozukluğu bildirilmiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenilirlik profilinin özeti

Asunaprevirin genel güvenilirlik profili, dört klinik çalışmada günde iki kez SUNVEPRA 100 mg ile kombine daklatasvir almış ve kronik HCV enfeksiyonu olan 918 hastanın verilerine dayanmaktadır. En yaygın advers reaksiyonlar baş ağrısı (%23), yorgunluk (%17), diyare (%15), nazofarenjit (%14) ve bulantıdır (%10). Advers reaksiyonların çoğunun şiddeti hafif ve orta dereceliydi. Hastaların %6'sında ciddi advers olay görülmüştür. Hastaların %3'ü advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır; tedaviyi bırakmaya neden olan en yaygın advers olaylar ALT artışı ve AST artışı olmuştur. HALLMARK DUAL çalışmasında tedavinin ilk 12 haftası boyunca, önceden tedavi almamış plaseboyla tedavi edilen hastalar ile SUNVEPRA ve daklatasvir kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar arasındaki advers reaksiyon oranları benzerdi.

Advers reaksiyonları tablo halindeki özeti

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategoriler kullanılarak sistem organ sınıfı ve sıklığına göre sunulmuştur: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.).

Klinik çalışmalardaki advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: nazofarenjit

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Yaygın: eozinofili, trombositopeni

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: iştah azalması

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: uykusuzluk

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: baş ağrısı

Yaygın: sersemlik, dikkat bozukluğu

Vasküler bozukluklar

Yaygın: hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: öksürük, orofarenjiyal ağrı

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: diyare

Yaygın: kusma, bulantı, abdominal rahatsızlık, konstipasyon, abdominal distansiyon, üst abdominal ağrı, dispepsi, abdominal ağrı, şişkinlik, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: döküntü, kaşıntı, alopesi, cilt kuruluğu

Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın: artralji, miyalji, sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin rahatsızlıklar

Çok yaygın: yorgunluk

Yaygın: kırgınlık, asteni, pireksi, iritabilite, influenza benzeri hastalık

Yaygın olmayan: ağrı

Laboratuvar anomalileri

Yaygın: ALT artışı, AST artışı, kan bilirubini artışı, γ GTP artışı, kan ALP düzeyinde artış, artan lipaz düzeyi, azalan kan albumin düzeyi, kan fosfor düzeylerinde azalma

Çalışma AI447031:

Japonya'da interferon tedavisi için uygun olan ve daha önce tedavi görmemiş hastalar ve daha önce relaps yaşayan hastalarla gerçekleştirilen açık etiketli, karşılaştırmalı bir çalışmada SUNVEPRA ve daklatasvirin güvenlilik profili, yukarıda tanımlanan güvenlilik profili ile benzerdi.

Karaciğer toksisitesi potansiyeli

SUNVEPRA içeren rejimlerin faz 2 ve 3 klinik çalışmalarında ALT ve AST yükselmeleri gözlenmiştir (Grad 3-4 yükselmelerin sıklığı ALT için %4 ve AST için %3'tü). Bazı vakalarda, ALT/AST yükselmeleri, pireksi ya da eozinofilinin olduğu ya da olmadığı karaciğer fonksiyon bozukluğu eşlik etmiştir. Total bilirubinde Grad 3-4 artışların sıklığı %1'den azdı. Asunaprevir ve daklatasvirin araştırma aşamasındaki bir non-nükleozid HCV NS5B inhibitörü ile kombine edildiği bir klinik çalışmada sirozlu bir hastada tedavinin 6. haftasında gözleendiği gibi SUNVEPRA içeren rejimlerle ilaca bağlı şiddetli karaciğer hasarı görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Asunaprevirin çocuklardaki ve <18 yaş adolesanlardaki güvenilirliği ve etkinliği henüz gösterilmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (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

Asunaprevirin doz aşımıyla ilgili klinik deneyim sınırlıdır. Faz 1 klinik çalışmalarda, 10 güne kadar günde iki kez 300 mg (jelatin kapsül) almış sağlıklı gönüllülerde beklenmeyen advers olay görülmemiştir. Klinik çalışmalarda, önerilen dozdan yüksek dozlardaki asunaprevir karaciğer enzimi yükselmeleriyle ilişkilidir.

Asunaprevir doz aşımı için bilinen bir antidot yoktur. Asunaprevir doz aşımı tedavisi, vital bulguların izlenmesi ve hastanın klinik durumunun gözlenmesi dahil genel destekleyici önlemleri içermelidir. Asunaprevir proteinlere yüksek oranda bağlanır ve molekül ağırlığı yüksektir; diyalizin, asunaprevir plazma konsantrasyonlarını anlamlı şekilde azaltması beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: HCV NS3/4A proteaz inhibitörü
ATC kodu: J05AE15

Etki Mekanizması

Asunaprevir, bir HCV NS3/4A proteaz inhibitörüdür. Bu NS3/4A proteazı, HCV poliproteinini işlenerek viral replikasyon için gerekli olan matür viral proteinler vermesinden sorumludur.

Antiviral Aktivite

Biyokimyasal tayinlerde, asunaprevir HCV genotip 1'i temsil eden NS3/4A proteaz kompleksleri karşısında en yüksek aktiviteyi göstermiştir (genotip 1a IC₅₀ [%50 inhibitör konsantrasyon] = 0,7 ila 1,8 nmol/L; genotip 1b IC₅₀ = 0,3 nmol/L) ve genotip 2 karşısında azalan aktivite gösterir (genotip 2a IC₅₀ = 15 nmol/L; genotip 2b IC₅₀ = 78 nmol/L). HCV replikon tayinlerinde, asunaprevir, HCV genotip 1a, 1b ve 2a replikasyonunu inhibe ederken, etkili konsantrasyon (%50 azalma, EC⁵⁰) değerleri sırasıyla 4, 1.2 ve 230 nmol/L bulunmuştur. Asunaprevir, HCV replikon sistemi kullanılarak 2 veya 3 ilaçlık kombinasyon çalışmalarında daklatasvir, interferon alfa ve ribavirin ile aditif ve/veya sinerjistik etkileşimler göstermiştir.

İlaç Direnci

HCV replikon hücrelerinin asunaprevir ile direnç seçimi, asunaprevire direnç ortaya çıkaran amino asit substitüsyonlarının tanımlanması ve karakterizasyonuna yol açmıştır. Alevlenmedeki genotip 1b replikonlarında NS3 proteaz bölgesinin genotip analizi aktif bölge kalıntısı D168'te substitüsyonlar göstermiştir.

(D168A/G/H/V/Y). Bu substitüsyonlara sahip genotip 1b rekombinant replikonları için EC₅₀ değeri, genellikle yabancı tipin 16 ila 280 katıydı.

Çapraz direnç

Asunaprevir ile diğer NS3/4A proteaz inhibitörleri arasında çapraz direnç beklenir. Klinik çalışmalarda asunaprevir direnci ile ilişkili substitüsyonlar, en yaygın olarak NS3 pozisyonlarında R155 ve D168'de gözükmeştir. Asunaprevir direnci ile ilişkili substitüsyonları eksprese eden HCV replikonları, interferon alfa, ribavin ve aynı zamanda farklı etki mekanizmaları olan HCV NS5B polimeraz inhibitörleri gibi direkt etkili antivirallere tamamen duyarlıdır.

Asunaprevir ile ilişkili direnç substitüsyonları eksprese eden HCV replikonları, HCV NS5A inhibitörü gibi farklı bir etki mekanizmasına sahip direkt etkili diğer antivirallere tamamen duyarlı kalmayı sürdürmüştür. Telaprevir tedavisi gören SVR sağlanmış hastalarda ortaya çıkan V36 ve T54'teki NS3 amino asit substitüsyonlarının, asunaprevirin anti-HCV aktivitesi üzerinde minimal etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun tersine, telaprevir tedavisi gören SVR sağlanmış hastalarda NS3 amino asit substitüsyonları R155K, V36M+R155K ve A156T/V, asunaprevire azalan duyarlılık göstermiştir (6 ila 55 kat azalma). Dirençle ilişkili temel simeprevir substitüsyonları, NS3 amino asit pozisyonları F43, Q80, R155, A156 ve D168'de tespit edilmiştir. ASV için EC₅₀ değerleri, bu substitüsyonları taşıyan HCV replikonları karşısında simeprevir için elde edilenden 2 ila 26 kat daha güçlüydü.

Klinik çalışmalar

HALLMARK DUAL, HALLMARK NIPPON ve AI447031 kronik HCV genotip 1b enfeksiyonu ve kompanse karaciğer hastalığı olan hastaları içeren ve SUNVEPRA ile Daklatasvir kombinasyonunun çalışıldığı açık etiketli çalışmalardır. Plazma HCV RNA değerleri, Yüksek Saf Sistem ile birlikte kullanıma yönelik olan, alt tayin sınırı (LLOQ) HALLMARK DUAL için 25 IU/ml ve HALLMARK NIPPON ile AI447031 için 15 IU/ml olmak üzere, COBAS TaqMan HCV testi (versiyon 2.0) kullanılarak ölçülmüştür. Tedaviden sonraki 12. haftada alt nicelik sınırının (LLOQ) altında kalan HCV RNA değeri olarak tanımlanan SVR (SVR12) HCV kür oranının belirlenmesindeki birincil sonlanma noktasıydı.

HALLMARK DUAL, daha önceden tedavi görmemiş, peginterferon alfa ve ribavirine önceden hiç yanıt vermemiş ya da kısmi yanıt vermiş veya interferon bazlı tedaviyi tolere edemeyen ya da almaya uygun olmayan hastalarla gerçekleştirilen global bir açık etiketli çalışmaydı. Önceden tedavi görmemiş kohorttaki hastalar 2:1 oranıyla, 24 hafta boyunca günde iki kez SUNVEPRA 100 mg ile daklatasvir ya da 12 hafta boyunca plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Hiç yanıt vermemiş veya kısmi yanıt vermiş olan ya da tolere edemeyen/uygun olmayan kohortlardaki hastalar, 24 hafta boyunca günde iki kez SUNVEPRA 100 mg ile günde bir kez daklatasvir 60 mg kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Hastalar tedaviden sonra 24 hafta boyunca izlenmiştir.

HALLMARK NIPPON, interferon alfa ya da beta ve ribavirine yanıt vermemiş (hiç yanıt yok ya da kısmi yanıt var); veya interferon bazlı tedaviyi tolere edemeyen ya da almaya uygun olmayan Japon hastaları dahil etmiştir. Tüm hastalar 24 hafta boyunca günde bir kez daklatasvir 60 mg ve günde iki kez SUNVEPRA 100 mg ile tedavi edilmiş ve tedaviden sonra 24 hafta izlenmiştir.

AI447031, daha önce tedavi görmemiş ve interferon-bazlı tedavi için uygun olan Japon hastaların 24 hafta süreyle günde iki kez SUNVEPRA 100 mg ile birlikte günde bir daklatasvir 60 mg veya telaprevir, peginterferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyon tedavisi almak üzere randomize edildiği bir karşılaştırma çalışmasıydı. İnterferon içeren tedaviden sonra viral relaps yaşayan hastaları içeren ikinci bir hasta kohortu 24 hafta süreyle SUNVEPRA ve daklatasvir kombinasyon tedavisi almıştır. Tüm hastalar tedaviden sonra 24 hafta boyunca izlenmiştir.

HALLMARK DUAL'da, SUNVEPRA ile daklatasvir almış 643 hastanın medyan yaşı 57'ydı (aralık: 20 - 79); %70'i Beyaz ırktan; %24'ü Asyalı; %5 siyah/Afrikalı Amerikalı; %4'ü Hispanik ya da Latin kökenli idi. Ortalama başlangıç HCV RNA düzeyi 6.4 log₁₀ IU/ml idi; hastaların %32'sinde siroz (Child-Pugh A) ve %29'unda IL28B CC genotipi vardı. HALLMARK DUAL'da primer sonlanma noktası SVR ve SVR elde edilemeyen hastalardaki sonuçlar, Tablo 4'te hasta popülasyonuna göre gösterilmiştir. Tabloya başlangıçta NS5A direnç ilişkili polimorfizmleri olan ya da olmayan hastalardaki SVR oranları dahil edilmiştir.

Tablo 4: HALLMARK DUAL'da, HCV Genotip 1b Enfeksiyonu olan Hastalarda SUNVEPRA ile DAKLINZA Kombinasyonunda Tedavi Sonuçları

Tedavi Sonuçları	Önceden tedavi görmemiş n=203	Önceki tedavide başarısızlık yaşamış (kısmi yanıt var ya da hiç yanıt yok) n=205	İnterferonu tolere edemiyor/interferon için uygun değil n=235
SVR Tamamı	%91 (184/203)	%82 (169/205)	%83 (194/235)
Y93H ya da L31F/I/M/V ile ^a	%59 (10/17)	%28 (7/25)	%37 (11/30)
Y93H ya da L31F/I/M/V olmadan ^a	%96 (162/169)	%92 (151/165)	%90 (172/191)
Sirozlu	%91 (29/32)	%87 (55/63)	%81 (90/111)
Sirozsuz	%91 (155/171)	%80 (114/142)	%84 (104/124)
SVR elde edilemeyen hastalardaki sonuçlar			
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık ^b	%6 (12/203)	%14 (29/205)	%12 (28/235)
Relaps ^c	%3 (5/189)	%4 (7/174)	%6 (12/204)
Tedavi sonrası verisi mevcut değil	%1 (2/203)	0	<%1 (1/235)

^a Analiz başlangıçta NS5A dizi verisi olan hastaları içermektedir.

^b Tedavi sırasındaki virolojik başarısızlık, virolojik alevlenme yaşayan hastaları (nadir HCV RNA'sında doğrulanmış >1 log₁₀ IU/ml artış ya da tedavi sırasında <LLOQ sonrasında doğrulanmış herhangi bir HCV RNA ≥LLOQ değeri), tedavinin 8. Haftasında HCV RNA ≥LLOQ olanları ve tedavinin sonunda tespit edilebilir HCV RNA'sı olanları içermektedir.

^c Relaps oranları, tedavinin sonunda tespit edilemeyen HCV RNA'sı olan hastaların bir paydasıyla hesaplanır.

Önceden aldığı tedavide başarısızlık yaşamış hastalarda, önceden kısmi yanıt vermiş 84 hasta ile önceden hiç yanıt vermemiş 119 hasta arasındaki SVR oranı aynıydı (%82). Tedavi popülasyonlarının hiçbirinde ırk, cinsiyet, yaş, IL28B aleli ya da sirozun varlığı veya yokluğu nedeniyle antiviral yanıtta bir farklılık gözlenmemiştir. SVR oranları, başlangıç viral yükünün tüm kategorilerinde tutarlı olarak yüksekti.

HALLMARK NIPPON'da tedavi edilen 222 hastanın medyan yaşı 63'tü (aralık: 24 - 75). Ortalama başlangıç HCV RNA düzeyi 7 log₁₀ IU/ml idi; hastaların %10'unda siroz (Child-Pugh A) vardı. Yanıt vermeyen kohortun çoğunda CC IL28B dışı genotip varken, tolere edemeyen/uygun olmayan kohortun çoğunda IL28B genotip CC vardı. HALLMARK NIPPON'da SVR, birincil son nokta ve SVR elde edilemeyen hastaların sonlanımları, Tablo 5'te hasta popülasyonuna göre gösterilmiştir. Tabloya başlangıçta NS5A direnç ilişkili polimorfizmleri olan ya da olmayan hastalardaki SVR oranları dahil edilmiştir. Ayrıca Tablo 7'ye bakınız.

Tablo 5: HALLMARK NIPPON'da, HCV Genotip 1b Enfeksiyonu olan Hastalarda SUNVEPRA ile Daklatasvir Kombinasyonunda Tedavi Sonuçları

Tedavi sonuçları	Önceki tedavide başarısızlık yaşamış (Kısmi yanıt var ya da hiç yanıt yok) N=87	İnterferonu tolere edemiyor/Almaya uygun değil N=135
SVR		
Tamamı	%81 (70/87)	%88 (119/135)
Y93H ya da L31F/I/M/V ile ^a	%29 (4/14)	%54 (13/24)
Y93H ya da L31F/I/M/V olmadan ^a	%90 (65/72)	%96 (100/104)
Sirozlu	%91 (10/11)	%91 (10/11)
Sirozsuz	%79 (60/76)	%88 (109/124)
SVR elde edilemeyen hastalardaki sonuçlar		
Tedavi sırasında virolojik başarısızlık ^a	%13 (11/87)	%4 (6/135)
Relaps ^b	%8 (6/76)	%8 (10/129)

^a Analiz başlangıçta NS5A dizi verisi olan hastaları içermektedir.

^b Tedavi sırasındaki virolojik başarısızlık, virolojik alevlenme yaşayan hastaları (nadir HCV RNA'sında doğrulanmış >1 log₁₀ IU/ml artış ya da tedavi sırasında <LLOQ sonrasında doğrulanmış herhangi bir HCV RNA ≥LLOQ değeri), tedavinin 8. Haftasında HCV RNA ≥LLOQ olanları ve tedavinin sonunda tespit edilebilir HCV RNA'sı olanları içermektedir.

^c Relaps oranları, tedavinin sonunda tespit edilemeyen HCV RNA'sı olan hastaların bir paydasıyla hesaplanır.

Yanıt vermeyen grupta, önceden kısmi yanıt verenlerin %78'i ve önceden hiç yanıt vermeyenlerin %81'i SVR elde etmiştir. Tolere edemeyen/uygun olmayan grupta, tolere edemeyen hastaların %94'ü ve uygun olmayanların %86'sında SVR elde edilmiştir. Önceden yanıt vermeyen ve interferonu tolere edemeyen/almaya uygun olmayan popülasyonlar içinde, cinsiyet, yaş, başlangıç HCV RNA düzeyi, IL28B aleli durumu ya da sirozun varlığı veya yokluğu nedeniyle antiviral yanıtta bir farklılık gözlenmemiştir.

İnterferon-bazlı tedaviye uygun olan; daha önce tedavi görmemiş hastalar ve daha önce relaps yaşayanlar (AI447031)

SUNVEPRA ve daklatasvir kolu ve telaprevir+ peginterferon+ ribavirin kolundaki SVR12 oranları sırasıyla %89 (106/119, %95 CI: %84 - %95) ve %62 (69/111, %95 CI: %53 - %71) idi. Relaps yaşayan hastalar için SVR12 oranı %96 (21/22) idi. Tablo 6 ve 7'ye bakınız.

Tablo 6: SUNVEPRA ve daklatasvir alan hastalarda SVR oranları (AI447031)

	İnterferona uygun; daha önce tedavi görmemiş hastalar	Relaps yaşayanlar	Tümü
SVR12	%89.1 (106/119)	%95.5 (21/22)	%90.1 (127/141)
SVR24	%86.6 (103/119)	%90.9 (20/22)	%87.2 (123/141)

Tablo 7 Başlangıçta polimorfizm mevcudiyetine göre SVR24 oranları^a

	AI447026 ^b		AI447031 ^c		Tümü
	İnterferona uygun olmayan; daha önce tedavi görmemiş veya tolere edemeyen hastalar	Daha önce yanıt vermeyenler	İnterferona uygun; daha önce tedavi görmemiş hastalar	Relaps yaşayanlar	
Y93H yok	%95 (102/107)	%86 (66/77)	%98 (93/95)	%94 (15/16)	%94 (276/295)
Y93H var	%48 (10/21)	%33 (3/9)	%18 (3/17)	%100 (1/1)	%35 (17/48)
L31I/M/V yok	%88 (111/126)	%85 (68/80)	%86 (92/107)	%100 (16/16)	%87 (287/329)
L31I/M/var ^d	%50 (1/2)	%17 (1/6)	%80 (4/5)	%0 (0/1)	%43 (6/14)

a : Dizi yöntemi: Bir ABI 3730XL DNA Analiz cihazı kullanılarak doğrudan dizi tespiti

b : Başlangıçta NS5A bölgesinin amplifikasyonu mevcut olan 214 hastada SVR24

c : Başlangıçta NS5A bölgesinin amplifikasyonu mevcut olan 129 hastada SVR24

d : L31 M/V, AI447026 çalışmasında ve L31I/M ise AI447031 çalışmasında tespit edilmiştir.

Klinik çalışmalardaki direnç

SUNVEPRA ve daklatasvir kombinasyon tedavisinin çalışıldığı klinik çalışmalarda SVR24 elde edemeyen hastalarda başarısızlık durumunda, ortaya çıkan daklatasvir dirençli substitüsyonlar (NS5A-Y93H ve/veya L31 direnç substitüsyonları) sıklıkla, asunaprevir dirençli substitüsyonlar (NS3-D168 varyantları) ile birlikte tespit edilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

HCV ile enfekte hastalarda daklatasvir ile kombine günde iki kez 100 mg asunaprevirin çoklu dozlarını takiben kararlı durum geometrik ortalamada (%CV) asunaprevir C_{maks} değeri 572 (75) ng/ml, EAA_{0-12s} değeri 1887 (77) ng•s/ml ve C_{min} değeri 47.6 (105) ng/ml idi. HCV ile enfekte bireylerde asunaprevirin pik plazma konsantrasyonları 1 ve 4 saat arasında oluşmuştur. Kararlı duruma, sağlıklı bireylerde 7 gün boyunca günde iki kez uygulamadan sonra ulaşılmıştır. İnsan Caco-2 hücreleriyle yapılan *in vitro* çalışmalar, asunaprevirin bir P-gp substratı olduğuna işaret etmiştir. Asunaprevir yumuşak kapsülün mutlak oral biyoyararlanımı %9.3'tü.

Besinlerin oral emilim üzerindeki etkisi

Sağlıklı gönüllülerde, asunaprevir 100 mg yumuşak kapsülün yüksek yağlı bir yemek (yaklaşık 1000 kcal, yaklaşık %50'si yağ) ile birlikte uygulanması, emilim oranını açlık koşullarına göre arttırmıştır ancak asunaprevirin genel biyoyararlanımı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir ve C_{maks} ve EAA değerlerinde sırasıyla %34 ve %20 artış görülmüştür. Besinlerle birlikte uygulanan asunaprevirin T_{maks} değerine, dozdan yaklaşık 1,5 saat sonra ulaşılrken, aç karnına uygulandığında yaklaşık 2,5 saat sonra ulaşılmıştır.

Dağılım:

Kronik hepatit C olan hastalarda asunaprevirin proteine bağlanma oranı %99'dan yüksekti ve doz aralığı çalışmasında araştırılan dozdan bağımsızdı (günde iki kez 200 mg ila 600 mg). 100 mikrogram [^{14}C]-asunaprevir intravenöz dozu sağlıklı gönüllülere uygulandıktan sonra, kararlı durumda dağılım hacmi 194 L olarak hesaplanmıştır.

Biyotransformasyon:

Yapılan *in vitro* çalışmalar, asunaprevirin daha çok CYP3A'un aracılık ettiği oksidatif metabolizmaya maruz kaldığını ve bir OATP 1B1 ve 2B1 substratı olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülere [^{14}C]-asunaprevirin oral yoldan tek doz halinde uygulamasını takiben, toplam radyoaktivitenin %84'ü feçeste geri kazanılmış (daha çok metabolitler olarak, %7,5 değişmemiş ilaç olarak) ve %1'inden az bir bölümü idrarla atılmıştır (daha çok metabolit olarak). Değişmemiş asunaprevir insan plazmasında dolaşımdaki radyoaktivitenin büyük bölümünü oluşturmuştur ve insan plazmasında az sayıda minör metabolit tespit edilmiştir (asunaprevirin tekrarlı dozlarını takiben asunaprevir ve metabolitlerine toplam maruziyetin %10'undan az).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Asunaprevir C_{maks} , EAA ve C_{min} değerleri, hemen hemen dozla orantılı şekilde artmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Böbrek yetmezliği:

Araştırma aşamasındaki sabit dozlu bir kombinasyon tabletinin (asunaprevir/daklatasvir/araştırma aşamasındaki bir non-nükleozid NS5B inhibitörü) üç bileşeninden biri olan asunaprevirin farmakokinetik özellikleri, normal böbrek fonksiyonu (CrCL <90 ml/dk, Cockcroft-Gault CrCL formülü kullanılarak tanımlanmıştır), hafif (CrCl 60 - <90 ml/dk), orta (CrCl 30 - <60 ml/dk) ya da şiddetli (CrCl <30 ml/dk) böbrek yetmezliği olup hemodiyalize girmeyen ve son dönem böbrek hastalığı (ESRD) olup hemodiyalize giren, HCV

ile enfekte olmayan bireylerde, çoklu doz uygulamasını takiben çalışılmıştır. Normal böbrek fonksiyonu olan bireylere kıyasla, hafif, orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan bireylerde asunaprevirin C_{maks} değeri sırasıyla %29, %65 ve %88 oranında daha yüksek ve asunaprevirin EAA değeri sırasıyla %33, %76 ve %109 oranında daha yüksek olarak hesaplandı. Normal böbrek fonksiyonu olan bireylere kıyasla hemodiyaliz gerektiren ESRD'si olan bireylerde hemodiyalizden kısa bir süre sonra, asunaprevirin C_{maks} değerinde %11 azalma ve EAA değerinde %16 azalma görülmüştür. Dozlama önerileri Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli'ne bakınız.

Karaciğer yetmezliği:

Asunaprevirin farmakokinetiği, yetmezlik görülmeyen gönüllülere kıyasla hafif (Child-Pugh A), orta (Child-Pugh B) ve ağır (Child-Pugh C) karaciğer yetmezliği olan HCV enfeksiyonu bulunmayan gönüllülerde araştırılmıştır. 7 gün süreyle günde iki kez 200 mg asunaprevir verilmiştir. Hafif hepatik yetmezlik, asunaprevir farmakokinetiği üzerinde minimal etkiye sahipti. Asunaprevir kararlı durum maruziyeti (C_{maks} ve EAA), orta (sırasıyla 5,0- ve 9,8-kat) veya ağır hepatik yetmezliği olanlarda (sırasıyla 22,9- ve 32,1-kat), hepatik yetmezlik olmayanlara kıyasla belirgin şekilde daha yüksekti.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojeniz, mutajenez, fertilitenin bozulması

Asunaprevir RHD EAA değerinin 350 katındaki EAA değerlerinde farelerde ya da RHD EAA değerinin 54 katında sıçanlarda karsinojenik değildi. *In vitro* mutajenez (Ames) testlerinde, Çin Hamsteri over hücrelerindeki memeli mutasyon testlerinde ya da sıçanlarda yapılan bir *in vivo* oral mikronükleus çalışmasında mutajenik ya da klastojenik etkinlik kanıtı gözlenmemiştir. Asunaprevirin test edilen hiçbir dozda erkek ya da dişi sıçanların doğurganlığı üzerinde etkisi olmamıştır. Etkilenmemiş erkek ve dişilerdeki en yüksek EAA değeri, RHD EAA değerinin sırasıyla 105 ve 101 katıydı.

Hayvan toksikolojisi

10 hafta boyunca asunaprevirin uygulandığı yavru sıçanlarda toksisite profili, yetişkin sıçanlarda gözlenene benzerdi. Abdominal distansiyon ve vücut ağırlığı ile yem tüketimi değişiklikleri 400 mg/kg/gün (test edilen en yüksek doz) dozunda advers etkiler olarak değerlendirilmiştir. Yavru sıçanlarda advers etkinin gözlenmediği düzey (NOAEL) için EAA değeri RHD EAA değerinin 98 katıydı.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Orta zincirli trigliseridler

Gliserol monokaprilokapat

Polisorbat 80

Bütile hidroksitoluen

Kapsül kabuğu:

Jelatin

Sorbitol sorbitan çözeltisi

Gliserin

Saf su

Titanyum dioksit

Opacode® Monogram mürekkebi (siyah)
Bileşenleri:
SDA 35A alkol (Etanol/Etil Asetat)
Propilen glikol
Siyah demir oksit
Polivinil asetat ftalat
Saf su
İzopropil alkol
Polietilen glikol 400/Macrogol
Amonyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton tabanlı bastır aç alüminyum folyolu, 254 mikron Polivinil Klorür / 51 mikron Aclar (PVC/Aclar) şeffaf blister'lerde 56 Kapsül içeren kutu ambalajlarda (her biri 14 yumuşak kapsül içeren 4 blister)

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

Kullanılmayan ürün veya atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb Co., ABD lisansı ile
Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Sarıyer-İstanbul
Tel: (0212) 335 89 00
Faks: (0212) 286 24 96
E-mail: ruhsat@bms.com

8. RUHSAT NUMARASI

2016/148

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.03.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ